



Riduzione della nutrizione parenterale e del supporto idratativo, e profilo di sicurezza del trattamento a lungo termine con teduglutide in pazienti con insufficienza intestinale associata a sindrome dell'intestino corto: lo studio STEPS-3¹

Seidner DJ, Fujioka K, Boullata JI, Iyer K, Lee HM, Ziegler TR.

Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. *Nutr Clin Pract* 2018 Aug;33(4):520-527

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

**Per l'uso pediatrico il medicinale non è dispensabile a carico del SSN*

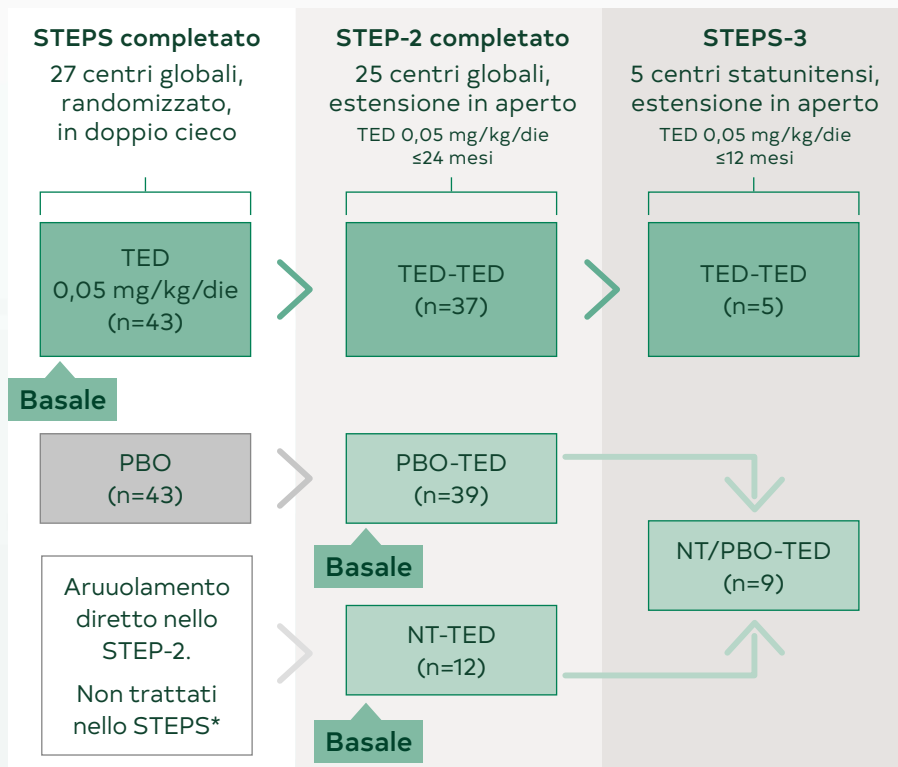
BACKGROUND

Nello studio randomizzato, controllato con placebo STEPS e nella sua estensione in aperto di 2 anni STEPS-2, teduglutide ha ridotto la necessità di PS in pazienti con SBS-IF.¹

LO STUDIO STEPS-3

Lo STEPS-3 è stata un'ulteriore estensione in aperto di 1 anno dello studio di estensione in aperto STEPS-2, disegnata principalmente per valutare la sicurezza a lungo termine di teduglutide in pazienti con SBS-IF.¹

DISEGNO DELLO STUDIO



/ I pazienti del gruppo NT/PBO-TED non erano stati trattati o avevano ricevuto placebo nello studio iniziale controllato con placebo (STEPS) e avevano ricevuto TED nello studio STEPS-2.¹

/ I pazienti del gruppo TED-TED avevano ricevuto TED nello studio iniziale controllato con placebo (STEPS) e nello STEPS-2.¹

*I pazienti che avevano completato l'ottimizzazione dei fluidi e la stabilizzazione, ma che non erano stati randomizzati nello STEPS perché l'arruolamento era stato completato, sono stati considerati eleggibili per l'arruolamento diretto nello STEPS-2.¹

Diagramma di flusso dei pazienti negli studi STEPS .
Elaborazione grafica di figura 1 in ref. 1

ENDPOINT DI EFFICACIA E PROFILO DI SICUREZZA

Parametri predefiniti di efficacia

- / Variazione assoluta e relativa dal basale del volume di PS ricevuto¹
- / Riduzione dei giorni di infusione di PS per settimana¹
- / Numero di pazienti che ottengono l'indipendenza dal PS nello studio STEPS-3¹

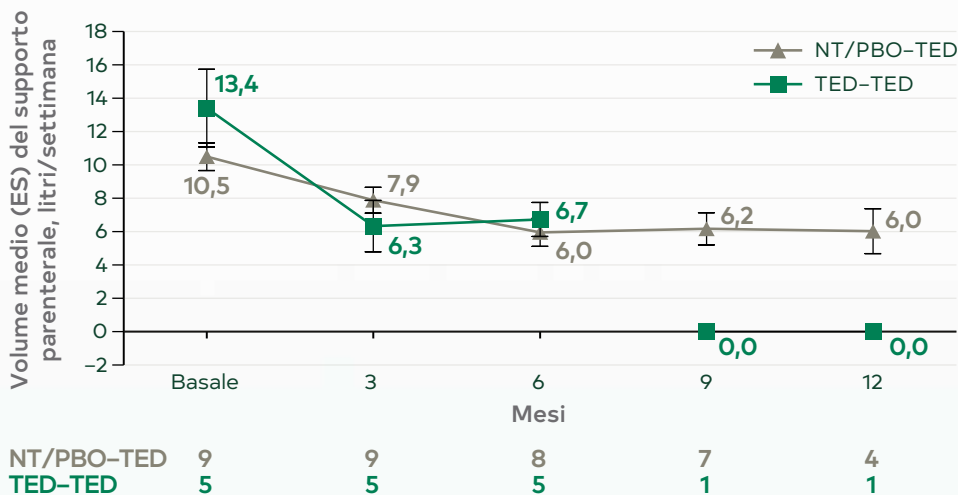
Parametri predefiniti di tollerabilità

- / Durata dell'esposizione a TED¹
- / Incidenza di TEAE e TEAE seri¹
- / Esame obiettivo¹
- / Segni vitali¹
- / Risultati dell'elettrocardiogramma¹
- / Valutazioni con colonscopia¹
- / Esami di laboratorio¹
- / Valutazione della formazione di anticorpi anti-TED¹

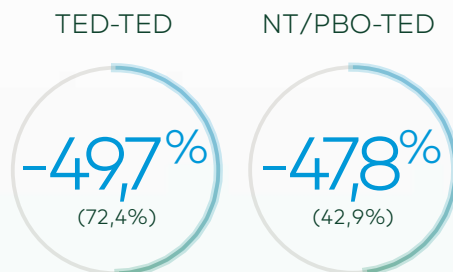
RISULTATI

Efficacia

In pazienti con SBS-IF il trattamento a lungo termine con teduglutide per ≤42 mesi è risultato associato a un'efficacia mantenuta nel tempo e a un'ulteriore riduzione della necessità di PS.¹



Riduzione media (DS) % dal basale del volume di PS



Riduzione media (ES) del PS. La tabella sotto il grafico mostra il numero di pazienti ad ogni visita corrispondente a quel *timepoint*.

Elaborazione grafica di figura 2 in ref. 1

Elaborazione grafica di dati da testo in ref. 1

Oltre alla riduzione media del volume di PS rispetto al basale nello studio STEPS-3, i pazienti hanno manifestato una riduzione della frequenza di infusioni.¹

Riduzione media (DS) dal basale dei giorni di PS all'ultima visita



Al termine dello studio STEPS-3, 4 pazienti sono risultati indipendenti dal PS.¹

Pazienti indipendenti dal PS



Elaborazione grafica di dati da testo in ref. 1

Profilo di sicurezza

I risultati di sicurezza in pazienti con esposizione prolungata a **teduglutide** indicano che il farmaco è **stato ben tollerato** e i dati sono in linea con quanto atteso in base agli studi precedenti.¹



Nessun nuovo segnale avverso di sicurezza emerso nello studio di estensione a lungo termine STEPS-3.¹



Nessun paziente ha manifestato eventi avversi seri emersi durante il trattamento e associati al farmaco.¹



Alcuni pazienti hanno sviluppato anticorpi anti-TED, senza apparente effetto sull'efficacia.¹



Peso corporeo e BMI medi sono rimasti relativamente stabili nel corso dello studio.¹



I pazienti hanno mantenuto o migliorato lo stato nutrizionale in presenza di riduzioni del volume di PS.¹

CONCLUSIONI

I risultati dello studio di estensione in aperto STEPS-3 forniscono supporto generale al **profilo di sicurezza**, alla **tollerabilità** e all'**utilità clinica di teduglutide** nel trattamento di adulti con SBS-IF per ≥ 36 mesi.¹

BMI = indice di massa corporea
 DS = deviazione standard
 NT = non trattati
 PBO = placebo
 PS = supporto parenterale
 SBS-IF = insufficienza intestinale associata a sindrome dell'intestino corto
 TEAE = eventi avversi emersi durante il trattamento

Bibliografia

1. Seidner DJ, Fujioka K, Boullata JI, Iyer K, Lee HM, Ziegler TR. Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. *Nutr Clin Pract* 2018 Aug;33(4):520-527
2. Revestive® (teduglutide). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Classe di rimborsabilità: H
Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di un Centro Ospedaliero Specialistico per Regione, individuato dalle Regioni e Province Autonome (RRL).
 Specialisti: gastroenterologo.
 Prezzo al pubblico: € 28.248,97

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



Revestive®
 teduglutide

Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome—Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study

Nutrition in Clinical Practice
Volume 00 Number 0
April 2018 1–8
© 2018 The Authors. *Nutrition in Clinical Practice* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
DOI: 10.1002/necp.10092
wileyonlinelibrary.com

WILEY

Douglas L. Seidner, MD, AGAF, FACG, CNSC¹; Ken Fujioka, MD²;
Joseph I. Boullata, PharmD, RPh, BCNSP, FASPEN³; Kishore Iyer, MBBS, FRCS, FACS⁴; Hak-Myung Lee, PhD⁵; and Thomas R. Ziegler, MD⁶

Abstract

Background: Patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS–IF) require parenteral support (PS) to maintain fluid balance or nutrition. Teduglutide (TED) reduced PS requirements in patients with SBS–IF in the randomized, placebo (PBO)-controlled STEPS study (NCT00798967) and its 2-year, open-label extension, STEPS-2 (NCT00930644). **Methods:** STEPS-3 (NCT01560403), a 1-year, open-label extension study in patients with SBS–IF who completed STEPS-2, further monitored the safety and efficacy of TED (0.05 mg/kg/day). Baseline was the start of TED treatment, in either STEPS or STEPS-2. At the end of STEPS-3, patients treated with TED in both STEPS and STEPS-2 (TED–TED) received TED for ≤ 42 months, and patients treated with TED only in STEPS-2 (no TED treatment [NT]/PBO–TED) received TED for ≤ 36 months. **Results:** Fourteen patients enrolled (TED–TED, $n = 5$; NT/PBO–TED, $n = 9$) and 13 completed STEPS-3. At the last dosing visit, mean (SD) PS was reduced from baseline by 9.8 (14.4 [50%]) and 3.9 (2.8 [48%]) L/week in TED–TED and NT/PBO–TED, respectively. Mean (SD) PS infusions decreased by 3.0 (4.6) and 2.1 (2.2) days per week from baseline in TED–TED and NT/PBO–TED, respectively. Two patients achieved PS independence; 2 additional patients who achieved independence in STEPS-2 maintained enteral autonomy throughout STEPS-3. All patients reported ≥ 1 treatment-emergent adverse event (TEAE); 3 patients had TEAEs that were reported as treatment related. No patient had a treatment-related treatment-emergent serious AE. **Conclusions:** Long-term TED treatment yielded a safety profile consistent with previous studies, sustained efficacy, and a further decline in PS requirements. (*Nutr Clin Pract.* 2018;00:1–8)

Keywords

glucagon-like peptide-2; intestinal failure; parenteral nutrition; short bowel syndrome; teduglutide

In adults, intestinal failure associated with short bowel syndrome (SBS–IF) is an uncommon but life-altering condition that occurs as a consequence of surgical resection or disease with or without partial or complete colonic resection, typically in patients with inflammatory bowel disease, intestinal obstruction, ischemic events, fistula resection, or malignancy.¹ As a result of reduction in residual small-bowel length and absorptive function, patients with SBS–IF experience generalized protein-energy malnutrition, dehydration, and micronutrient depletion due to a loss in intestinal absorptive capacity and often require long-term parenteral support (PS) in the form of parenteral nutrition and/or intravenous hydration, depending on the extent of bowel resection and the presence of colon-in-continuity.² Patients with SBS–IF require PS to maintain hydration and nutrition status, including energy, protein sources (amino acids), vitamins, trace elements, and electrolytes.¹

Although PS provides vital fluid and nutrient support for patients with SBS–IF, this therapeutic approach is associated with potentially serious or life-threatening complications (eg, risk for catheter-related infection and liver failure).³ Patients with SBS–IF also have impaired health-related quality of life characterized by feelings of social isolation, a disruption of activities of daily living, and gastrointestinal (GI) symptoms (eg, diarrhea, abdominal pain).^{4–6}

Teduglutide (TED) is a synthetic analog of endogenous glucagon-like peptide-2, which is synthesized in the ileum and colon of healthy individuals.⁷ Subcutaneous TED administration promotes intestinal adaptation, enhances intestinal absorptive capacity, and enables reduction of PS in patients with SBS–IF.⁸ TED is approved in the United States (adults) and Europe (adults and children aged ≥ 1 year) for the treatment of patients

who are PS dependent.^{9,10} In the pivotal, phase III, 24 week, multinational, placebo (PBO)-controlled STEPS study (NCT00798967; EudraCT: 2008-006193-15), the primary study endpoint ($\geq 20\%$ reduction in PS volume at Week 20 that was maintained at Week 24) was met in 63% of adult patients treated with subcutaneous TED 0.05 mg/kg/day compared with 30% of patients treated with PBO ($P < 0.01$).⁸ In the open-label, 2-year, multinational extension study (STEPS-2; NCT00930644; EudraCT: 2009-011679-65), treatment with subcutaneous TED 0.05 mg/kg/day for ≤ 24 months was well tolerated and resulted in additional reductions in weekly PS volume and number of days of PS infusions per week while maintaining patients' nutrition status.¹¹ The objective of STEPS-3 (NCT01560403) was to further assess the long-term safety and efficacy of TED in patients with SBS-IF who had completed the STEPS-2 study.

Methods

Study Design and Population

STEPS-3 was an additional 1-year, open-label extension of the STEPS-2 open-label TED extension study, designed primarily to assess the long-term safety of TED in patients with SBS-IF. In addition, efficacy outcome data using measures from the original STEPS study were collected. STEPS-3 was conducted in the United States, and 5 of the 7 STEPS-2 study sites participated (ie, of the 88 patients who participated in STEPS-2, 24 patients came from the United States [7 sites; 18 patients] and Canada [3 sites; 6 patients]); the majority were from Europe (7 countries; 64 patients). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the International

Conference on Harmonisation and Good Clinical Practice, and the study protocol was approved by institutional review boards.

Eligible adult participants in STEPS-3 had completed 24 months of TED treatment in STEPS-2, regardless of whether they had been weaned from PS, and they had provided written informed consent before the initiation of study-related procedures. All patients received TED 0.05 mg/kg/day by subcutaneous injection.

The STEPS-3 study population was stratified into 2 subgroups for the purpose of data analysis, depending on length of TED treatment (Figure 1). The TED-TED subgroup was composed of patients who received TED in the initial PBO-controlled trial (STEPS) and in the open-label STEPS-2 study. The no teduglutide treatment (NT)/PBO-TED subgroup included patients who received NT (entered STEPS-2 directly) or PBO in the initial PBO-controlled trial (STEPS) and TED in STEPS-2. Compliance with the dosing regimen, a prespecified endpoint, was monitored by counting used and unused vials of study drug on return patient visits and was considered to have been achieved if $\geq 80\%$ of planned doses were administered (ie, [vials dispensed-vials returned intact]/days on treatment). Baseline demographics, patient characteristics, and efficacy parameters were based on the intent-to-treat (ITT) population. Baseline for the parameters assessed in STEPS-3 was defined as the start of TED treatment in the STEPS study for patients in TED-TED or the start of TED treatment in STEPS-2 for patients in the NT/PBO-TED subgroup (Figure 1). As such, observations collected for the patients who received PBO in the initial STEPS trial were not included in the analysis of the NT/PBO-TED subgroup. The safety analysis population included all patients who

From the ¹Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; ²Scripps Clinic, La Jolla, CA, USA; ³Hospital of the University of Pennsylvania and Drexel University, Philadelphia, PA, USA; ⁴Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA; ⁵Shire Human Genetic Therapies, Inc., Lexington, MA, USA; and ⁶Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA.

Financial disclosure: The clinical trial was funded by NPS Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA, USA. NPS Pharmaceuticals, Inc., is a wholly owned indirect subsidiary of Shire. Editorial support, funded by Shire, was provided by Complete Healthcare Communications, LLC (West Chester, PA, USA). The sponsor of the study participated in study design, data collection, data analysis, data interpretation, review, and approval of the final report, and provided the study drug.

Conflicts of interest: D.L. Seidner received research support from and served as a study investigator, consultant, and advisory board member for NPS Pharmaceuticals, Inc., and as a consultant for Shire; K. Fujioka served as a consultant and study investigator for NPS Pharmaceuticals, Inc., and as a speaker for Shire; J.I. Boullata served as a study investigator and advisory board member for NPS Pharmaceuticals, Inc.; K. Iyer served as a consultant, study investigator, and advisory board member for and received research support from NPS Pharmaceuticals, Inc., and has served as a consultant for Shire; H.-M. Lee is an employee of Shire; and T.R. Ziegler served as a study investigator for NPS Pharmaceuticals, Inc.

Received for publication August 18, 2017; accepted for publication March 5, 2018.

This article originally appeared online on xxxx 0, 0000.

Corresponding Author:

Douglas L. Seidner, MD, AGAF, FACG, CNSC, Vanderbilt University Medical Center, 1211 21st Avenue South, Ste 514 MAB, Nashville, TN 37232-2713, USA.
Email: douglas.seidner@vanderbilt.edu

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

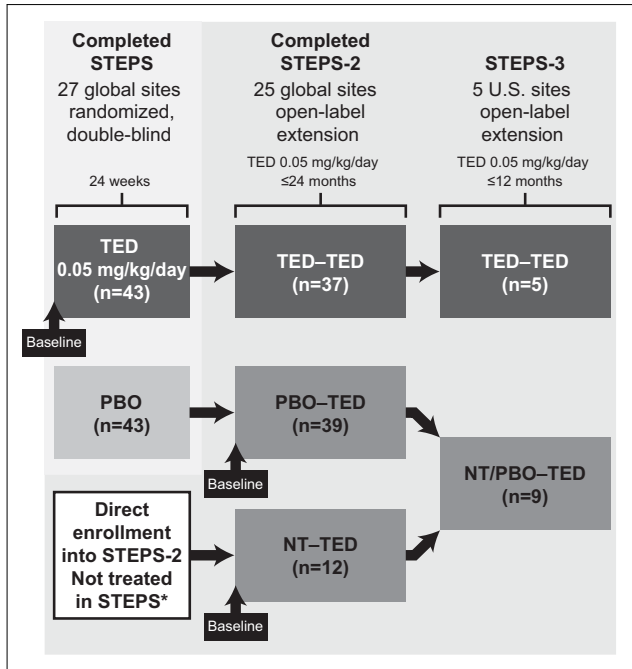


Figure 1. Flow diagram of patients across the STEPS studies. NT/PBO–TED received NT or PBO in initial PBO-controlled trial (STEPS) and TED in STEPS-2. TED–TED received TED in initial PBO-controlled trial (STEPS) and in STEPS-2. *Patients who completed fluid optimization and stabilization but were not randomized in STEPS because of full study enrollment were eligible for direct enrollment into STEPS-2. NT, no teduglutide treatment; PBO, placebo; TED, teduglutide.

received ≥ 1 dose of study drug in this extension study and was identical to the ITT population.

Efficacy and Safety Measures

Study visits were conducted every 3 months. Prespecified efficacy parameters included absolute and relative change from baseline in actual PS volume received, reduction in days of PS infusions per week, and number of patients who achieved independence from PS in the STEPS-3 study. Prespecified safety parameters included duration of exposure to TED; incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and treatment-emergent serious adverse events (TESAEs); physical examinations; vital signs; electrocardiogram results; colonoscopy evaluations; clinical laboratory testing (including serum chemistries for liver and kidney biochemical values, pancreatic enzymes, and electrolytes); and assessment of TED-specific antibody formation. Body weight and body mass index (BMI) were determined as post hoc analyses because of a data correction to 1 patient's weight. Electrocardiograms and colonoscopies were performed at the first and final study visits; all other safety parameters were assessed at every study visit.

Data Analysis

Descriptive statistics were used to summarize the baseline and demographic characteristics, efficacy endpoints, and TEAEs; the study was not designed or sufficiently powered to determine the statistical significance of safety or efficacy endpoints.

Results

Of the 14 patients who completed treatment with TED in STEPS-2 and enrolled in STEPS-3 (ITT population), 13 patients completed the study (ie, were receiving TED at the time the study concluded). One patient was lost to follow-up after being treated with TED for 8 months; however, available data from this patient were included in the analysis. The confluence of the rolling start dates and the study end date meant that all patients did not receive 12 months of TED treatment. The mean (SD) duration of exposure to TED during STEPS-3 was 38.9 (9.8) weeks for the overall population, 41.5 (8.4) weeks for NT/PBO–TED, and 34.3 (11.3) weeks for TED–TED. Combined with the TED treatment in the STEPS-2 study, the total TED exposure time was ≤ 36 months for NT/PBO–TED and ≤ 42 months for TED–TED. Of the 14 patients enrolled in STEPS-3, 8 (57%) received $\geq 80\%$ of the planned dose: 67% ($n = 6/9$) in the NT/PBO–TED and 40% ($n = 2/5$) in the TED–TED subgroups. Patient demographics and baseline characteristics are summarized in Table 1.

Efficacy

At baseline, the mean (SD) PS volume requirements were 13.4 (11.6) and 10.5 (7.5) L/week for patients in the TED–TED and NT/PBO–TED subgroups, respectively. From study baseline to the final dosing visit, mean (SD) total PS volume was reduced during the STEPS-3 study period by 9.8 (14.4) and 3.9 (2.8) L/week for patients in the TED–TED and NT/PBO–TED subgroups, respectively. The mean (SD) percentage reduction from baseline in PS volume was 49.7% (72.4%) for the TED–TED subgroup and 47.8% (42.9%) for the NT/PBO–TED subgroup. In addition, patients in the TED–TED subgroup compared with the NT/PBO–TED subgroup exhibited greater reductions in actual mean PS volume at all visits (Figure 2). In addition to the mean volume reduction with time during STEPS-3 compared with baseline, patients reduced the frequency of required PS infusions. For patients in the TED–TED subgroup, the reduction from baseline in mean (SD) days per week receiving PS at the last dosing study visit in this extension study was 3.0 (4.6) days. Patients in the NT/PBO–TED subgroup had a reduction of 2.1 (2.2) days per week receiving PS. Eight of 14 patients had a ≥ 1 -day reduction in PS, and 6 of 14 patients had a ≥ 3 -day reduction. At the completion of the STEP-3 study,

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics.

Characteristic	NT/PBO–TED ^a (n = 9)	TED–TED ^b (n = 5)	All Patients (n = 14)
Mean (SD) age, ^c years	55.9 (12.2)	55.8 (10.7)	55.9 (11.3)
Age range, n (%)			
<45 years	2 (22)	1 (20)	3 (21)
45–<65 years	6 (67)	3 (60)	9 (64)
≥65 years	1 (11)	1 (20)	2 (14)
Women, n (%)	6 (67)	4 (80)	10 (71)
Race, n (%)			
White	7 (78)	5 (100)	12 (86)
Black	2 (22)	0	2 (14)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	9 (100)	5 (100)	14 (100)
Mean (SD) body weight, kg	68.5 (14.2)	58.4 (14.2)	64.9 (14.5)
Mean (SD) BMI, kg/m ²	24.4 (4.2)	21.8 (3.2)	23.5 (3.9)
Reason for resection, n (%)			
Vascular disease	1 (11)	3 (60)	4 (29)
Crohn's disease	2 (22)	0	2 (14)
Injury	1 (11)	1 (20)	2 (14)
Volvulus	1 (11)	0	1 (7)
Cancer	0	0	0
Other	4 (44)	1 (20)	5 (36)
Colon remaining, n (%)	7 (78)	3 (60)	10 (71)
Colon-in-continuity, n (%)	5 (56)	3 (60)	8 (57)
Mean (SD) percentage of colon remaining ^d	52.6 (39.9)	50.0 (0.0)	51.8 (32.6)
Median (range) estimated remaining small intestine, ^e cm	55 (17–100)	76 (30–190)	66 (17–190)
Stoma, n (%)	2 (22)	3 (60)	5 (36)
Mean (SD) time since start of PS dependence, years	6.5 (9.1)	5.0 (3.5)	6.0 (7.4)

BMI, body mass index; NT, no teduglutide treatment; PBO, placebo; PS, parenteral support (parenteral nutrition and/or intravenous hydration); TED, teduglutide.

^aNT/PBO–TED received NT or PBO in initial PBO-controlled trial (STEPS) and TED in STEPS-2.

^bTED–TED received TED in initial PBO-controlled trial (STEPS) and in STEPS-2.

^cAge at informed consent in initial PBO-controlled trial (STEPS).

^dIncludes only patients with a colon (NT/PBO–TED, n = 7; TED–TED, n = 3; all patients, n = 10).

^eIncludes only patients with known residual small intestine length (NT/PBO–TED, n = 7; TED–TED, n = 5; all patients, n = 12).

4 patients were independent from PS. Two female patients (aged 43 and 41 years) with no stoma, colon-in-continuity, and baseline PS volumes of 4.5 and 4.7 L/week achieved enteral autonomy after 126 and 130 weeks, respectively, with TED treatment. The other 2 patients had achieved independence from PS during the STEPS-2 study and maintained long-term enteral autonomy in STEPS-3. These 2 patients were women (aged 61 and 60 years) with no stoma and baseline PS volumes of 4.1 and 6.3 L/week, respectively.

Safety

TED-specific antibody-positive samples were reported in 3 of 14 patients (21%), all of whom were in the NT/PBO–TED subgroup. In 1 of these patients, neutralizing antibodies specific for TED were detected at the first visit in STEPS-3, but the Month 3 visit sample was negative

for such antibodies. Subsequent sample results collected at Months 6 and 9 did not detect neutralizing TED antibodies.

TEAEs were reported by 100% of patients; most were mild to moderate in severity and none led to study discontinuation. There were no deaths during the study. There were no reports of pancreatic-related events or GI stenosis/obstruction in this extension study. Among the overall study population, the most common TEAEs were asthenic conditions (an adverse event [AE] grouping consisting of medically similar terms including asthenia, decreased activity, fatigue, and lethargy) and diarrhea (Table 2). Five patients (36%) reported ≥1 TESA during the study. None of the 14 TESAs reported were considered by the study investigators to be related to treatment with TED (Table S1). There were no electrocardiogram abnormalities reported as a TEAE or TESA. There was 1 reported

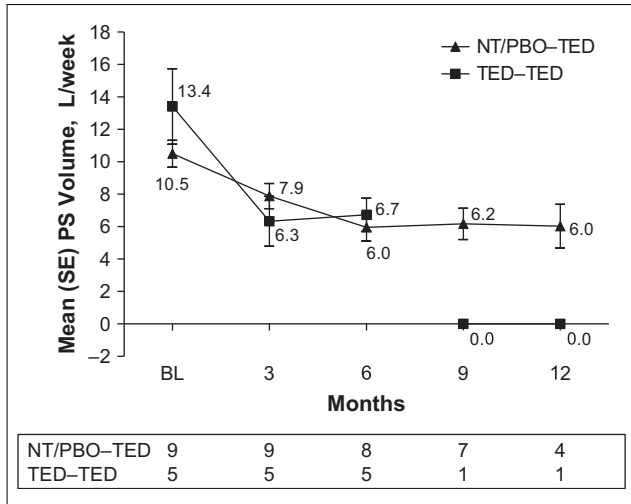


Figure 2. Mean (SE) reduction in parenteral support. NT/PBO-TED received NT or PBO in initial PBO-controlled trial (STEPS) and TED in STEPS-2. TED-TED received TED in initial PBO-controlled trial (STEPS) and in STEPS-2. The table below the graph has the number of patients for each study visit that corresponds to each time point. BL, baseline; NT, no teduglutide treatment; PBO, placebo; PS, parenteral support (parenteral nutrition and/or intravenous hydration); TED, teduglutide.

Table 2. Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥ 2 Patients Sorted by Incidence in Overall Population.

Adverse Event Group or Preferred Term	NT/PBO-TED ^a (n = 9) n (%), Events	TED-TED ^b (n = 5) n (%), Events
Asthenic conditions	2 (22), 2	1 (20), 1
Diarrhea	1 (11), 1	2 (40), 3
Abdominal pain	2 (22), 2	0
Benign neoplasms gastrointestinal	2 (22), 2	0
Catheter sepsis	0	2 (40), 2
Cognition and attention disorders and disturbances	2 (22), 3	0
Dyspnea	0	2 (40), 2
Hypersensitivity	2 (22), 2	0
Viral infection	2 (22), 2	0
Weight decreased	0	2 (40), 3

NT, no teduglutide treatment; PBO, placebo; TED, teduglutide.

^aNT/PBO-TED received NT or PBO in initial PBO-controlled trial (STEPS) and TED in STEPS-2.

^bTED-TED received TED in initial PBO-controlled trial (STEPS) and in STEPS-2.

serious cardiac AE in a patient with bilateral pneumonia and acute congestive heart failure; the events were deemed by the investigator to be unrelated to treatment with TED.

Colonoscopy procedures were scheduled at the first STEPS-3 study baseline visit (ie, the end of STEPS-2) and at the end of STEPS-3 study visit (ie, Month 12 or early termination). Per the study protocol, polyps were removed at the baseline study visit before the patient could continue in the STEPS-3 extension study. Four of the 10 patients with remnant colon had colonoscopies at both the first visit and the end-of-study visit. Of these 4 patients, 1 patient had hyperplastic colon polyps at the first study visit and colon polyps at the final study visit (no additional histology reported), and 1 patient had a tubular adenoma at the final study visit only (normal baseline colonoscopy). Three of the 10 patients with remnant colon had only the first visit colonoscopy; 1 patient had cecal polyps with histology of tubular adenoma. The remaining 3 of 10 patients with remnant colon had only a single, unscheduled visit colonoscopy; 1 of these patients was initially evaluated for possible polyps, but follow-up histology showed that no polyp was present. Collectively, of the 10 patients with remnant colon, 3 patients had adenoma or polyps based on the colonoscopy and/or histology evaluations.

Patients maintained their nutrition status, as demonstrated by the lack of substantial changes in mean (SD) body weight (TED-TED, -3.0 [6.7] kg; NT/PBO-TED, -0.9 [4.6] kg) or BMI (TED-TED, -1.0 [2.4] kg/m²; NT/PBO-TED, -0.3 [1.6] kg/m²) at the last dosing visit compared with baseline (Table S2). In addition, patients exhibited stable electrolyte levels (ie, calcium, magnesium, and phosphate), as reflected in the absence of meaningful changes from baseline at the end of study visit. There were no clinically meaningful changes in mean (SD) concentrations for blood urea nitrogen (TED-TED, 3.4 [15.7] mmol/L; NT/PBO-TED, 0.7 [2.3] mmol/L), serum creatinine (TED-TED, 23.0 [61.5] μ mol/L; NT/PBO-TED, -3.4 [12.7] μ mol/L), serum sodium (TED-TED, -1.6 [7.3] mmol/L; NT/PBO-TED, 0.6 [3.0] mmol/L), or urine sodium (TED-TED, 56.2 [43.2] mmol/L; NT/PBO-TED, -22.3 [64.8] mmol/L) in patients at the end of study visit compared with baseline. One patient in the NT/PBO-TED subgroup reported an elevation in serum creatinine levels (126 μ mol/L; upper limit of normal, 115 μ mol/L) that returned to 116 μ mol/L by the 6 month visit and remained within normal limits through the end of study visit; this event was considered to be unrelated to treatment by the site investigator. Stable serum albumin levels were maintained in all patients, and mean decreases in serum concentrations of alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) were reported in all

Table 3. Change in Serum Albumin Level and Liver Enzymes From Baseline to Last Dosing Study Visit.

Liver Function Tests/Liver Enzymes	NT/PBO–TED ^a (n = 9)	TED–TED ^b (n = 5)
Serum albumin level (normal range, 32–50 g/L)		
Baseline, g/L, mean (SD)	39.1 (3.2)	41.4 (4.3)
Change from baseline, g/L, mean (SD)	0.7 (3.2)	–2.8 (3.6)
>10% increase from baseline at EOT, n (%)	1 (11)	0
>10% decrease from baseline at EOT, n (%)	1 (11)	1 (20)
Alkaline phosphatase (normal range, 37–147 U/L)		
Baseline, U/L, mean (SD)	124.8 (50.1)	130.4 (50.8)
Change from baseline, U/L, mean (SD)	–18.7 (25.7)	–17.0 (39.9)
>10% increase from baseline at EOT, n (%)	0	1 (20)
>10% decrease from baseline at EOT, n (%)	4 (44)	2 (40)
ALT (normal range, 0–55 U/L)		
Baseline, U/L, mean (SD)	34.7 (22.6)	24.8 (4.9)
Change from baseline, U/L, mean (SD)	–4.0 (14.3)	–2.6 (10.7)
>10% increase from baseline at EOT, n (%)	3 (33)	2 (40)
>10% decrease from baseline at EOT, n (%)	6 (67)	2 (40)
AST (normal range, 0–45 U/L)		
Baseline, U/L, mean (SD)	31.0 (10.8)	25.4 (5.6)
Change from baseline, U/L, mean (SD)	–2.2 (6.6)	–1.4 (8.1)
>10% increase from baseline at EOT, n (%)	2 (22)	1 (20)
>10% decrease from baseline at EOT, n (%)	5 (56)	2 (40)
Bilirubin (normal range, 5.1–25.7 μmol/L)		
Baseline, μmol/L, mean (SD)	8.7 (7.5)	8.5 (4.0)
Change from baseline, μmol/L, mean (SD)	–2.5 (6.2)	–3.4 (4.4)
>10% increase from baseline at EOT, n (%)	1 (11)	0
>10% decrease from baseline at EOT, n (%)	4 (44)	3 (60)
GGT (normal range, 0–30 U/L)		
Baseline, U/L, mean (SD)	79.0 (56.1)	57.8 (82.4)
Change from baseline, U/L, mean (SD)	–9.9 (26.7)	–4.4 (11.7)
>10% increase from baseline at EOT, n (%)	3 (33)	1 (20)
>10% decrease from baseline at EOT, n (%)	5 (56)	3 (60)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; EOT, end of treatment; GGT, γ -glutamyl transferase; NT, no teduglutide treatment; PBO, placebo; TED, teduglutide.

^aNT/PBO–TED received NT or PBO in initial PBO-controlled trial (STEPS) and TED in STEPS-2.

^bTED–TED received TED in initial PBO-controlled trial (STEPS) and in STEPS-2.

but 2 patients at the end of study visit compared with baseline (Table 3). Furthermore, for each liver enzyme measured, more patients experienced a >10% decrease between baseline and end of treatment than experienced a >10% increase in these measures (Table 3).

Two patients had mild hepatobiliary-related laboratory findings reported at baseline that continued throughout the study. The increases in ALT and γ -glutamyl transferase (GGT) reported in these 2 patients were not deemed to be clinically significant and were not considered by the site investigator to be related to treatment with TED. During the study, increased serum lipase concentrations (>3 times upper limit of normal) were reported in 3 patients, and increased serum amylase concentrations (≥ 350 U/L) were reported in 1 patient, without reported clinical evidence of pancreatitis. An additional patient had decreased amylase levels (≤ 15 U/L) postbaseline.

Discussion

The findings from the open-label STEPS-3 extension study provide general support for the safety, tolerability, and clinical utility of TED in the treatment of adults with SBS–IF for ≥ 36 months.

The safety data in patients with extended exposure to TED indicated that the drug was well tolerated, and data were in line with the expectations based on previous studies. No indication of new adverse safety signals emerged in the STEPS-3 long-term extension study. The development of anti-TED-specific antibodies was reported in some patients, but this finding had no apparent effect on the efficacy of TED, as determined by PS adjustments during the course of this study among these individuals. Although the intestinotrophic properties of TED may account for the favorable effects of intestinal adaptation observed in

patients with SBS,¹² the development of GI polyps is a previously identified safety concern.^{8,11} In this small open-label, 1-year STEPS-3 study, 10 patients had remnant colon and underwent colonoscopy procedures. In total, 3 patients were reported to have polyps at either the first study visit and/or the final study visit, 2 of whom had histologically confirmed adenoma. In the preceding open-label, 2-year STEPS-2 study, 9 patients had reported polyps with no case of overt malignancy related to polyps reported, 5 of whom had histologically confirmed adenoma.^{11,13} Collectively, when the overlap in the STEPS-2 final visit and the STEPS-3 baseline visit is considered, 10 patients were reported to have polyps throughout the STEPS study series. Together, these colonoscopy results support the safety-related recommendation in the U.S. and European prescribing information stating that patients receiving TED have regular colonoscopy for signs of neoplastic growth.^{9,10} The ongoing global registry study for patients with SBS (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01990040) will provide needed data regarding the incidence of colorectal polyps in the SBS population overall, as well as among patients treated with TED, during a follow-up period of at least 10 years. Any available results from routine colonoscopies will be captured as part of the clinical outcomes data collection registry, and may permit a more comprehensive analysis of the potential risk of polyp formation associated specifically with TED therapy.

Patients maintained and improved nutrition status in the presence of PS volume reductions, as evidenced by the reported vital signs and chemistry laboratory tests during the course of the study. Although 2 patients experienced episodes of decreased body weight that were reported as TEAEs, these episodes appeared to be transient; mean body weight and BMI remained relatively stable during the course of the study. Furthermore, electrolyte levels remained steady or improved during the course of the study, and mean serum kidney biochemical values generally remained stable between baseline and the end of the study. In addition, mean serum albumin levels were relatively unchanged at the end of the study compared with baseline, indicating that stable nutrition status was maintained during the course of the study.^{14,15} It is notable that stable or improved nutrition status found in this 1-year extension study is similar to that reported in the previous 2-year STEPS-2 study,¹¹ further supporting the conclusion that extended exposure to TED is well tolerated.

Long-term PS is associated with increased risk of liver damage, and advanced liver disease has been reported in 0%–50% of patients receiving chronic PS; the greatest risk is in patients with ultrashort bowel (<50 cm).^{16,17} During the preceding STEPS-2 study, serum concentrations of liver enzymes either declined or remained stable during 2.0–2.5 years of TED treatment in the study group as a

whole. In the subgroup of patients who experienced $\geq 50\%$ reductions in PS volume, liver enzymes decreased by a mean of 6%–44% from baseline values.¹¹ The improvement in liver biochemical values seen in STEPS-2 continued in this study, with mean decreases from baseline in ALP, ALT, AST, GGT, and bilirubin levels observed at the end of treatment. In addition, for each liver enzyme measured, more patients experienced >10% decreases from baseline than experienced >10% increases from baseline at end of treatment. Together, the results of this study support previous findings indicating that in patients receiving TED, chronic PS can be reduced with corresponding improvements in liver function.

TED has been shown to enhance intestinal absorption in patients with SBS–IF.¹⁸ Therefore, it is important that patients who achieve improvements in intestinal fluid absorption during treatment with TED also achieve balanced reductions in the need for PS to minimize the risk for fluid overload. In this study, long-term treatment with TED for ≤ 42 months was associated with sustained efficacy and a further decline in PS requirements in patients with SBS–IF. It is also noteworthy that some patients who achieved PS autonomy in STEPS-2 maintained such independence with continuous long-term TED in STEPS-3. However, the finding that other patients reached enteral autonomy for the first time after approximately 2 years of treatment with TED in STEPS-3 suggests that some patients may need longer exposure to TED to achieve PS independence.

Limitations of the study include the open-label design and lack of a control arm; additionally, our study population was a small selected cohort that met inclusion requirements for longer-term follow-up. This extension study, undertaken at the end of the clinical development program for drug approval, had a study design and a data analysis plan that was descriptive and was not intended to be sufficiently powered for statistical significance analysis. Even with this limitation, this type of study design can provide important information on outcomes, and as reported here for the STEPS-3 data, observed results that were in line with those of previous studies.^{8,11} These factors may limit the applicability of the current findings to patients in the real-world clinical setting with a broader range of disease and clinical characteristics and require further study. Although the ongoing global registry study will add valuable real-world experience in broader populations of patients with SBS, this small extension study provides additional new data that long-term treatment with TED has a safety profile similar to that reported in previous studies and supports the overall conclusion that TED is well tolerated. However, the ideal time for response was not determined and may, in fact, be undeterminable because, as this study shows, PS reductions can be further enhanced with continuous treatment.

Acknowledgments

The authors wish to thank all participating patients and their families and the network of clinical investigators, study coordinators, and operations staff at all participating centers for their contributions to the entire STEPS clinical trial program. The authors also thank Peter Nagy, MD, and Clément Olivier, MD, of Shire International GmbH (Zug, Switzerland), for their insights during the finalization of the manuscript.

Statement of Authorship

D. L. Seidner, K. Fujioka, J. I. Boullata, K. Iyer, and T. R. Ziegler contributed to the conception and design of the research; D. L. Seidner, K. Fujioka, J. I. Boullata, K. Iyer, and T. R. Ziegler contributed to the acquisition, analysis, and interpretation of the data; H.-M. Lee contributed to the analysis and interpretation of data; D. L. Seidner, K. Fujioka, J. I. Boullata, K. Iyer, H.-M. Lee, and T. R. Ziegler drafted the manuscript; D. L. Seidner, K. Fujioka, J. I. Boullata, K. Iyer, H.-M. Lee, and T. R. Ziegler critically revised the manuscript; D. L. Seidner, K. Fujioka, J. I. Boullata, K. Iyer, H.-M. Lee, and T. R. Ziegler agree to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work; and all authors read and approved the final manuscript.

Supplementary Information

Additional supporting information may be found online in the supporting information tab for this article.

References

1. Jeppesen PB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:8S-13S.
2. Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:161-170.
3. Winkler MF, Smith CE. Clinical, social, and economic impacts of home parenteral nutrition dependence in short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:32S-37S.
4. Carlsson E, Bosaeus I, Nordgren S. Quality of life and concerns in patients with short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2003;22:445-452.
5. Kelly DG, Tappenden KA, Winkler MF. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:427-437.
6. Kalaitzakis E, Carlsson E, Josefsson A, Bosaeus I. Quality of life in short-bowel syndrome: impact of fatigue and gastrointestinal symptoms. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:1057-1065.
7. Janssen P, Rotondo A, Mule F, Tack J. Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:18-36.
8. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology.* 2012;143:1473-1481.
9. GATTEX® (teduglutide [rDNA origin]). *Full prescribing information.* Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA; 2016.
10. Revestiv® (teduglutide). *EMA summary of product characteristics.* Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Dublin, Ireland; 2016.
11. Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, et al. Long-term teduglutide for the treatment of patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e142.
12. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut.* 2005;54:1224-1231.
13. Rudzki S, Armstrong D, Jeppesen PB, Forbes A, Lee H-M. Post hoc analysis of polyps in 9 short bowel syndrome patients treated with teduglutide. *Clin Nutr.* 2016;35(Suppl. 1):S183-S184.
14. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* 2004;17:432-437.
15. Hankins J. The role of albumin in fluid and electrolyte balance. *J Infus Nurs.* 2006;29:260-265.
16. Wiles A, Woodward JM. Recent advances in the management of intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:265-272.
17. Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: the management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:587-603.
18. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology.* 2001;120:806-815.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto



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

Revestive[®]
teduglutide

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revestive 5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 5 mg di teduglutide*.

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

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

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

Tabella 1

Peso corporeo	Dosaggio di 5 mg Volume da iniettare
38-41 kg	0,20 mL
42-45 kg	0,22 mL
46-49 kg	0,24 mL
50-53 kg	0,26 mL
54-57 kg	0,28 mL
58-61 kg	0,30 mL
62-65 kg	0,32 mL

[§]Per l'uso pediatrico il medicinale non è indispensabile a carico del SSN

Peso corporeo	Dosaggio di 5 mg Volume da iniettare
66-69 kg	0,34 mL
70-73 kg	0,36 mL
74-77 kg	0,38 mL
78-81 kg	0,40 mL
82-85 kg	0,42 mL
86-89 kg	0,44 mL
90-93 kg	0,46 mL

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

Tabella 2

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

Popolazioni speciali Anziani Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni. **Compromissione renale** Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti adulti o pediatrici con compromissione renale lieve. Nei pazienti adulti o pediatrici con compromissione renale moderata e severa (clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min) e con malattia renale allo stadio terminale, la dose giornaliera deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 5.2). **Compromissione epatica** Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve e moderata sulla base di uno studio condotto in soggetti di grado B secondo la classificazione di Child-Pugh. Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Revestive nei bambini al di sotto di 1 anno di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione** La soluzione ricostituita deve essere somministrata una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea, alternando i siti fra 1 dei 4 quadranti addominali. Nel caso in cui l'iniezione nell'addome sia ostacolata da dolore, cicatrici o inspessimento del tessuto, può anche essere utilizzata la coscia. Revestive non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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

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

stamento, se necessario. Medicinali concomitanti I pazienti trattati per via orale con medicinali concomitanti che richiedano una titolazione o che abbiano un indice terapeutico ristretto devono essere strettamente monitorati a causa di un potenziale aumento dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5). Condizioni cliniche particolari Revestive non è stato studiato nei pazienti con malattie concomitanti severe, clinicamente instabili (es. malattie cardiovascolari, respiratorie, renali, infettive, endocrine, epatiche o del SNC) o nei pazienti con patologie maligne negli ultimi cinque anni (vedere paragrafo 4.3). In questi casi Revestive deve essere prescritto con cautela. Compromissione epatica Revestive non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa. I dati derivati dall'uso in pazienti con compromissione epatica moderata non suggeriscono la necessità di restrizioni per l'uso. Interruzione del trattamento A causa del rischio di disidratazione, l'interruzione del trattamento con Revestive deve essere gestita con attenzione. Popolazione pediatrica Vedere anche le precauzioni generali per gli adulti nel rispettivo paragrafo. Polipi colo-rettali/neoplasia colo-rettale Prima di iniziare il trattamento con Revestive, per tutti i bambini e adolescenti deve essere eseguito l'esame del sangue occulto nelle feci. Una colonscopia/sigmoidoscopia è richiesta qualora si evidenzia la presenza inspiegabile di sangue nelle feci. Successivamente, l'esame del sangue occulto nelle feci deve essere eseguito annualmente nei bambini e negli adolescenti durante il trattamento con Revestive. La colonscopia/sigmoidoscopia è raccomandata per tutti i bambini e adolescenti dopo un anno di trattamento, successivamente ogni 5 anni durante il trattamento continuo con Revestive e in caso di sanguinamento gastrointestinale di nuova comparsa o inspiegabile. Eccipienti Revestive contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'. È necessaria cautela quando si somministra Revestive a persone con una ipersensibilità nota alla tetraciclina (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza Le reazioni avverse sono state ricavate da 2 studi clinici con teduglutide controllati verso placebo condotti su 109 pazienti affetti da SBS trattati con dosi di 0,05 mg/kg/die e 0,10 mg/kg/die per un massimo di 24 settimane. Il 52% circa dei pazienti trattati con teduglutide ha manifestato reazioni avverse (vs 36% dei pazienti trattati con placebo). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state dolore e distensione addominale (45%), infezioni delle vie respiratorie (28%) (incluse nasofaringite, influenza, infezione delle vie respiratorie superiori e infezione delle vie respiratorie inferiori), nausea (26%), reazioni nella sede di iniezione (26%), mal di testa (16%) e vomito (14%). Circa il 38% dei pazienti con stoma trattati ha avuto complicazioni dello sto-

ma gastrointestinale. La maggior parte di queste reazioni è stata lieve o moderata. Non sono stati identificati nuovi segnali in termini di sicurezza in pazienti esposti a teduglutide alla dose di 0,05 mg/kg/die per periodi fino a 30 mesi in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. [Tabella delle reazioni avverse](#) Le reazioni avverse sono di seguito elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le

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

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

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

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate Immunogenicità

Coerentemente con le proprietà potenzialmente immunogene dei medicinali che contengono peptidi, la somministrazione di Revestive può potenzialmente indurre lo sviluppo di anticorpi. Sulla base dei dati integrati di due studi clinici in adulti con SBS (uno studio randomizzato controllato verso placebo della durata di 6 mesi, seguito da uno studio in aperto della durata di 24 mesi), lo sviluppo di anticorpi anti-teduglutide nei soggetti trattati con somministrazione sottocutanea di 0,05 mg/kg di teduglutide una volta al giorno è stato pari a 3% (2/60) al Mese 3, 17% (13/77) al Mese 6, 24% (16/67) al Mese 12, 33% (11/33) al Mese 24 e 48% (14/29) al Mese 30. In studi di fase 3 su pazienti con SBS trattati con teduglutide per ≥ 2 anni, il 28% dei pazienti ha sviluppato anticorpi contro le proteine di *E. coli* (proteine residue della cellula ospite derivanti dalla produzione). La formazione di anticorpi non è stata associata a eventi clinicamente rilevanti per la sicurezza, a ridotta efficacia o a modifiche della farmacocinetica di Revestive. Reazioni nella sede di iniezione Reazioni nella sede di iniezione si sono verificate nel 26% dei pazienti con SBS trattati con teduglutide, rispetto al 5% dei pazienti nel braccio placebo. Le reazioni includevano ematoma, eritema, dolore, tumefazione ed emorragia nella sede di iniezione (vedere anche paragrafo 5.3). La maggior parte delle reazioni era di severità moderata e nessun evento ha comportato l'interruzione del farmaco. Proteina C-reattiva Entro i primi sette giorni di trattamento con teduglutide sono stati osservati modesti aumenti della proteina C-reattiva di circa 25 mg/l, che diminuivano continuamente

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

4.9 Sovradosaggio La dose massima di teduglutide studiata

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX08. **Meccanismo d'azione** Il peptide glucagone-simile 2 (GLP-2) fisiologicamente presente nell'uomo è un peptide secreto dalle cellule L dell'intestino, noto per incrementare il flusso di sangue intestinale e portale, inibire la secrezione acida gastrica e ridurre la motilità intestinale. Teduglutide è un analogo del GLP-2. In diversi studi preclinici, è stato dimostrato che teduglutide preserva l'integrità della mucosa promuovendo la riparazione e la normale crescita dell'intestino attraverso un incremento dell'altezza dei villi e della profondità delle cripte. **Effetti farmacodinamici** Analogamente al GLP-2, teduglutide è costituita da una catena di 33 aminoacidi con un aminoacido alanina in posizione due N-terminale sostituito da una glicina. La singola sostituzione aminoacidica rispetto al GLP-2 fisiologico comporta una resistenza alla degradazione *in vivo* da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV), con conseguente estensione dell'emivita. Teduglutide incrementa l'altezza dei villi e la profondità delle cripte dell'epitelio intestinale. Sulla base dei risultati degli studi preclinici (vedere paragrafi 4.4 e 5.3) e del meccanismo d'azione proposto con effetti trofici sulla mucosa intestinale, sembra esistere un rischio di innesco di neoplasie dell'intestino tenue e/o del colon. Gli studi clinici condotti non hanno potuto né escludere né confermare tale aumentato rischio. Si sono verificati alcuni casi di polipi benigni del colon-retto durante il corso delle sperimentazioni, tuttavia, la frequenza non è risultata aumentata rispetto ai pazienti trattati con placebo. In aggiunta alla necessità di una colonscopia con rimozione dei polipi prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4), deve essere valutata per ciascun paziente la necessità di un programma di monitoraggio intensificato basato sulle caratteristiche del paziente (es. età e malattia di base, precedenti casi di polipi, ecc.). **Efficacia clinica Adulti** Teduglutide è stata studiata in 17 pazienti con SBS inseriti in cinque gruppi di trattamento che usavano dosi di 0,03, 0,10 o 0,15 mg/kg di teduglutide una volta al giorno, oppure 0,05 o 0,075 mg/kg due volte al giorno in uno studio di dose-ranging in aperto, multicentrico, della durata di 21 giorni. Il trattamento ha comportato un aumento dell'assorbimento gastrointestinale di liquidi di circa 750-1000 mL/die con miglioramenti dell'assorbimento di macronutrienti ed elettroliti, diminuzione della escrezione di fluidi e macronutrienti attraverso lo stomaco o le feci e incremento delle principali modificazioni strutturali e funzionali nella mucosa intestinale. Le modificazioni strutturali sono state di natura transitoria e sono ritornate ai livelli basali entro tre settimane dalla sospensione del trattamento. Nello studio pivotal di fase 3, in doppio cieco controllato verso placebo in pazienti con SBS che necessitavano di nutrizione parenterale, 43 pazienti sono stati randomizzati alla dose di 0,05 mg/kg/die di teduglutide e 43 pazienti al placebo per un massimo di 24 settimane. La percentuale di soggetti trattati con teduglutide che hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale dal 20% al 100% alle Settimane 20 e 24 è stata in modo statisticamente significativo diversa dal placebo (27 su 43 soggetti, 62,8% vs 13 su 43 pazienti, 30,2%, $p=0,002$). Il trattamento con teduglutide ha portato a una riduzione di 4,4 l/settimana del bisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 12,9 litri) rispetto a 2,3 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 13,2 litri) del trattamento con placebo per 24 settimane. Ventuno (21) pazienti trattati con teduglutide (48,8%) rispetto a 9 trattati con placebo (20,9%) hanno ottenuto almeno un giorno di riduzione nella somministrazione della nutrizione parenterale ($p=0,008$). Il novantasette per cento (97%) dei pazienti (37 dei 39 pazienti trattati con teduglutide) che hanno completato lo studio controllato verso placebo è stato arruolato in uno studio di estensione a lungo termine, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto 0,05 mg/kg di Revestive al giorno per un massimo di ulteriori 2 anni. In totale hanno partecipato a questo studio di estensione 88 pazienti, 39 dei quali trattati con placebo e 12 arruolati,

ma non randomizzati, nel precedente studio; 65 degli 88 pazienti hanno completato lo studio di estensione. Si sono avute evidenze continue di risposta aumentata al trattamento fino a 2,5 anni in tutti i gruppi esposti a teduglutide in termini di riduzione del volume della nutrizione parenterale, guadagno di giorni aggiuntivi senza bisogno di nutrizione parenterale alla settimana e raggiungimento dell'interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale. Trenta (30) dei 43 pazienti trattati con teduglutide nello studio pivotal che sono entrati nello studio di estensione hanno completato un trattamento totale di 30 mesi. Tra di essi, 28 pazienti (93%) hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale del 20% o superiore. Tra i pazienti che hanno risposto al trattamento nello studio pivotal e che hanno completato lo studio di estensione, 21 pazienti su 22 (96%) hanno mantenuto la risposta a teduglutide dopo altri 2 anni di trattamento continuativo. La riduzione media della nutrizione parenterale ($n=30$) è stata di 7,55 l/settimana (una riduzione del 65,6% rispetto al basale). Dieci (10) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide per 30 mesi. I soggetti hanno continuato la terapia con teduglutide anche se non avevano più bisogno di nutrizione parenterale. Questi 10 soggetti avevano avuto bisogno di supporto nutrizionale parenterale per 1,2-15,5 anni e prima del trattamento con teduglutide avevano avuto bisogno di 3,5 l/settimana-13,4 l/settimana di supporto nutrizionale parenterale. Al termine dello studio, 21 (70%), 18 (60%) e 18 (60%) dei 30 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione del supporto nutrizionale parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Dei 39 pazienti che hanno assunto placebo, 29 hanno completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 3,11 l/settimana (un'ulteriore riduzione del 28,3%). Sedici (16, 55,2%) dei 29 pazienti che hanno completato lo studio hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 14 (48,3%), 7 (24,1%) e 5 (17,2%) pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Due (2) soggetti hanno interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide. Dei 12 soggetti non randomizzati nello studio pivotal, 6 hanno completato 24 mesi di trattamento con teduglutide. La riduzione media della nutrizione parenterale è stata di 4,0 l/settimana (riduzione del 39,4% rispetto al basale, l'inizio dello studio di estensione) e 4 dei 6 pazienti che hanno completato lo studio (66,7%) hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale del 20% o superiore. Al termine dello studio, 3 (50%), 2 (33%) e 2 (33%) dei pazienti hanno ottenuto una riduzione della nutrizione parenterale rispettivamente di 1, 2 o 3 giorni a settimana. Un soggetto ha interrotto completamente il supporto nutrizionale parenterale durante il trattamento con teduglutide. In un altro studio di fase 3 in doppio cieco, controllato verso placebo su pazienti con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale, i pazienti hanno ricevuto una dose di 0,05 mg/kg/die ($n = 35$), una dose di 0,10 mg/kg/die ($n = 32$) di teduglutide o di placebo ($n = 16$) per un massimo di 24 settimane. L'analisi di efficacia primaria dei risultati dello studio non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con teduglutide 0,10 mg/kg/die ed il gruppo placebo, mentre la percentuale di soggetti trattati con teduglutide alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die che hanno ottenuto una riduzione almeno del 20% della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 è stata differente in modo statisticamente significativo rispetto al placebo (46% vs 6,3%, $p<0,01$). Il trattamento con teduglutide ha determinato una riduzione di 2,5 l/settimana del fabbisogno di nutrizione parenterale (da un basale pre-trattamento di 9,6 litri) rispetto a 0,9 l/settimana (da un basale pre-trattamento di 10,7 litri) nel gruppo trattato con placebo a 24 settimane. Il trattamento con teduglutide ha indotto una crescita dell'epitelio assorbente, incrementando in maniera significativa l'altezza dei villi nell'intestino tenue. Sessantacinque (65) pazienti sono stati inseriti in uno studio di follow-up sulla SBS per ulteriori 28 settimane di trattamento. I pazienti in trattamento con teduglutide hanno mantenuto la dose precedentemente assunta anche durante la fase di estensione, mentre i pazienti che assumevano placebo sono stati ran-

domizzati al trattamento attivo in dose da 0,05 oppure 0,10 mg/kg/die. Il 75% dei pazienti che nello studio iniziale avevano raggiunto almeno un 20% di riduzione della nutrizione parenterale alle Settimane 20 e 24 ha confermato questo risultato con teduglutide dopo un periodo di trattamento continuato fino a 1 anno. La riduzione media del volume settimanale di nutrizione parenterale è stata di 4,9 l/settimana (52% di riduzione rispetto al basale) dopo un anno di trattamento continuato con teduglutide. Due (2) pazienti che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 24. Un ulteriore paziente ha potuto interrompere la nutrizione parenterale nello studio di follow-up. **Popolazione pediatrica** I dati di efficacia presentati sono derivati da 2 studi controllati in pazienti pediatrici di durata fino a 24 settimane. Questi studi hanno incluso 101 pazienti nelle seguenti fasce di età: 5 pazienti di 1-2 anni, 56 pazienti da 2 a <6 anni, 32 pazienti da 6 a <12 anni, 7 pazienti da 12 a <17 anni e 1 paziente da 17 a <18 anni. Nonostante la limitata dimensione del campione, che non ha consentito significativi confronti statistici, in tutte le fasce d'età sono state osservate riduzioni numeriche clinicamente significative del fabbisogno di supporto parenterale. Teduglutide è stata oggetto di uno studio clinico in aperto, della durata di 12 settimane, in 42 soggetti pediatrici di età compresa tra 1 anno e 14 anni con SBS, che necessitavano di nutrizione parenterale. Gli obiettivi dello studio erano valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di teduglutide rispetto allo standard di cura. Tre (3) dosi di teduglutide, 0,0125 mg/kg/die (n = 8), 0,025 mg/kg/die (n = 14) e 0,05 mg/kg/die (n = 15), sono state studiate per 12 settimane. Cinque (5) soggetti sono stati arruolati in una coorte trattata con lo standard di cura. **Interruzione completa della nutrizione parenterale** Tre soggetti (3/15, 20%) che ricevevano la dose raccomandata di teduglutide hanno sospeso completamente la nutrizione parenterale alla Settimana 12. Dopo un periodo di washout di 4 settimane, due di questi pazienti hanno ripreso il supporto nutrizionale parenterale. **Riduzione del volume di nutrizione parenterale** Alla Settimana 12, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a -2,57 (± 3,56) l/settimana, in correlazione a una riduzione media di -39,11% (± 40,79), rispetto a 0,43 (± 0,75) l/settimana, in correlazione a un aumento del 7,38% (± 12,76) nella coorte trattata con lo standard di cura. Alla Settimana 16 (4 settimane dopo la fine del trattamento) riduzioni del volume di nutrizione parenterale rimanevano evidenti, ma inferiori a quelle osservate alla Settimana 12, quando i soggetti erano ancora trattati con teduglutide (riduzione media di -31,80% (± 39,26), rispetto a un aumento del 3,92% (± 16,62) nel gruppo dello standard di cura). **Riduzione delle calorie assunte con la nutrizione parenterale** Alla Settimana 12, si è osservata una variazione media di -35,11% (± 53,04) rispetto al basale nel consumo di calorie assunte con la nutrizione parenterale, nella popolazione ITT, sulla base dei dati prescritti dal medico. La variazione corrispondente nella coorte sottoposta allo standard di cura è stata del 4,31% (± 5,36). Alla Settimana 16, il consumo di calorie derivate dalla nutrizione parenterale è continuato a diminuire, con variazioni percentuali medie rispetto al basale di -39,15% (± 39,08), rispetto a -0,87% (± 9,25) per la coorte sottoposta allo standard di cura. **Aumenti del volume di nutrizione enterale e delle calorie assunte per via enterale** Sulla base dei dati prescritti, la variazione percentuale media rispetto al basale alla Settimana 12 del volume enterale, nella popolazione ITT, è stata pari al 25,82% (± 41,59), rispetto al 53,65% (± 57,01) nella coorte trattata con lo standard di cura. Il corrispondente aumento delle calorie assunte per via enterale è stato del 58,80% (± 64,20), rispetto al 57,02% (± 55,25) nella coorte trattata con lo standard di cura. **Riduzione del tempo di infusione** La riduzione media dal basale alla Settimana 12 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, nella popolazione ITT sulla base dei dati prescritti dal medico, è stata pari a -1,36 (± 2,37) giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di -24,49% (± 42,46). Non c'è stata nessuna variazione rispetto al basale nella coorte sottoposta allo standard di cura. Quattro soggetti (26,7%) trattati con la dose raccomandata di teduglutide hanno conseguito una riduzione di almeno tre giorni del fabbisogno di nutrizione parenterale. Alla Settimana 12, sulla base dei dati tratti dai diari personali,

i soggetti hanno evidenziato riduzioni percentuali medie del 35,55% (± 35,23) ore per giorno rispetto al basale, corrispondenti a riduzioni delle ore/giorno di utilizzo della nutrizione parenterale di -4,18 (± 4,08), mentre i soggetti nella coorte sottoposta allo standard di cura hanno mostrato una variazione minima di questo parametro allo stesso punto di rilevazione temporale. Un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 24 settimane è stato condotto in 59 soggetti pediatrici di età da 1 a 17 anni dipendenti dal supporto nutrizionale parenterale. L'obiettivo era valutare la sicurezza/tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia di teduglutide. Sono state studiate due dosi di teduglutide: 0,025 mg/kg/die (n = 24) e 0,05 mg/kg/die (n = 26); 9 soggetti sono stati arruolati nel braccio trattato con lo standard di cura. La randomizzazione è stata stratificata per età tra i gruppi di dose. I risultati sotto riportati corrispondono alla popolazione ITT alla dose raccomandata di 0,05 mg/kg/die. **Interruzione completa del supporto nutrizionale parenterale** Tre (3) soggetti pediatrici del gruppo trattato con 0,05 mg/kg gruppo hanno raggiunto l'endpoint aggiuntivo di autonomia enterale entro la settimana 24. **Riduzione del volume di nutrizione parenterale** Sulla base dei dati derivati dai diari personali, 18 (69,2%) soggetti nel gruppo trattato con 0,05 mg/kg/die hanno conseguito l'endpoint primario di riduzione ≥ 20% del volume di nutrizione parenterale/endovenosa alla fine del trattamento, rispetto al basale; nel braccio trattato con lo standard di cura, 1 (11,1%) soggetto ha raggiunto questo endpoint. Alla Settimana 24, la variazione media del volume di nutrizione parenterale rispetto al basale, secondo i dati tratti dai diari personali, è stata pari a -23,30 (±17,50) mL/kg/die, corrispondenti a -41,57% (±28,90); la variazione media nel braccio trattato con lo standard di cura è stata pari a -6,03 (±4,5) mL/kg/die, corrispondenti a -10,21% [±13,59]). **Riduzione del tempo di infusione** Alla Settimana 24, vi è stata una riduzione del tempo di infusione pari a -3,03 (±3,84) ore/giorno nel braccio trattato con 0,05 mg/kg/die, corrispondenti a una variazione percentuale di -26,09% (±36,14). La variazione rispetto al basale nella coorte trattata con lo standard di cura è stata pari a -0,21 (±0,69) ore/giorno (-1,75% [±5,89]). La riduzione media dal basale alla Settimana 24 del numero di giorni/settimana in nutrizione parenterale, sulla base dei dati tratti dai diari personali, è stata pari a -1,34 (±2,24) giorni/settimana, corrispondenti a una riduzione percentuale di -21,33% (±34,09). Non vi è stata alcuna riduzione dei giorni di infusione parenterale/endovenosa alla settimana nel braccio trattato con lo standard di cura. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Revestive in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della SBS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

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

un'emivita più breve. Il profilo farmacocinetico di teduglutide in questa popolazione pediatrica, valutato dalla clearance e dal volume di distribuzione, è risultato diverso da quello osservato negli adulti dopo la correzione in base al peso corporeo. Nello specifico, la clearance diminuisce con l'aumentare dell'età da 1 anno all'età adulta. Non sono disponibili dati per i pazienti pediatrici con compromissione renale da moderata a severa e malattia renale in fase terminale. **Sesso** Negli studi clinici non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti fra i due sessi. **Anziani** In uno studio di fase 1 nessuna differenza nella farmacocinetica di teduglutide è stata rilevata nei soggetti sani di età inferiore a 65 anni rispetto a soggetti di età superiore a 65 anni. L'esperienza in soggetti di 75 anni e oltre è limitata. **Compromissione epatica** In uno studio di fase 1 è stato studiato l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 20 mg. Le esposizioni massima e globale a teduglutide dopo singole dosi sottocutanee da 20 mg erano ridotte (del 10-15%) nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto a quelle dei corrispondenti controlli sani. **Compromissione renale** In uno studio di fase 1 è stato valutato l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di teduglutide dopo somministrazione sottocutanea di 10 mg. Con un progressivo peggioramento della funzionalità renale e includendo malattia renale in fase terminale, i principali parametri farmacocinetici di teduglutide sono aumentati fino ad un fattore 2,6 (AUC_{inf}) e 2,1 (C_{max}) rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Negli studi di tossicità sub-cronica e cronica è stata osservata iperplasia in colecisti, dotti biliari epatici e dotti pancreatici. Queste osservazioni erano potenzialmente associate agli effetti farmacologici attesi per teduglutide e sono stati in varia misura reversibili entro un periodo di recupero di 8-13 settimane dopo somministrazione cronica.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

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

6.3 Periodo di validità **Flaconcini integri** 4 anni. **Prodotto ricostituito** La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore a una temperatura di 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in con-

dizioni aseptiche controllate e validate.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 agosto 2012

Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2020

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

Classe di rimborsabilità: H

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di un Centro Ospedaliero Specialistico per Regione, individuato dalle Regioni e Province Autonome (RRL). Specialisti: gastroenterologo.

Prezzo al pubblico: € 28.248,97



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

