



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-717-16-8

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-717-16-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto REVESTIVE/ TEDUGLUTIDA, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción en el REM del producto REVESTIVE para la indicación solicitada.

Que, asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado por Expediente N° 1-47-1110-284-18-5 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos, 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir al producto REVESTIVE/ TEDUGLUTIDA dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados el área técnica anteriormente citada.

Que, asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal REVESTIVE.

Que la Dirección Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial REVESTIVE y nombre genérico TEDUGLUTIDA, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2 será importada a la República Argentina por SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2019-87296406-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-87296011-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-87295742-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 7°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 9°.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos.

ARTICULO 10°.- Establécese que la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTICULO 11°.- Hágase saber a la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 12°.- Hágase saber a la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 13°.- Hágase saber a la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTICULO 14°.- Hágase saber a la firma SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A. que deberá proporcionar a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTICULO 15°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTICULO 16°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 17°.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por la Mesa de Entradas, notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, el Certificado, rótulos, prospectos e información para el paciente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA

ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón social: SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.

1. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REVESTIVE

Nombre genérico: TEDUGLUTIDA

Concentración: 5 mg de teduglutida en 0,5 ml de solución

Forma farmacéutica: polvo liofilizado

Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

INGREDIENTE FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	ACTIVO	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TEDUGLUTIDA		5	mg
EXCIPIENTES		CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
POLVO L-HISTIDINA		3.88	mg
MANITOL		15,00	mg
FOSFATO DE MONOHIDRATO	SODIO	0.645	mg
FOSFATO HEPTAHIDRATO	DISODICO	3.435	mg
HIDROXIDO DE SODIO		(ajuste de pH) c.s.p pH 7.4	
ACIDO CLORHIDRICO		(ajuste de pH) c.s.p pH 7.4	
AGUA PARA INYECCION		c.s.p. 1.0 ml	
NITROGENO		c.s	

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s farmacéutico/s Activo/s: BIOLÓGICO

Envase primario: Polvo liofilizado: vial de vidrio borosilicato tipo I de 3 ml de capacidad con tapón de goma bromobutilo, tapa selladora de aluminio con botón flip off de PP; Agua para inyectable: jeringa de vidrio prellenada de 1,5 ml de capacidad.

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

Periodo de vida útil y forma de conservación: Sin reconstituir: 48 (cuarenta y ocho) meses, conservar por debajo de 25°C, no congelar; Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente, aún así, se ha observado que el producto es física y químicamente estable durante 3 horas a 25°C.

Condición de expendio: Venta bajo receta

Vía de administración: subcutánea

Indicación /es terapéuticas autorizadas: Está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) en pacientes de 1 año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

1. DATOS DEL/DE LOS ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH & CO KG, Doktor-Boehringer-Gasse 5-11,1120, Wien, Austria. Elaboración de principio activo.
- Patheon Italia S.p.A., viale G.B. Stucchi, 110 20900, Monza (MB), Italia. Elaboración del producto terminado y empaque primario.
- ALMAC PHARMA SERVICES, SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE BT63 5UA, COUNTY ARMAGH, CRAIGAVON, INGLATERRA. Empaque secundario.
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Alemania. Elaborador de ampolla disolvente y empaque primario.

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., Ezezano 3350, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

EXPEDIENTE N°: 1-47-1110-717-16-8



Original

Proyecto de Rótulo Secundario
Revestivo
Teduglutida 5 mg
Inyectable Liofilizado

Venta bajo receta

Industria Italiana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipientes

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

Disolvente: Agua para preparaciones inyectables.

Administración por vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a menos de 25°C. No congelar. Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente. Aun así, se ha demostrado la estabilidad física y química durante 3 horas a 25°C.

PRESENTACION:

Polvo y disolvente para solución inyectable 5 mg de polvo en vial/0,5 ml de disolvente en jeringa precargada.

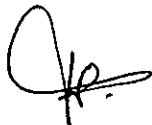
28 viales de polvo

28 jeringas prellenadas

Lote:

Vencimiento:

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Farm. Paola V. Veinschelbaum
co-Directora Técnica y Apoderada Legal
M.N. 11.735



Original

Elaboración del producto por: Patheon Italia S.p.A., Monza, Italia.

Elaboración del disolvente: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Langenargen, Alemania.

Empaque Secundario: Almac Pharma Services, Armagh, UK.

En Argentina:

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

Importado y comercializado por: Shire Human Genetic Therapies S.A., Ezezano 3350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

En Chile:

Titular del registro e Importador: Shire Chile S.p.A., bajo licencia de Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Distribuido por Perilogistic Ltda. Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago.

Manufacturado por: Patheon Italia S.p.A.; Viale G.B. Stucchi, 110; 20052 Monza (MB) Italia (Fabricación envasado primario), Almac Pharma Services, Seagoe Industrial Estate BT63 5UA, Craigavon, Armagh, UK (Envasado secundario y etiquetado), y Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd 5 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda. (Responsable de la liberación).

Más información en www.ispch.cl

Reg. ISP N°:

Farm. Paola V. Vainscheibaum
Co-Directora Técnica y Apoderada Legal
M.N. 11.735



Original

**Proyecto de Rótulo primario
Revestive
Teduglutida 5 mg
Inyectable Liofilizado
Vía subcutánea**

Venta bajo receta

Industria Italiana

Lote:

Vencimiento:

**Importado y comercializado por: Shire Human Genetic Therapies S.A.
EMAMS Cert. N°:**

**Farm. Paola V. Veinschelbaum
Co-Directora Técnica y Apoderada Legal
M.N. 11.735**



Original

**Proyecto de Rótulo primario
Disolvente para Revestive
0,5 ml agua para inyectable para reconstitución
Vía subcutánea**

Venta bajo receta

Industria Italiana

Lote:

Vencimiento:

**Importado y comercializado por: Shire Human Genetic Therapies S.A.
EMAMS Cert. N°:**

**Fern. Paola V. Veinschelbaum
co-Directora Técnica y Apoderada Legal
M.N. 11.735**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO REVESTIVE

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 16:32:53 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 16:32:53 -03'00'

Triplicado



**Proyecto de Prospecto
Revestivo
Teduglutida 5 mg
Inyectable Liofilizado**

Venta bajo receta

Industria Italiana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Cada vial de polvo liofilizado contiene: Teduglutida 5,00 mg

Excipientes:

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

Disolvente: Agua para preparaciones inyectables

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: A16AX08, otros productos para el aparato digestivo y metabolismo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica / Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm. M.F. 3.744

**Eficacia clínica**Adultos

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

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

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

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

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

La reducción media en la nutrición parenteral ($n=30$) fue de 7,55 l/semana (una reducción del 65,6% desde el inicio). Diez sujetos abandonaron el apoyo parenteral mientras estaban recibiendo el tratamiento con Revestive durante 30 meses. A los sujetos se les mantuvo el tratamiento con Revestive incluso cuando ya no necesitaban más nutrición parenteral. Estos 10 sujetos habían necesitado apoyo nutricional parenteral entre 1,2 y 15,5 años, y con anterioridad al tratamiento con Revestive habían necesitado entre 3,5 l/semana y 13,4 l/semana de apoyo nutricional parenteral. Al final del estudio, 21 (70%), 18 (60%) y 18 (60%) de los 30 sujetos que habían completado el estudio lograron una reducción de 1, 2, ó 3 días por semana en el apoyo parenteral, respectivamente.

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

Triplicado



lograron una reducción de 1, 2, o 3 días por semana de nutrición parenteral, respectivamente. Dos de los sujetos abandonaron la nutrición parenteral mientras se les estaba administrando Revestive.

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

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

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

El tratamiento con Revestive indujo la prolongación del epitelio de absorción aumentando de forma significativa la longitud de las vellosidades del intestino delgado.

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

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

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

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

Población pediátrica:

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

Teduglutida se analizó en un estudio clínico abierto de 12 semanas de duración realizado en 42

MARIA DECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

Triplicado



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

Abandono completo

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

Reducción del volumen de nutrición parenteral

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, el cambio medio del volumen de nutrición parenteral con respecto al valor inicial observado en la población ITT en la semana 12 fue del -2.57 (± 3.56) L/semana, que equivale a una reducción media del -39.11% (± 40.79) frente al 0.43 (± 0.75) L/semana, que equivale a un aumento del 7.38% (± 12.76) en el grupo del tratamiento estándar. En la semana 16 (4 semanas después del final del tratamiento), las reducciones del volumen de nutrición parenteral eran todavía evidentes, aunque inferiores a las observadas en la semana 12, cuando los sujetos todavía recibían Teduglutida (reducción media 31.8% (± 39.26) frente a un aumento del 3.92% (± 16.62) en el grupo del tratamiento estándar).

Reducción del aporte calórico en la nutrición parenteral

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, en la semana 12 se produjo un cambio medio del aporte calórico en la nutrición parenteral con respecto al valor inicial del -35.11% (± 53.04), en la población ITT. El cambio correspondiente en el grupo del tratamiento estándar fue del 4.31% (± 5.36). En la semana 16, el aporte calórico en la nutrición parenteral siguió disminuyendo con cambios porcentuales medios con respecto al valor inicial del -39.15% (± 39.08) frente al -0.87% (± 9.25) en el grupo del tratamiento estándar.

Aumento del volumen de nutrición parenteral y de las calorías enterales

De acuerdo con los datos de prescripción, el cambio porcentual medio del volumen enteral con respecto al valor inicial observado en la población ITT en la semana 12 fue del 25.82% (± 41.59), frente al 53.65% (± 57.01), en el grupo de tratamiento estándar. El aumento correspondiente de las calorías enterales fue del 58,80 % ($\pm 64,20$), frente al 57,02 % ($\pm 55,25$) en el grupo del tratamiento estándar.

Reducción del tiempo de perfusión

De acuerdo con los datos de prescripción proporcionados por los médicos, la reducción media con respecto al valor inicial en el número de días/ semanas con nutrición parenteral observado en la población ITT en la semana 12 fue de -1.36 (± 2.37) días/semanas, que se corresponde con una reducción porcentual del -24.49% (± 42.46). No se observó ningún cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar. Cuatro de los sujetos (26.7%) que recibían la dosis recomendada de Teduglutida lograron al menos una reducción de 3 días en las necesidades de nutrición parenteral.

En la semana 12, de acuerdo con los datos del diario del paciente, los sujetos mostraron reducciones porcentuales medias del 35.55% (± 35.23) horas/ día con respecto al valor inicial, que se correspondieron con reducciones en las horas/días de nutrición parenteral de -4.18 (± 4.08), mientras que los sujetos en el grupo del tratamiento estándar mostraron un cambio mínimo en este parámetro en el mismo intervalo de tiempo.

Se realizó otro estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de 24 semanas de duración en 59 sujetos pediátricos de edades comprendidas entre 1 y 17 años que dependían del soporte parenteral. El

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Asesora Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.T. 13.744

Triplicado

objetivo era evaluar la seguridad/tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de teduglutida. Se estudiaron dos dosis de teduglutida: 0,025 mg/kg/día (n=24) y 0,05 mg/kg/día (n=26); se incluyeron 9 pacientes en el grupo del tratamiento estándar. La aleatorización se estratificó por edad en los grupos de dosis. Los siguientes resultados corresponden a la población ITT a la dosis recomendada de 0,05 mg/kg/día.

Abandono completo

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

Reducción del volumen de nutrición parenteral

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

Reducción del tiempo de perfusión

En la semana 24, se produjo una reducción del tiempo de perfusión de -3,03 ($\pm 3,84$) horas al día en el grupo de 0,05 mg/kg/día, lo que corresponde a un cambio porcentual de -26,09 % ($\pm 36,14$). El cambio con respecto al valor inicial en el grupo del tratamiento estándar fue de -0,21 ($\pm 0,69$) horas al día (-1,75 % [$\pm 5,89$]). La reducción media con respecto al valor inicial en la semana 24 en el número de días por semana con nutrición parenteral, según los datos de los diarios de los sujetos, fue de -1,34 ($\pm 2,24$) días por semana, lo que corresponde a una reducción porcentual de -21,33 % ($\pm 34,09$). No se produjo ninguna reducción de los días por semana de nutrición parenteral mediante perfusión IV en el grupo del tratamiento estándar.

No se observaron señales de seguridad inesperadas en este ensayo.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Revestive en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del SIC (Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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



Farmacocinética en subpoblaciones

Población pediátrica

Tras la administración por vía subcutánea, el modelo farmacocinético poblacional mostró que la C_{\max} de Teduglutida había sido similar entre los diferentes grupos de edad. Sin embargo, se observaron una menor exposición (AUC) y una semivida más corta en los pacientes pediátricos de 1 a 17 años, en comparación con los adultos. El perfil farmacocinético de Teduglutida en esta población pediátrica, determinado por la eliminación y el volumen de distribución, fue diferente al observado en los adultos tras corregir las diferencias de peso corporal. Concretamente, la eliminación disminuye a medida que aumenta la edad desde el primer año de vida hasta la edad adulta. No hay datos disponibles para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada o grave y nefropatía terminal (NPT)

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre ambos sexos.

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Reacciones en el lugar de la inyección:

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

Carcinogenicidad / mutagenicidad:

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

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

Triplicado



animal/humano aproximadamente 10 veces superior).

Toxicidad para la función reproductora y el desarrollo:

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

INDICACIONES

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION

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

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

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

Si se olvida una dosis, ésta se debe inyectar lo antes posible en el mismo día. No tome 2 dosis el mismo día.

Posología

Adultos

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

El efecto del tratamiento se debe evaluar de forma continua. Si no se llega a un mejoramiento general luego de 12 meses, la necesidad de continuar el tratamiento deberá ser evaluada.

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

Tabla 1

Peso corporal	Volumen a inyectar
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

Triplicado



62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Población pediátrica (≥ 1 año)

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

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

Se recomienda un período de tratamiento de 6 meses, tras el cual se debe evaluar el efecto del tratamiento.

Tabla 2

Peso Corporal	Volumen de Inyección
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥ 50 kg	Ver Tabla 1 del apartado "Adultos"

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, según un estudio realizado en sujetos de grado B en la clasificación Child-Pugh. Revestive no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave .

MARIA CECILIA ES MORIS
Directora Técnica y Asesora Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

Triplicado



Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Revestive en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

Modo de administración

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver a continuación:

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

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

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

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

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

Las instrucciones detalladas sobre la preparación y la inyección de Revestive se adjuntan en el prospecto para el paciente.

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

Este producto es para un solo uso.

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluido el sistema

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SPIRE - HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

Triplicado



hepatobiliar y el páncreas, durante los últimos 5 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

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

Adultos

Pólipos colorrectales:

Seis meses antes de comenzar el tratamiento con Revestive, se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomienda realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imágenes alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestive. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del paciente (ej. edad, enfermedad subyacente). Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna colorrectal, debe suspenderse el tratamiento con Revestive.

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar:

Basado en estudios en animales y actividad farmacológica, Revestive tiene el potencial para causar cambios hiperplásicos, incluyendo neoplasia en el intestino delgado y tracto hepatobiliar.

Los pacientes deben ser monitoreados clínicamente para neoplasia en el intestino delgado y en el tracto hepatobiliar. Si se detecta alguna neoplasia benigna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna gastrointestinal, hepatobiliar o pancreática, debe suspenderse el tratamiento con Revestive. En pacientes con malignidad activa no gastrointestinal o que hayan aumentado el riesgo de malignidad, la decisión clínica de continuar el tratamiento con Revestive debe hacerse basado en consideraciones riesgo/beneficio.

Vesícula biliar y conductos biliares:

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. Para identificar enfermedades de vesícula biliar y conductos biliares de partida o empeoramiento de las mismas, los pacientes deberían realizar un estudio de laboratorio de bilirrubina y fosfatasa alcalina previo a comenzar y durante el tratamiento con Revestive. Si se observan cambios clínicos significativos relacionados con la vesícula o los conductos biliares se recomienda una evaluación con diagnóstico por imágenes y se debe reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Pancreopatías:

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. Para la identificación de inicio o empeoramiento de enfermedades pancreáticas, los pacientes deberían realizar un ensayo de lipasa y amilasa previo y durante el tratamiento con Revestive. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

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

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

Triplicado



Obstrucción intestinal:

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En pacientes que desarrollan obstrucción intestinal o estomal, el tratamiento deberá ser temporalmente discontinuado mientras es clínicamente tratado. Se podrá retomar Revestive cuando se resuelva la obstrucción, si es clínicamente indicado. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe reevaluar nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Sobrecarga de líquido:

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

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

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

Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con Revestive

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Medicamentos concomitantes:

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción.

Patologías clínicas especiales:

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

Insuficiencia hepática:

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

Suspensión del tratamiento:

Debido al riesgo potencial de deshidratación, los pacientes con un desbalance de electrolitos o fluidos deben ser monitoreados cuidadosamente.

Excipientes:

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

Se debe tener precaución cuando se administre Revestive a personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas.

Población Pediátrica

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

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

Triplicado



Neoplasia/ Pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, todos los niños deben someterse a un análisis de sangre oculta en heces. Posteriormente, se deben realizar análisis anuales a aquellos niños que estén recibiendo tratamiento con Revestive.

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, los niños de 12 años de edad o mayores se deben someter a una colonoscopia/ sigmoidoscopia, salvo que ya se haya realizado una en el último año. Los niños menores de 12 años se deben someter también a dicho procedimiento si presentan sangre en las heces. Se recomienda realizar una colonoscopia a todos los niños tras un año de tratamiento y, posteriormente, cada cinco años como mínimo tras la administración de un tratamiento continuo con Revestive.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Basado en estudios de efectos farmacodinámicos de Revestive, existe un potencial de absorción aumentada de medicamentos orales concomitantes que deberán ser considerados si estas drogas requieren tritación o tienen un índice terapéutico estrecho.

No se han realizado estudios de interacciones clínicas. Un estudio *in vitro* apunta a que Teduglutida no inhibe las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del fármaco, aunque la relevancia en estudios *in vivo* es desconocida.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de Revestive en mujeres embarazadas. El riesgo para las mujeres embarazadas o el feto no puede descartarse. Se deberá considerar el riesgo/beneficio para el inicio o la discontinuación del tratamiento con Revestive.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Lactancia:

Se desconoce si Teduglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Dado el potencial de reacciones adversas severas en infantes lactantes por Revestive y el potencial de neoplasia gastrointestinal y hepatobiliar observado en estudios pre-clínicos de 2 años, se debe tomar la decisión de discontinuar el amamantamiento o la terapia con Revestive, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.

En ratas, la concentración media de Teduglutida en la leche fue inferior al 2.9% de la concentración plasmática materna tras una única inyección subcutánea de 25 mg/kg.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Revestive sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, se han notificado casos de síncope en estudios clínicos. En estos casos, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

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

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

Triplicado



%yvómitos (14%). Aproximadamente el 38% de los pacientes con estoma presentaron complicaciones en la estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

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

Tabla de reacciones adversas:

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

Frecuencia Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio*	<i>Enfermedad pseudo-gripal</i> <i>Gripe</i>		
Trastornos del sistema inmunológico				<i>Hipersensibilidad</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido Sobrecarga de líquido		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva		
Trastornos vasculares			Síncope	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Tos Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Distensión abdominal Vómitos Náuseas	<i>Pólipo colorrectal</i> <i>Estenosis colónica</i> <i>Flatulencia</i> <i>Estenosis del conducto pancreático</i> <i>Pancreatitis†</i> <i>Obstrucción intestinal</i> <i>Estenosis del intestino delgado</i>	<i>Pólipo en el duodeno</i>	<i>Pólipo gástrico</i>
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		
Trastornos generales y	Reacción en el lugar de la inyección*	Edema periférico		<i>Retención de líquidos</i>

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SINTRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744



alteraciones en el lugar de administración				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicaciones en la estoma gastrointestinal			

*Incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior.
 †Incluye los siguientes términos preferentes: pancreatitis, *pancreatitis aguda* y *pancreatitis crónica*.
 ‡Incluye los siguientes términos preferentes: hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección.

Immunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de Revestive desencadene la formación de anticuerpos. Según los datos integrados de dos ensayos en adultos con SIC (un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de 6 meses de duración, seguido de un ensayo abierto de 24 meses de duración), el desarrollo de anticuerpos frente a Teduglutida en los sujetos tratados con 0,05 mg/kg de Teduglutida una vez al día por vía subcutánea fue del 3% (2/60) en el mes 3, del 17% (13/77) en el mes 6, del 24% (16/67) en el mes 12, del 33% (11/33) en el mes 24 y del 48% (14/29) en el mes 30.

En los estudios de fase III realizados en pacientes con SIC que recibieron Revestive durante ≥ 2 años, el 28% de los pacientes desarrolló anticuerpos frente a proteínas de E. coli (proteínas residuales de la célula huésped procedentes de la fabricación). La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente significativos, a una disminución de la eficacia ni a cambios en la farmacocinética de Revestive.

El radio de formación de anticuerpos anti-teduglutida en un estudio pediátrico de 24 meses fue similar al radio en sujetos adultos. La presencia de anticuerpos en niños no fue asociada a efectos adversos de hipersensibilidad o falta de eficacia.

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 26% de los pacientes de SIC tratados con Revestive, comparado con el 5% de los pacientes del grupo de placebo. Las reacciones incluyeron hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones fueron intensidad moderada y ninguna dio lugar a la interrupción del medicamento.

En estudios pediátricos clínicos, 20% de los pacientes que recibieron Revestive experimentaron reacciones en el lugar de la inyección. Todos los eventos fueron leves en severidad, no serios, y ninguno derivó en la interrupción de la droga.

Proteína C reactiva

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

Población pediátrica

Treinta y siete pacientes pediátricos (de 1 a 14 años) fueron incluidos y expuestos a Revestive durante un período de 12 semanas en un estudio clínico completo. Ningún paciente abandonó el estudio debido

MARIA CECILIA ESMORIS
 Directora Técnica y Apoderada Legal
 SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
 Farm M.N. 13.744

Triplicado



a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de Revestive en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos. Los siguientes términos se notificaron con más frecuencia en los pacientes pediátricos que en los pacientes adultos: fatiga (muy frecuente), deposiciones dolorosas (muy frecuentes) y mareo (frecuente). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la base de datos de seguridad en niños es limitada.

No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para la población pediátrica. No se dispone de datos para niños menores de 1 año de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a la siguiente dirección de correo electrónico drugsafety@shire.com.

Sobredosis

La dosis máxima de Teduglutida estudiada durante el desarrollo clínico fue de 86 mg/día durante 8 días. No se observaron reacciones adversas sistémicas inesperadas.

En caso de sobredosis, el profesional médico debe monitorizar estrechamente al paciente.

En Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Incompatibilidades

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

Condiciones especiales de conservación

Conservar a menos de 25 °C. No congelar. Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente. Aun así, se ha demostrado la estabilidad física y química durante 3 horas a 25°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

En Argentina:

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Elaborado por: Patheon Italia S.p.A.; Viale G.B.Stucchi, 110; 20052 Monza (MB) Italia. Disolvente elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Alemania. Accondicionador Secundario: Almac Pharma Services, Seagoe Industrial Estate BT63 5UA, Craigavon, Armagh, UK.

Importado y comercializado por:

Shire Human Genetic Therapies S.A., Ezezano 3350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR, Argentina

En Chile:

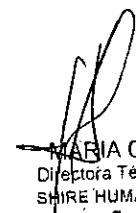
Titular de la autorización de comercialización:

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 5 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda.

País de origen: Italia

Importado por Shire Chile SpA

Fecha última revisión: Sep-18


MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO REVESTIVE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 16:32:16 -03:00

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 16:32:17 -03:00



Información para el paciente
Revestive
5 mg polvo y disolvente para solución inyectable
Teduglutida

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Revestive y para qué se utiliza

Revestive contiene el principio activo Teduglutida. Mejora la absorción intestinal de nutrientes y líquidos de su tracto gastrointestinal (intestino). Revestive se utiliza para el tratamiento del Síndrome de Intestino Corto en adultos, niños y adolescentes (de 1 año de edad o mayores). El Síndrome de Intestino Corto es un trastorno que se produce por una incapacidad de absorber los nutrientes de los alimentos y el agua en su recorrido por el intestino. Generalmente está causado por la extirpación quirúrgica, parcial o total, del intestino delgado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Revestive

No use Revestive


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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Revestive:

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

Revisiones médicas antes y durante el tratamiento con Revestive Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, su médico necesitará hacerle una colonoscopia (un procedimiento para observar el interior del colon y el recto) para detectar la presencia de pólipos (pequeños crecimientos anómalos) y eliminarlos. Se recomienda que su médico realice estas exploraciones una vez al año durante los 2 primeros años tras el inicio del tratamiento y después, como mínimo, una vez cada cinco años. Si se hallan pólipos antes o durante el tratamiento con Revestive, su médico decidirá si debe continuar usando este medicamento. Si durante la colonoscopia se le diagnostica cáncer, no deberá usar Revestive. Su médico tendrá especial cuidado y hará un seguimiento de la función de su intestino delgado y de los


MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
CENTRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

Triplicado



signos y síntomas que indiquen problemas en su vesícula biliar, conductos biliares y páncreas.
Niños y adolescentes

Revisiones médicas antes y durante el tratamiento con Revestive

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

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

Uso de Revestive con otros medicamentos

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

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

Embarazo y lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos componentes de Revestive

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis, lo que se considera esencialmente "exento de sodio". Hay que tener precaución si usted es hipersensible a las tetraciclinas.

3. Cómo usar Revestive

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

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

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

Uso en niños y adolescentes

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

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

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Fol. M.N. 13.744

Si usa más Revestive del que debe

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

Si olvidó usar Revestive

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

Si interrumpe el tratamiento con Revestive

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

- Desmayo. Si la frecuencia cardíaca y la respiración son normales y se despierta rápido, informe a su médico.

En otros casos, solicite asistencia lo antes posible.

Otros efectos adversos incluidos:

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

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

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

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

Triplicado



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

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

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

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

Uso en niños y adolescentes

En general, los efectos adversos en niños y adolescentes son similares a los observados en adultos. En el ensayo clínico, los siguientes efectos fueron más frecuentes en los niños y adolescentes: fatiga (muy frecuente), deposiciones dolorosas (muy frecuentes) y sensación de mareo o aturdimiento (frecuente). No se dispone de datos para los niños menores de 1 año de edad.


Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a la siguiente dirección de correo electrónico drugsafety@shire.com.

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

5. Conservación de Revestivo

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el vial y la jeringa precargada después de CAD.
- La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar a menos de 25°C. No congelar.
- Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe usarse inmediatamente. Aun así, se ha demostrado estabilidad química y física durante 3 horas a 25°C.
- No utilice este medicamento si observa turbidez o partículas.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.
- Todas las agujas y jeringas deben desecharse en contenedores para eliminación de objetos punzantes.


MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

Triplicado



6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Revestive

El principio activo es Teduglutida. Un vial de polvo contiene 5 mg de Teduglutida. Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de Teduglutida en 0,5 ml de disolución, que corresponde a una concentración de 10 mg/ml.

-Los demás componentes son L-histidina, manitol, fosfato de sodio monohidrato y fosfato disódico heptahidrato, hidróxido de sodio (ajuste de pH), ácido clorhídrico (ajuste de pH). -El disolvente contiene agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Revestive es un polvo y un disolvente para solución inyectable (5 mg de polvo en vial, 0,5 ml de disolvente en jeringa precargada).

Tamaño de envase de 1 o 28 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Instrucciones para la Preparación e Inyección de Revestive

Información importante:

Lea el prospecto antes de usar Revestive.

Revestive se inyecta por debajo de la piel (vía subcutánea).

No inyectar Revestive en una vena (vía intravenosa) ni en un músculo (vía intramuscular).

Mantenga Revestive fuera de la vista y el alcance de los niños.

No use Revestive después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el vial y la jeringa precargada. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C.

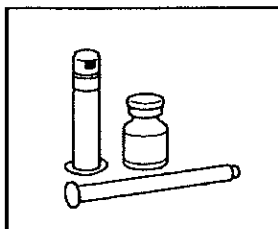
No congelar.

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

No use Revestive si nota que la solución está turbia o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no usa. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Tire todas las agujas y jeringas en un recipiente para objetos punzantes.



Materiales del envase de Revestive:

1 o 28 viales con 5 mg de Teduglutida en forma de polvo.

1 o 28 jeringas precargadas con disolvente.

Material necesario pero no incluido en el envase:

Agujas para reconstitución (grosor 22G, largo 1½" (0,7 x 40 mm))

Jeringas para inyección de 0,5 ml o 1 ml (con escala de intervalos de 0,02 ml o menores). **Para los niños, se puede utilizar una jeringa para inyección de 0,5 ml (o más pequeña)**

Agujas finas para inyección subcutánea (p.ej., grosor 26G, largo 5/8" (0,45 x 16 mm)) o agujas más pequeñas para niños, si procede).

- Gasas y alcohol

- Algodón con alcohol

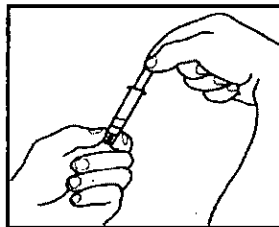
- Recipiente a prueba de pinchazos donde desechar las jeringas y agujas usadas de forma segura.

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

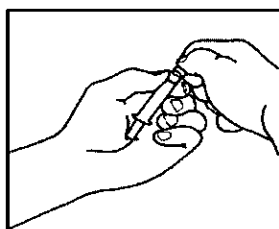
NOTA: Antes de comenzar, lávese las manos y asegúrese de que dispone de una superficie limpia donde manipular los materiales antes de proceder.

1. Monte la jeringa precargada

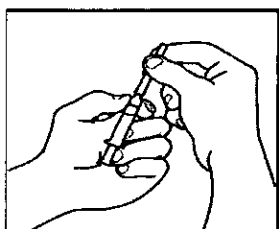
Una vez preparado todo el material, debe montar la jeringa precargada. A continuación se muestra el procedimiento a seguir:



1.1 Coja la jeringa precargada con el disolvente y ensamble (enroscando) el émbolo a la parte inferior de la misma.




1.2 Desprenda la parte superior del tapón de plástico blanco de la jeringa precargada de manera que pueda colocar la aguja para la reconstitución.



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

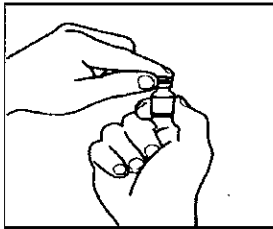
2. Disuelva el polvo

Ahora ya puede disolver el polvo con el disolvente.

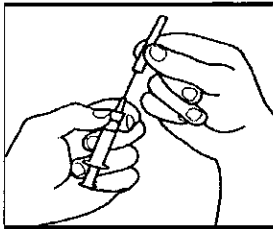


MARÍA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.N. 13.744

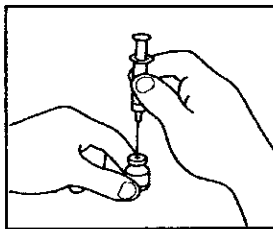
Triplicado



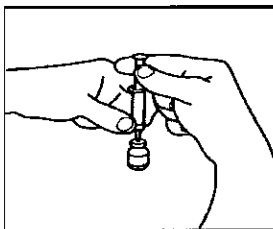
2.1 Retire el precinto verde del vial de polvo, limpie la parte superior con una gasa empapada en alcohol y déjela secar. No toque la parte superior del vial.



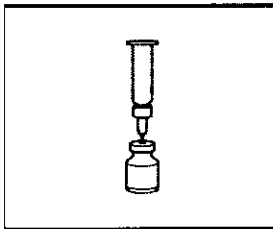
2.2 Retire el capuchón de la aguja de reconstitución de la jeringa precargada con el disolvente, sin tocar la punta de la aguja.



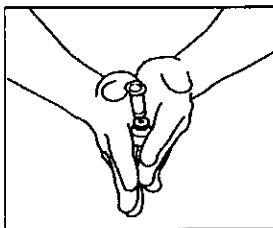
2.3 Coja el vial de polvo e introduzca la aguja de reconstitución acoplada a la jeringa precargada ya montada a través del centro del tapón de goma; a continuación, presione cuidadosamente el émbolo, hasta el fondo, para inyectar todo el contenido del disolvente dentro del vial.



2.4 Retire el émbolo de la jeringa vacía desenroscándolo y guárdelo para utilizarlo más tarde en su siguiente dosis.

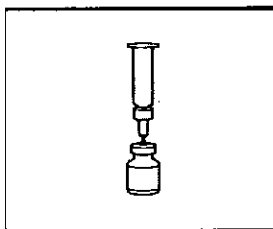


2.5 Deje la aguja de reconstitución y la jeringa vacía en el vial. Deje reposar el contenido durante aproximadamente 30 segundos.



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

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



2.7 Deje reposar el contenido del vial unos dos minutos.

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm. MIN. 13.744

Triplicado

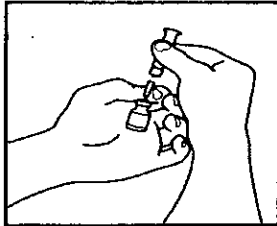


2.8 Observe si el vial contiene polvo sin disolver. Si aún queda polvo no disuelto, repita los pasos 6 y 7. No agite el vial. Si aún queda polvo sin disolver, deseche el vial y repita el procedimiento desde el principio con un nuevo vial.

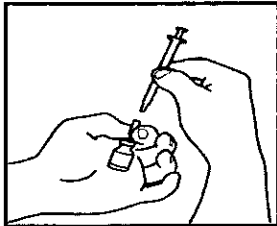
NOTA: La disolución final debe ser transparente. Si la disolución está turbia o contiene partículas, no debe inyectarse.

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

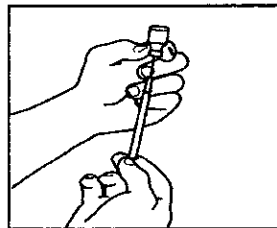
3. Prepare la jeringuilla para la inyección



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

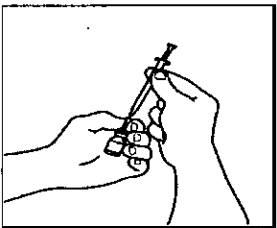


3.2 Coja la jeringuilla de inyección y acóplela a la aguja de reconstitución que aún está en el vial.

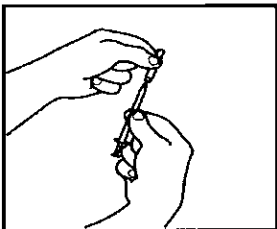


3.3 Invierta el vial, de forma que quede boca abajo, deslice la punta de la aguja de reconstitución cerca del tapón y tire suavemente del émbolo para llenar la jeringuilla con el medicamento.

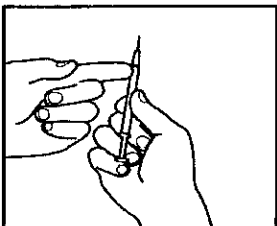
NOTA: Si su médico le ha indicado que necesita dos viales, prepare una segunda jeringa precargada con disolvente y un segundo vial de polvo, tal y como se muestra en los pasos 1 y 2. Con la misma jeringuilla que acaba de utilizar, extraiga la disolución del segundo vial repitiendo el paso 3.



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



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



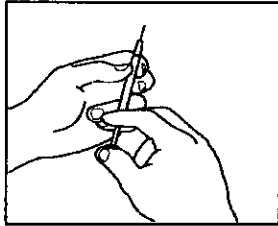
3.6 Compruebe que no haya burbujas de aire. Si las hay, golpee suavemente con el dedo la pared de la jeringuilla hasta que las burbujas suban a la superficie.

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Asesora Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm M.H. 13.744

Triplicado

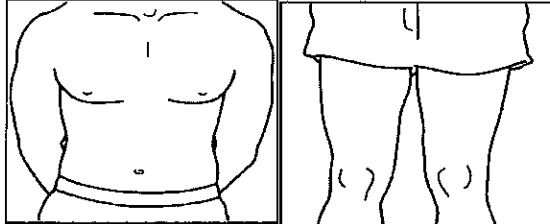


Seguidamente, presione el émbolo para expulsar las burbujas de aire.



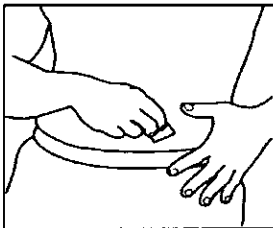
3.7 Su médico ha calculado su dosis en ml. Expulse el exceso de volumen de la jeringuilla con el capuchón de la aguja puesto hasta alcanzar el volumen de su dosis.

4. Inyecte la solución de Revestive.

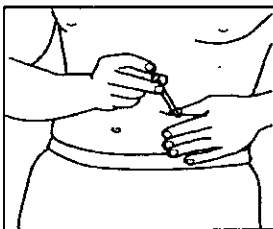


4.1 Localice una zona de su vientre, en la que le resulte fácil administrarse una inyección, o de su muslo si tiene dolor o endurecimiento del vientre (ver el diagrama).

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



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



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

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

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

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

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

MARIA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
FARM M.N. 13.744

Triplicado



MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

En Argentina:

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: María Cecilia Esmoris, Farmacéutica.

Elaborado por: Patheon Italia S.p.A.; Viale G.B.Stucchi, 110; 20052 Monza (MB) Italia. Disolvente elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Alemania. Accondicionador Secundario: Almac Pharma Services, Seagoe Industrial Estate BT63 5UA, Craigavon, Armagh, UK.

Importado y comercializado por:

Shire Human Genetic Therapies S.A., Erezcano 3350/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1437AVR, Argentina

En Chile:

Titular de la autorización de comercialización:

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 5 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda.

País de origen: Italia

Importado por Shire Chile SpA

Fecha última revisión: Sep-18

MARÍA CECILIA ESMORIS
Directora Técnica y Apoderada Legal
SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES
Farm. M.N. 13.744



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFO PACIENTE REVESTIVE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 16:31:39 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 16:31:43 -0300'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N°

59083

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón social: SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REVESTIVE

Nombre genérico: TEDUGLUTIDA

Concentración: 5 mg de teduglutida en 0,5 ml de solución

Forma farmacéutica: polvo liofilizado

Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TEDUGLUTIDA	5	mg

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
POLVO L-HISTIDINA	3.88	mg
MANITOL	15,00	mg
FOSFATO DE SODIO MONOHIDRATO	0.645	mg
FOSFATO DISODICO HEPTAHIDRATO	3.435	mg
HIDROXIDO DE SODIO	(ajuste de pH) c.s.p pH 7.4	
ACIDO CLORHIDRICO	(ajuste de pH) c.s.p pH 7.4	
AGUA PARA INYECCION	c.s.p. 1.0 ml	
NITROGENO	c.s.	

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s farmacéutico/s Activo/s:

BIOLOGICO

Envase primario: Polvo liofilizado: vial de vidrio borosilicato tipo I de 3 ml de capacidad con tapón de goma bromobutilo, tapa selladora de aluminio con botón flip off de PP; Agua para inyectable: jeringa de vidrio prellenada de 1,5 ml de capacidad.

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

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Periodo de vida útil y forma de conservación: Sin reconstituir: 48 (cuarenta y ocho) meses, conservar por debajo de 25°C, no congelar; Tras la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico, la solución debe utilizarse inmediatamente, aún así, se ha observado que el producto es física y químicamente estable durante 3 horas a 25°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA

Vía de administración: subcutánea

Indicación /es terapéuticas autorizadas: Está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) en pacientes de 1 año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

3. DATOS DEL/DE LOS ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH & CO KG, DOKTOR-BOEHRINGER-GASSE 5-11,1120, WIEN, AUSTRIA. Elaboración de principio activo.
- PATHEON ITALIA S.P.A., VIALE G.B.STUCCHI, 110 20900, MONZA (MB), ITALIA. Elaboración del producto terminado y Empaque primario.
- ALMAC PHARMA SERVICES, SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE BT63 5UA, COUNTY ARMAGH, CRAIGAVON, INGLATERRA. Empaque secundario.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República ArgentinaSede Central
Av. de Mayo 869, CABASede Alsina
Alsina 665/671, CABASede INAME
Av. Caseros 2161, CABASede INAL
Estados Unidos 25, CABASede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABADeleg. Mendoza
Remedios de Escalacia de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de MendozaDeleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de CórdobaDeleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de CorrientesDeleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
MisionesDeleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



- VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG,
EISENBAHNSTRASSE 2-4 88085, LANGENARGEN, ALEMANIA.
Elaborador de ampolla disolvente y empaque primario.

**3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE
AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION, IMPORTACION EN LA
ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ
IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.**


- SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES S.A., Erezcano 3350,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-1110-717-16-8

8476

16 OCT 2019


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé