

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revestive 1,25 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 1,25 mg tedugliutido miltelių*.
Paruošus viename flakone gaunama 1,25 mg tedugliutido 0,5 ml tirpalo, tai atitinka 2,5 mg/ml koncentraciją.

*Į gliukagoną panašaus peptido-2 (GLP-2) analogas, pagamintas *Escherichia coli* ląstelėse naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.
Milteliai yra balti, tirpiklis – skaidrus ir bespalvis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Revestive skirtas pacientams, kurių koreguotas gestacinis amžius yra 4 mėnesiai ir vyresniems ir kuriems diagnozuotas trumpos žarnos sindromas (TŽS), gydyti. Pacientų būklė po pooperacinio žarnyno prisitaikymo laikotarpio turi būti stabili.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam TŽS gydymo patirties.

Gydymo negalima pradėti tol, kol taps akivaizdu, kad po žarnyno prisitaikymo laikotarpio paciento būklė stabilizavosi. Prieš pradėdant gydyti būtina optimizuoti ir stabilizuoti skysčio ir maistinių medžiagų vartojimą į veną.

Atlikdamas klinikinį vertinimą gydytojas turi atsižvelgti į individualaus gydymo tikslus ir paciento pasirinkimą. Jei paciento būklė apskritai nepagerėja, gydymą reikia nutraukti. Gydymo veiksmingumą ir saugumą visiems pacientams reikia nuolat atidžiai stebėti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gydymo gairėmis.

Dozavimas

Vaikų populiacija (≥ 4 mėnesių)

Gydyti reikia pradėti prižiūrint medicinos specialistui, turinčiam patirties gydyti vaikus, kuriems yra TŽS.

Vaikams ir paaugliams (nuo 4 mėnesių koreguoto gestacinio amžiaus iki 17 metų) rekomenduojama Revestive dozė yra 0,05 mg/kg kūno svorio kartą per parą. Toliau 1 lentelėje nurodyti injekcijos tūriai

pagal kūno svorį naudojant 1,25 mg stiprumo flakoną. Pediatriniams pacientams, sveriantiems > 20 kg, reikia naudoti 5 mg stiprumo flakoną.

Jei dozė praleidžiama, ją kuo skubiau reikia suleisti tą pačią parą. Rekomenduojamas gydymo laikotarpis yra 6 mėnesiai. Jam pasibaigus reikia įvertinti gydymo poveikį. Jaunesniems negu 1 metų vaikams gydymą reikia įvertinti praėjus 12 savaitių.

1 lentelė

Kūno svoris	1,25 mg stiprumas Suleidžiamas tūris
5-6 kg	0,10 ml
7-8 kg	0,14 ml
9-10 kg	0,18 ml
11-12 kg	0,22 ml
13-14 kg	0,26 ml
15-16 kg	0,30 ml
17-18 kg	0,34 ml
19-20 kg	0,38 ml
> 20 kg	Naudokite 5 mg* stiprumo flakoną

* Pacientams vaikams, sveriantiems daugiau kaip 20 kg, reikia naudoti 5 mg stiprumo flakoną. Informacija apie Revestive 5 mg miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui dozavimą pateikta jo preparato charakteristikų santraukoje.

Suaugusiesiems

Rekomenduojama Revestive dozė suaugusiesiems yra 0,05 mg/kg kūno svorio vieną kartą per parą. Suaugusiesiems pacientams reikia naudoti 5 mg stiprumo flakoną. Informacija apie dozavimą pateikta Revestive 5 mg miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui preparato charakteristikų santraukoje.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija yra lengvai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Pacientams vaikams, patiriantiems vidutinio sunkumo ar sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas mažesnis kaip 50 ml/min.) ar sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, paros dozę reikia mažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Remiantis tyrimu, kuriame dalyvavo B laipsnio pagal Child-Pugh kepenų funkcijos sutrikimu sergantys suaugę pacientai, gautais duomenimis, ligoniams vaikams, patiriantiems lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą, dozės koreguoti nereikia. Revestive tyrimų pacientams, patiriantiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, neatlikta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija (< 4 mėnesių)

Šiuo metu nėra duomenų apie jaunesnius kaip 4 mėnesių koreguoto gestacinio amžiaus vaikus.

Vartojimo metodas

Paruoštą tirpalą kartą per parą reikia leisti po oda, keičiant injekcijos vietas nuo 1 iki 4 pilvo kvadranto. Jei vaistinių preparatų leidžiant į pilvą trukdo skausmas, randai ar audinio sukietėjimas, jį galima suleisti į šlaunį. Revestive negalima leisti į veną ar į raumenis.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba tetraciklino likučių pėdsakams.

Aktyvi arba įtariama piktybinė liga.

Per pastaruosius penkerius metus buvusi virškinimo trakto, įskaitant kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemą bei kasą, piktybinė liga.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus Revestive užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų išlaikyta paciento sąsaja su vaistinio preparato serija.

Suaugusieji

Gaubtinės ir tiesiosios žarnų polipai

Pradedant gydymą Revestive, būtina atlikti kolonoskopiją ir pašalinti polipus. Per pirmuosius dvejus Revestive vartojimo metus rekomenduojama kartą per metus atlikti apžvalginę kolonoskopiją (arba alternatyvų medicininių vaizdo tyrimą). Vėliau kolonoskopiją rekomenduojama atlikti ne rečiau kaip kas penkerius metus. Atsižvelgiant į paciento savybes (pvz., amžių, kitas ligas), reikia individualiai nuspręsti, ar tokio tyrimo nereikia atlikti dažniau. Taip pat žr. 5.1 skyrių. Jei randama polipų, patariama laikytis galiojančių polipų stebėjimo rekomendacijų. Diagnozavus piktybinę ligą, gydymą Revestive būtina nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Virškinimo trakto, įskaitant kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemą, navikai

Kancerogeninio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu plonojoje žarnoje ir ekstrahepatiniuose tulžies latakuose rasta gerybinių navikų. Pastebėti pokyčiai nebuvo patvirtinti ilgiau kaip vienus metus trukusiuose klinikiniuose tyrimuose. Jei randamas navikas, jį reikia pašalinti. Diagnozavus piktybinę ligą, gydymą Revestive būtina nutraukti (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Tulžies pūslė ir latakai

Klinikiniuose tyrimuose buvo užregistruota cholecistito, cholangito bei tulžies pūslės ir latakų akmenligės atvejų. Jei atsiranda su tulžies pūslė ar latakais susijusių simptomų, būtina iš naujo įvertinti, ar gydymą Revestive reikia tęsti.

Kasos ligos

Klinikiniuose tyrimuose užregistruota su kasa susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, lėtinis ir ūminis pankreatitas, kasos latakų stenozė, kasos infekcija ir amilazės bei lipazės kiekio kraujyje padidėjimas. Jei atsiranda su kasa susijusių nepageidaujamų reiškinių, būtina iš naujo įvertinti, ar gydymą Revestive reikia tęsti.

Plonosios žarnos, tulžies pūslės, latakų ir kasos būklės stebėjimas

TŽS sergančius ligonius reikia atidžiai stebėti vadovaujantis klinikinėmis gydymo rekomendacijomis. Dažniausiai tai apima plonosios žarnos funkcijos ir su tulžies pūslė ir latakais bei kasa susijusių požymių ir simptomų stebėjimą ir, jei reikia, papildomų laboratorinių ir tinkamų vaizdo tyrimų atlikimą.

Žarnyno obstrukcija

Klinikiniuose tyrimuose užregistruota žarnyno obstrukcijos atvejų. Jei pasireiškia pasikartojanti žarnyno obstrukcija, būtina iš naujo įvertinti, ar gydymą Revestive reikia tęsti.

Per didelis apkrovimas skysčiu ir elektrolitų balansas

Siekiant išvengti per didelio apkrovimo skysčiu arba dehidratacijos, Revestive vartojantiems pacientams reikia atidžiai koreguoti parenterinį maitinimą. Elektrolitų ir skysčių balansą reikia atidžiai stebėti viso gydymo metu, ypač pradinio terapinio atsako metu ir nutraukus gydymą Revestive.

Per didelis apkrovimas skysčiu

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas per didelis apkrovimas skysčiu. Per didelis apkrovimas skysčiu nepageidaujami reiškiniai dažniausiai pasireiškė per pirmąsias 4 gydymo savaites ir laikui bėgant mažėjo.

Kadangi padidėja skysčio absorbcija, širdies ir kraujagyslių ligomis, pvz., širdies nepakankamumu ar hipertenzija, sergančius ligonius būtina atidžiai stebėti, ar jų organizme nėra per didelis skysčio kiekis, ypač pradėdant gydyti. Ligoniams reikia patarti kreiptis į savo gydytoją, jei staiga padidėja kūno svoris, patinsta veidas, patinsta kulkšnys ir (arba) atsiranda dusulys. Paprastai didelio apkrovimo skysčiu galima išvengti tinkamai ir laiku įvertinant parenterinės mitybos poreikį. Tokį vertinimą pirmaisiais gydymo mėnesiais reikia atlikti dažniau.

Klinikinių tyrimų metu nustatytas stazinis širdies nepakankamumas. Jei širdies ir kraujagyslių liga labai pasunkėja, būtina iš naujo įvertinti, ar gydymą Revestive reikia tęsti.

Dehidratacija

TŽS sergantys pacientai yra jautrūs dehidratacijai, dėl kurios gali atsirasti ūminis inkstų nepakankamumas.

Revestive gydomiems pacientams parenterinį maitinimą reikia atsargiai mažinti, o ne staiga nutraukti. Sumažinus parenterinį maitinimą, reikia įvertinti paciento skysčių būklę ir, jei reikia, atitinkamai ją koreguoti.

Kiti kartu skiriami vaistiniai preparatai

Pacientus, tuo pat metu vartojančius geriamųjų vaistinių preparatų, kurių dozę reikia laipsniškai parinkti ar kurių terapinis indeksas yra siauras, reikia atidžiai stebėti, nes gali padidėti absorbcija (žr. 4.5 skyrių).

Specifinės klinikinės būklės

Revestive poveikis pacientams, sergantiems kitomis sunkiomis kliniškai nestabiliomis ligomis (pvz., širdies ir kraujagyslių sistemos, kvėpavimo, inkstų, infekcinėmis, endokrininėmis, kepenų ar CNS), ir ligoniams, per pastaruosius penkerius metus sirgusiems piktybine liga (žr. 4.3 skyrių), netirtas. Tokiems pacientams Revestive reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Revestive tyrimų pacientams, patiriantiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, neatlikta. Duomenys, gauti tiriant ligonius, kuriuos vargina vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nerodo, kad tokiems pacientams vaistinio preparato vartojimą reikėtų riboti.

Gydymo nutraukimas

Gydymą Revestive reikia nutraukti atsargiai, nes gali atsirasti dehidratacijos rizika.

Vaikų populiacija

Taip pat žr. šiame skyriuje pateikiamas bendrąsias atsargumo priemones suaugusiesiems.

Gaubtinės ir tiesiosios žarnų polipai / navikas

Prieš pradėdant gydymą Revestive, visiems vaikams ir paaugliams reikia atlikti slaptą kraujo išmatose tyrimą. Jeigu yra požymių, jog išmatose dėl neaiškios priežasties yra kraujo, reikia atlikti kolonoskopiją / sigmoidoskopiją. Toliau vaikams ir paaugliams slaptą kraujo išmatose tyrimą reikia atlikti kasmet, kol jie vartoja Revestive.

Kolonoskopija / sigmoidoskopija rekomenduojama visiems vaikams ir paaugliams po vieno metų gydymo, kas 5 metus, kol taikomas nuolatinis gydymas Revestive, ir jeigu jiems yra naujas arba dėl neaiškios priežasties atsiradęs kraujavimas iš virškinimo trakto.

Pagalbinės medžiagos

Revestive dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Revestive reikia atsargiai skirti asmenims, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas tetraciklinui (žr. 4.3 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių farmakokinetinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. *In vitro* tyrimai rodo, kad tedugliutidas citochromo P450 fermentų, metabolizuojančių vaistus, neslopina. Dėl farmakodinaminio tedugliutido poveikio gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų absorbcija (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Revestive vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu Revestive geriau nevertoti.

Žindymas

Nežinoma, ar tedugliutidas išsiskiria į motinos pieną. Žiurkėms suleidus vienkartinę 25 mg/kg kūno svorio dozę, vidutinė tedugliutido koncentracija piene sudarė mažiau kaip 3 % koncentracijos patelės plazmoje. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Žindymo metu Revestive geriau nevertoti.

Vaisingumas

Duomenų apie tedugliutido poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais metu duomenų apie vislumo pablogėjimą negauta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Revestive gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vis dėlto klinikiniuose tyrimuose pranešta apie sinkopės atvejus (žr. 4.8 skyrių). Tokie reiškiniai gali daryti įtaką gebėjimui vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Duomenų apie nepageidaujamas reakcijas gauta dviejuose placebo kontroliuojamuose tedugliutido tyrimuose, kuriuose dalyvavę 109 TŽS sirgę suaugę pacientai ne ilgiau kaip 24 savaites vartojo 0,05 mg/kg kūno svorio ir 0,10 mg/kg kūno svorio paros dozes. Maždaug 52 % tedugliutidu gydytų pacientų atsirado nepageidajamų reakcijų (*palyginti* su 36 % placebo vartojusių ligonių). Dažniausiai užregistruotos nepageidajamos reakcijos buvo pilvo skausmas ir pūtimas (45 %), kvėpavimo takų infekcijos (28 %) (įskaitant nosiaryklės uždegimą, gripą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir apatinių kvėpavimo takų infekciją), pykinimas (26 %), injekcijos vietos reakcijos (26 %), galvos skausmas (16 %) ir vėmimas (14 %). Maždaug 38 % gydytų pacientų, kuriems yra stoma, atsirado virškinimo trakto stomos komplikacijų. Dauguma šių reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Pacientams, ilgalaikiame atviraime tyrimo tęsinyje vartojusiems tedugliutido 0,05 mg/kg per parą iki 30 mėnesių, naujų saugumo pavojaus signalų neužregistruota.

Nepageidaujamos reakcijos lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Visos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos po vaistinio preparato patekimo į rinką, išskirtos *pasviruoju šriftu*.

Dažnis	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Organų sistemų klasė				
Infekcijos ir infestacijos	Kvėpavimo takų infekcija*	<i>Į gripą panaši liga</i>		
Imuninės sistemos sutrikimai				<i>Padidėjęs jautrumas</i>
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Apetito sumažėjimas per didelis apkrovimas skysčiu		
Psichikos sutrikimai		Nerimas Nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas		
Kraujagyslių sutrikimai			Sinkopė	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys Dusulys		
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo distenzija Pilvo skausmas Pykinimas Vėmimas	Gaubtinės ar tiesiosios žarnos polipas Gaubtinės žarnos stenozė Dujų kaupimasis Žarnyno obstrukcija Kasos latakų stenozė Pankreatitas† Plonosios žarnos stenozė	Dvylikapirštės žarnos polipas	<i>Skrandžio polipas</i>
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Cholecistitas Ūminis cholecistitas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija‡	Periferinė edema		<i>Skysčių susilaikymas</i>
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Virškinimo trakto stomos komplikacija			
*Apima šiuos tinkamiausius terminus: nosiaryklės uždegimą, gripą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir apatinių kvėpavimo takų infekciją.				
†Apima šiuos tinkamiausius terminus: pankreatitą, ūminį pankreatitą ir lėtinį pankreatitą.				

‡Apima šiuos tinkamiausius terminus: hematomą injekcijos vietoje, eritemą injekcijos vietoje, skausmą injekcijos vietoje, patinimą injekcijos vietoje ir kraujavimą injekcijos vietoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imunogeniškumas

Vartojant Revestive gali atsirasti antikūnų, tai atitinka galimas imunogenines savybes preparatų, kurių sudėtyje yra peptidų. Remiantis integruotais duomenimis, gautais atliekant du tyrimus, kuriuose dalyvavo TŽS sergantys suaugusieji (6 mėnesių trukmės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, po kurio buvo vykdomas 24 mėnesių trukmės atvirasis tyrimas), po oda leidžiant 0,05 mg/kg tedugliutido kartą per parą, antikūnų prieš tedugliutidą atsirado 3 % tiriamųjų (2 iš 60) 3 mėnesį, 17 % (13 iš 77) 6 mėnesį, 24 % (16 iš 67) 12 mėnesį, 33 % (11 iš 33) 24 mėnesį ir 48 % (14 iš 29) 30 mėnesį. 3 fazės TŽS sergančių pacientų, tedugliutido vartojusių ≥ 2 metus, tyrimuose 28 % pacientų atsirado antikūnų prieš *E. coli* baltymą (gamybos metu likusių šeimininko ląstelės baltymo likučių). Antikūnų susidarymas nebuvo susijęs su klinikiu požiūriu reikšmingais saugumo duomenimis, sumažėjusiu veiksmingumu ar Revestive farmakokinetikos pokyčiais.

Injekcijos vietos reakcijos

Reakcija injekcijos vietoje atsirado 26 % tedugliutidu gydytų TŽS sergančių pacientų, palyginti su 5 % pacientų, gydytų placebo. Pasireiškusios reakcijos buvo hematoma injekcijos vietoje, eritema injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje ir kraujavimas injekcijos vietoje (taip pat žr. 5.3 skyrių). Dauguma reakcijų buvo vidutinio sunkumo ir nė vienu iš šių atvejų vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

C reaktyvusis baltymas

Per pirmąsias septynias gydymo tedugliutidu dienas šiek tiek (maždaug 25 mg/l) padidėjo C reaktyviojo baltymo kiekis, kuris, tęsiant kasdienes injekcijas, nuolat mažėjo. Po 24 savaičių gydant tedugliutidu bendrasis C reaktyviojo baltymo kiekio padidėjimas buvo nedidelis (vidutiniškai maždaug 1,5 mg/l). Tokie pokyčiai nebuvo susiję nei su kitų laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiais, nei su užregistruotais klinikiniais simptomais. Klinikiu požiūriu reikšmingo C-reaktyviojo baltymo vidurkio padidėjimo nuo pradinio įvertinimo po ilgalaikio gydymo tedugliutidu, trukusio iki 30 mėnesių, nepastebėta.

Vaikų populiacija

Dviejuose užbaigtuose klinikiuose tyrimuose dalyvavę 87 tiriamieji vaikai (nuo 1 iki 17 metų amžiaus) ne ilgiau kaip 6 mėnesius vartojo tedugliutidą. Dėl nepageidaujamų reiškinių iš tyrimų nepasitraukė nė vienas tiriamasis asmuo. Apskritai tedugliutido saugumo savybės (įskaitant nepageidaujamų reakcijų tipą, dažnį ir imunogeniškumą) vaikams ir paaugliams (nuo 1 iki 17 metų amžiaus) buvo panašios kaip ir suaugusiesiems.

Trijuose baigtuose klinikiuose tyrimuose su tiriamaisiais vaikais (nuo 4 iki < 12 mėnesių koreguoto gestacinio amžiaus) saugumo savybės, apie kurias pranešta šiuose tyrimuose, atitiko ankstesniuose tyrimuose su vaikais stebėtas saugumo savybes ir nebuvo nustatyta jokių naujų saugumo problemų.

Ilgalaikio saugumo vaikų populiacijoje duomenų yra nedaug. Duomenų apie jaunesnius nei 4 mėnesių vaikus nėra.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Per klinikinio vystymo programą didžiausia tirta tedugliutido paros dozė buvo 86 mg, ji vartota 8 dienas. Netikėtų sisteminių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta (žr. 4.8 skyrių).

Perdozavusį pacientą turi atidžiai stebėti sveikatos priežiūros specialistas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti preparatai nuo virškinimo trakto ir metabolizmo sutrikimų, įvairūs preparatai nuo virškinimo trakto ir metabolizmo sutrikimų, ATC kodas – A16AX08.

Veikimo mechanizmas

Fiziologiškai atsirandantis žmogaus į gliukagoną panašus peptidas 2 (GLP-2) yra peptidas, kurį išskiria žarnyno L ląstelės. Jis skatina žarnyno ir vartų sistemos kraujotaką, slopina skrandžio rūgšties sekreciją ir slopina žarnyno motoriką. Tedugliutidas yra GLP-2 analogas. Keliuose ikiklinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad tedugliutidas išsaugo gleivinės vientisumą, didindamas gaurelių ilgį bei kriptų gylį ir taip skatindamas žarnyno atkūrimą ir normalų augimą.

Farmakodinaminis poveikis

Panašiai kaip ir GLP-2, tedugliutidą sudaro 33 aminorūgščių grandinė, kurios antrojoje N galo pozicijoje amino rūgštis alaninas pakeista glicinu. Vienintelis aminorūgšties pakeitimas, palyginti su fiziologiškai atsirandančiu GLP-2, lemia atsparumą fermento dipeptidilo peptidazės-IV (DPP-IV) sukeliama irimui *in vivo*, todėl pailgėja pusinės eliminacijos laikas. Tedugliutidas didina žarnyno epitelio gaurelių ilgį ir kriptų gylį.

Remiantis duomenimis, gautais ikiklinikiniuose tyrimuose (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius), ir numanomu poveikio mechanizmu, įskaitant trofinį poveikį žarnyno gleivinei, manoma, kad yra plonosios ir (arba) gaubtinės žarnos navikų augimo skatinimo pasireiškimo rizika. Atlikti klinikiniai tyrimai rizikos padidėjimo neatmetė, bet jo ir nepatvirtino. Klinikiniuose tyrimuose užregistruoti keli gerybinių gaubtinės ir tiesiosios žarnos polipų atvejai, tačiau jų dažnis, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, nepadidėjo. Prieš pradėdant gydyti reikia ne tik atlikti kolonoskopiją ir pašalinti polipus (žr. 4.4 skyrių); reikia įvertinti, ar atsižvelgiant į ypatumus (pvz., amžių, kitas ligas, anksčiau buvusius polipus ir kt.), kiekvieno paciento nereikia stebėti dažniau.

Klinikinis veiksmingumas

Vaikų populiacija

Vaikų populiacija nuo 4 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių amžiaus

Pateikiami veiksmingumo duomenys gauti atlikus 1 kontroliuojamą ir 1 nekontroliuojamą pagrindinius 28 savaičių trukmės tyrimus ir 2 pratęsimo tyrimus, kurių metu buvo gydoma iki 9 ciklų (24 savaitės vienam ciklui) tedugliutidu. Šiuose tyrimuose dalyvavo kūdikiai nuo 4 mėnesių iki < 12 mėnesių koreguoto gestacinio amžiaus: 10 kūdikių (2 kūdikiai nuo 4 iki < 6 mėnesių amžiaus, 8 nuo 6 iki < 12 mėnesių amžiaus) kontroliuojamame tyrimo (5 – gydymo tedugliutidu grupėje ir 5 – standartinės priežiūros grupėje), 2 kūdikiai nekontroliuojamame tyrimo (abu gydyti). Iš pagrindinio kontroliuojamo tyrimo 6 iš 10 kūdikių baigė tyrimą ir tęsė jį pratęsimo tyrimo (5 gydyti ir 1 negydytas). Iš pagrindinio nekontroliuojamo tyrimo 2 kūdikiai baigė tyrimą ir tęsė jį antrajame pratęsimo tyrimo (abu gydyti). Šiuose tyrimuose dalyvavę kūdikiai buvo gydomi tedugliutidu 0,05 mg/kg per parą. Nepaisant riboto imties dydžio pagrindiniame ir pratęsimo tyrimuose, buvo pastebėtas kliniškai reikšmingas parenterinio maitinimo poreikio skaitmenine išraiška sumažėjimas.

Kontroliuojamas pagrindinis tyrimas

Visiškas parenterinio maitinimo nutraukimas

Nė vienas tiriamasis nei pagrindinio, nei pratęsimo tyrimų metu nepasiekė enterinės autonomijos, t. y. visiško parenterinio maitinimo (PM) nutraukimo.

Parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas

Kontroliuojamame pagrindiniame tyrime, remiantis tiriamųjų dienoraščio duomenimis, 3 (60,0 %) tiriamųjų, įtrauktų į tedugliutido (TED) grupę, ir 1 (20,0 %) tiriamojo, įtraukto į standartinės priežiūros (SP) grupę, PM tūris gydymo pabaigoje (angl. *end of treatment*, EOT) sumažėjo bent 20 %, palyginti su pradiniu lygiu (2 tiriamųjų, įtrauktų į SP grupę, duomenų trūko). TED grupės pacientų vidutinis PM tūrio pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg per parą (-24,8 %). SP grupėje vidutinis PM tūrio pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg per parą (-16,8 %).

Parenterinio maitinimo kalorijų sumažėjimas

Kontroliuojamame pagrindiniame tyrime, remiantis tiriamųjų dienoraščio duomenimis, vidutinis procentinis PM suvartojamų kalorijų pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-27,0 \pm 29,47$ % tiriamiesiems TED grupėje ir $-13,7 \pm 21,8$ % – SP grupėje.

Infuzijos laiko sutrumpėjimas

Kontroliuojamame pagrindiniame tyrime TED grupėje dienoraštyje nurodyto PM infuzijos laiko pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-3,1 \pm 3,31$ valandos per parą (-28,9 %) ir $-1,9 \pm 2,01$ dienos per savaitę (-28,5 %). SP grupėje dienoraštyje nurodyto PM infuzijos laiko pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-0,3 \pm 0,63$ val. per parą (-1,9 %), o PM infuzijos laiko dienų per savaitę pokyčio nepastebėta.

Nekontroliuojamas pagrindinis tyrimas

Visiškas parenterinio maitinimo nutraukimas

Nė vienas tiriamasis kūdikis nepasiekė visiško parenterinio maitinimo nutraukimo.

Parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas

Iš 2 į tyrimą įtrauktų ir jį baigusiu kūdikių, gydant tedugliutidu, 1 kūdikiui užfiksuotas ≥ 20 % PM tūrio sumažėjimas. Vidutinis PM tūrio pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg per parą (-26,7 %).

Parenterinio maitinimo kalorijų sumažėjimas

Kūdikiams vidutinis PM kalorijų suvartojimo pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg per parą (-25,7 %).

Infuzijos trukmės sumažėjimas

Tyrimo metu 2 kūdikiams PM vartojimo valandų per parą nepasikeitė.

Vaikų populiacija nuo 1 iki 17 metų amžiaus

Pateikti veiksmingumo duomenys yra gauti iš 2 kontroliuojamų, iki 24 savaičių trukmės tyrimų, kuriuose dalyvavo pediatriniai pacientai. Šiuose tyrimuose dalyvavo 101 pacientas, priklausantis tokioms amžiaus grupėms: 5 pacientai – 1–2 metai, 56 pacientai – nuo 2 iki < 6 metų, 32 pacientai – nuo 6 iki < 12 metų, 7 pacientai – nuo 12 iki < 17 metų ir 1 pacientas – nuo 17 iki < 18 metų. Nepaisant riboto imties dydžio, kuris neleido atlikti reikšmingų statistinių palyginimų, visose amžiaus grupėse pastebėtas kliniškai reikšmingas, parenterinės mitybos poreikio skaitmenine išraiška sumažėjimas.

Tedugliutidas buvo tirtas 12 savaičių trukmės atvirame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 42 TŽS sergantys tiriamieji vaikai nuo 1 iki 14 metų amžiaus, maitinami parenteraliai. Tyrimo tikslas buvo įvertinti tedugliutido saugumą, toleravimą ir veiksmingumą lyginant su standartinė priežiūra. Trys (3) – $0,0125$ mg/kg per parą (n = 8), $0,025$ mg/kg per parą (n = 14) ir $0,05$ mg/kg per parą (n = 15) –

tedugliutido dozės buvo tiriamos 12 savaitių. Penki (5) tiriamieji asmenys buvo įtraukti į standartinės priežiūros tiriamųjų grupę.

Visiškas parenterinio maitinimo nutraukimas

Trims tiriamiesiems asmenims (3/15, 20 %), vartojantiems rekomenduojamą tedugliutido dozę, iki 12-osios savaitės buvo nutrauktas parenterinis maitinimas. Po 4 savaitių vaistinio preparato pašalinimo iš organizmo laikotarpio dviems iš šių pacientų buvo vėl atnaujintas palaikymas parenteriniu maitinimu.

Parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas

Vidutinis parenterinio maitinimo tūrio pokytis per 12 savaitių nuo tyrimo pradžios ketinamoje gydyti populiacijoje (ITT), remiantis gydytojo paskyrimų duomenimis, buvo $-2,57 (\pm 3,56)$ l/per savaitę, atitinkamai vidutiniškai sumažėjo $-39,11 \% (\pm 40,79)$, palyginti su padidėjimu $0,43 (\pm 0,75)$ l/per savaitę, atitinkamai $7,38 \% (\pm 12,76)$ standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje. Po 16 savaitių (praėjus 4 savaitėms po gydymo pabaigos) vis dar buvo akivaizdus parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas, tačiau jis buvo mažesnis nei 12-ąją savaitę, kai tiriamieji dar vartojo tedugliutido (vidutinis sumažėjimas $-31,80 \% (\pm 39,26)$, palyginti su padidėjimu $3,92 \% (\pm 16,62)$ standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje).

Parenterinio maitinimo kalorijų kiekio sumažėjimas

Po 12 savaitių ketinamoje gydyti populiacijoje (ITT) vidutinis parenterinio maitinimo kalorijų kiekio pokytis nuo tyrimo pradžios, remiantis gydytojo paskyrimų duomenimis, buvo $-35,11 \% (\pm 53,04)$. Atitinkantis pokytis standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje buvo $4,31 \% (\pm 5,36)$. Po 16 savaitių parenterinio maitinimo kalorijų suvartojimas toliau mažėjo, vidutinis procentinis pokytis nuo tyrimo pradžios buvo $-39,15 \% (\pm 39,08)$, palyginti su $-0,87 \% (\pm 9,25)$ standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje.

Enterinio maitinimo tūrio ir enterinio maitinimo kalorijų kiekio padidėjimas

Remiantis gydytojo paskyrimų duomenimis, enterinio maitinimo tūrio vidutinis pokytis procentais nuo tyrimo pradžios iki 12-osios savaitės ketinamoje gydyti (ITT) populiacijoje buvo $25,82 \% (\pm 41,59)$, palyginti su $53,65 \% (\pm 57,01)$ standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje. Enterinio maitinimo kalorijų kiekis padidėjo atitinkamai $58,80 \% (\pm 64,20)$, palyginti su $57,02 \% (\pm 55,25)$ standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje.

Infuzijos trukmės mažėjimas

Remiantis gydytojo paskyrimais, vidutinis dienų, kai skiriamas parenterinis maitinimas, skaičius per savaitę sumažėjimas ketinamoje gydyti populiacijoje nuo tyrimo pradžios iki 12-osios savaitės buvo $-1,36 (\pm 2,37)$ dienos per savaitę; tai atitinka procentais išreikštą $-24,49 \% (\pm 42,46)$ sumažėjimą. Standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje pokyčio nuo tyrimo pradžios neužfiksuota. Rekomenduojamą tedugliutido dozę vartojantiems keturiems tiriamiesiems asmenims (26,7 %) buvo pasiektas parenterinės mitybos poreikio sumažėjimas mažiausiai tris dienas.

Remiantis tiriamųjų asmenų dienoraščių duomenimis, vidutinis valandų skaičius per dieną, kai skiriamas parenterinis maitinimas, sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 12-osios savaitės procentais buvo $35,55 \% (\pm 35,23)$ valandų per dieną, tai atitiko $-4,18 (\pm 4,08)$ valandų per dieną sumažėjimą. Standartinės priežiūros grupės tiriamiesiems per tą patį laiką buvo užregistruotas tik minimalus šio parametro pokytis.

Atliktas papildomas 24 savaitių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavusiems 59 tiriamiesiems pediatriinės populiacijos asmenims nuo 1 metų iki 17 metų amžiaus buvo būtinas parenterinis maitinimas. Tikslas buvo įvertinti tedugliutido saugumą / toleravimą, farmakokinetiką ir veiksmingumą. Ištirtos dvi tedugliutido dozės: $0,025 \text{ mg/kg}$ per parą ($n = 24$) ir $0,05 \text{ mg/kg}$ per parą ($n = 26$); 9 tiriamieji buvo įtraukti į standartinės priežiūros (SP) tiriamųjų grupę. Atranka atsitiktinių imčių būdu dozių grupėse buvo stratifikuojama pagal amžių. Toliau pateikiami rezultatai atitinka ITT populiaciją, vartojant rekomenduojamą $0,05 \text{ mg/kg}$ per parą dozę.

Visiškas parenterinio maitinimo nutraukimas

Trims (3) tiriamiesiems pediatriiniams asmenims 0,05 mg/kg grupėje iki 24 savaitės buvo pasiekta papildoma vertinamoji baigtis – enterinė autonomija.

Parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas

Remiantis tiriamųjų asmenų dienoraščių duomenimis, 18 (69,2 %) tiriamųjų 0,05 mg/kg per parą grupėje pasiekė pagrindinę vertinamąją baigtį – ≥ 20 % parenterinio maitinimo (PM) / I.V. tūrio sumažėjimą gydymo pabaigoje, palyginti su pradiniu įvertinimu; SP grupėje šią vertinamąją baigtį pasiekė 1 (11,1 %) tiriamasis.

Vidutinis parenteriniam maitinimui skiriamų preparatų tūrio pokytis per 24 savaites nuo tyrimo pradžios, remiantis tiriamųjų asmenų dienoraščių duomenimis, buvo $-23,30 (\pm 17,50)$ ml/kg per parą; tai atitinka $-41,57$ % ($\pm 28,90$); vidutinis pokytis SP grupėje buvo $-6,03 (\pm 4,5)$ ml/kg per parą (tai atitinka $-10,21$ % [$\pm 13,59$]).

Infuzijos trukmės mažėjimas

Iki 24-osios savaitės infuzijos trukmė sumažėjo $-3,03 (\pm 3,84)$ valandos per dieną 0,05 mg/kg per parą grupėje; tai atitinka $-26,09$ % ($\pm 36,14$) pokytį procentais. Pokytis nuo tyrimo pradžios SP grupėje buvo $-0,21 (\pm 0,69)$ valandos per dieną ($-1,75$ % [$\pm 5,89$]).

Remiantis tiriamųjų asmenų dienoraščių duomenimis, vidutinis dienų, kai skiriamas parenterinis maitinimas, skaičius per savaitę sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės buvo $-1,34 (\pm 2,24)$ dienos per savaitę; tai atitinka procentais išreikštą $-21,33$ % ($\pm 34,09$) sumažėjimą. SP grupėje PM / I.V. infuzijos dienų per savaitę skaičius nesumažėjo.

Suaugusieji

Tedugliutido poveikis tirtas 21 dienos trukmės atvirame, daugiacentriame, kintančių dozių tyrime. Šiame tyrime dalyvavę 17 pacientų, sergančių TŽS, buvo paskirti į penkias gydymo grupes ir kartą per parą vartojo 0,03 mg/kg kūno svorio, 0,10 mg/kg kūno svorio ar 0,15 mg/kg kūno svorio arba du kartus per parą 0,05 mg/kg kūno svorio ar 0,075 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę. Vartojant vaisto skysčio absorbcija virškinimo trakte padidėjo maždaug 750–1000 ml per parą, be to, pagerėjo makromaistinių medžiagų ir elektrolitų absorbcija, sumažėjo iš stomos bei su išmatomis išsiskiriančio skysčio bei makromaistinių medžiagų kiekis, pagerėjo svarbiausioji struktūrinė ir funkcinė žarnyno gleivinės adaptacija. Struktūrinė adaptacija buvo laikina ir, nutraukus gydymą, per tris savaites grįžo į pradinį lygį.

Pagrindiniame 3 fazės dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame TŽS sergančių pacientų, kuriems buvo būtinas parenterinis maitinimas, tyrime 43 ligoniams buvo atsitiktinai paskirta ne ilgiau kaip 24 savaites vartoti 0,05 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę per parą, 43 – vartoti placebo.

Tedugliutidu gydytų pacientų, kuriems 20-ąją ir 24-ąją savaitę parenterinis maitinimas buvo sumažintas 20–100 %, dalis statistiniu požiūriu reikšmingai skyrėsi nuo atitinkamos placebo vartojusių pacientų dalies (27 iš 43 pacientų, 62,8 % ir 13 iš 43 pacientų, 30,2 %, $p = 0,002$). Vartojant tedugliutidą parenterinės mitybos poreikis 24-ąją savaitę sumažėjo 4,4 l per savaitę (nuo iki gydymo buvusio poreikio, t. y. 12,9 litro), palyginti su 2,3 l per savaitę (nuo iki gydymo buvusio poreikio, t. y. 13,2 litro) placebo vartojusių pacientų grupėje. Dvidešimt vienam (21) tedugliutido vartojusiam pacientui (48,8 %) ir 9 placebo vartojusiems pacientams (20,9 %) parenterinis maitinimas sutrumpėjo bent viena diena ($p = 0,008$).

Devyniasdešimt septyni procentai (97 %) pacientų (37 iš 39 tedugliutidu gydytų ligonių), baigusią dalyvavimą placebo kontroliuojamame tyrime, buvo įtraukti į ilgalaikį tyrimo tęsinį, kuriame visi pacientai ne ilgiau kaip dar 2 metus vartojo 0,05 mg/kg kūno svorio Revestive dozę per parą. Iš viso šiame tyrimo tęsinyje dalyvavo 88 pacientai, 39 iš jų buvo vartoję placebo, o 12 buvo įtraukti į ankstesnį tyrimą, tačiau nepriskirti atsitiktinėms imtims; tyrimo tęsinį užbaigė 65 iš 88 pacientų. Sustiprėjęs atsakas į gydymą išliko iki 2,5 metų visose grupėse, kuriose pacientai vartojo tedugliutido; jis pasireiškė sumažėjusiu parenterinio maitinimo tūriu, papildomomis dienomis per savaitę, kai nereikėjo parenterinio maitinimo, bei parenterinio maitinimo nutraukimu.

Trisdešimt (30) iš 43 tedugliutido vartojusių pacientų iš pagrindinio tyrimo, vėliau dalyvavusių tyrimo tęsinyje, užbaigė visus 30 gydymo mėnesių. Tarp jų 28 pacientams (93 %) parenterinis maitinimas sumažėjo 20 % ar daugiau. Iš 22 apklaustųjų, kurie dalyvavo pagrindiniame tyrime ir užbaigė tyrimo tęsinį, 21 pacientui (96 %) išliko atsakas į tedugliutidą dar po 2 nepertraukiamo gydymo metų.

Parenterinio maitinimo sumažėjimo vidurkis (n = 30) buvo 7,55 l per savaitę (65,6 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios). Dešimčiai (10) tiriamųjų asmenų parenterinis maitinimas buvo nutrauktas per 30 mėnesių trukusį gydymo tedugliutidu laikotarpį. Tiriamiesiems ir toliau buvo skiriamas tedugliutidas, net jei parenterinis maitinimas toliau buvo nereikalingas. Šiems 10 tiriamųjų asmenų parenterinio maitinimo reikėjo 1,2–15,5 metų ir prieš pradėdant gydyti tedugliutidu per savaitę jiems reikėjo 3,5 l–13,4 l. Tyrimo pabaigoje 21 (70 %), 18 (60 %) ir 18 (60 %) iš 30 pabaigusiuoju parenterinio maitinimo poreikis per savaitę atitinkamai sumažėjo 1, 2 arba 3 dienomis.

Iš 39 placebo vartojusių tiriamųjų 29 užbaigė 24 mėnesių trukmės tedugliutido vartojimo laikotarpį. Vidutiniškai parenterinio maitinimo poreikis sumažėjo 3,11 litro per savaitę (papildomai sumažėjo 28,3 %). Šešiolikai (16, 55,2 %) iš 29 pabaigusiuoju šį etapą parenterinio maitinimo poreikis sumažėjo ne mažiau kaip 20 %. Tyrimo pabaigoje 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) ir 5 (17,2 %) pacientams dienų, kai reikėjo parenterinio maitinimo, per savaitę skaičius atitinkamai sumažėjo 1, 2 arba 3 dienomis. Dviem (2) tiriamiesiems asmenims vartojant tedugliutido parenterinis maitinimas buvo nutrauktas.

Iš 12 į pagrindinį tyrimą atsitiktinės atrankos neperėjusių tiriamųjų asmenų 6 užbaigė 24 mėnesių tedugliutido vartojimo etapą. Parenterinio maitinimo poreikis vidutiniškai sumažėjo (n = 30) 4,0 l per savaitę (sumažėjimas 39,4 % nuo pradinio įvertinimo tęstinio tyrimo pradžioje) ir 4 iš 6 pabaigusiuoju (66,7 %) parenterinio maitinimo poreikis sumažėjo ne mažiau kaip 20 %. Tyrimo pabaigoje 3 (50 %), 2 (33 %) ir 2 (33 %) tiriamiesiems asmenims parenterinio maitinimo poreikis per savaitę sumažėjo atitinkamai 1, 2 arba 3 dienomis. Vienam tiriamajam parenterinis maitinimas per tedugliutido vartojimo laikotarpį buvo nutrauktas.

Kitame 3 fazės dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame TŽS sergančių pacientų, kuriems būtinas parenterinis maitinimas, tyrime pacientai iki 24 savaičių vartojo 0,05 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę per parą (n = 35), 0,10 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę per parą (n = 32) arba placebo (n = 16).

Pagrindinė veiksmingumo analizė atskleidė, kad statistiniu požiūriu reikšmingo skirtumo tarp 0,10 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę per parą ir placebo vartojusių pacientų grupių nebuvo, tačiau pacientų, vartojusių rekomenduojamą 0,05 mg/kg kūno svorio tedugliutido paros dozę, kuriems 20-ąją ir 24-ąją savaitę parenterinės mitybos poreikis sumažėjo mažiausiai 20 %, dalis statistiniu požiūriu reikšmingai skyrėsi nuo tokių pacientų dalies placebo vartojusių grupėje (46 % ir 6,3 %, p < 0,01). Vartojant tedugliutido parenterinės mitybos poreikis 24-ąją savaitę sumažėjo 2,5 l per savaitę (nuo poreikio prieš pradėdant gydyti, t. y. 9,6 litro), palyginti su 0,9 l per savaitę (nuo poreikio pradėdant gydyti, t. y. 10,7 litro) placebo vartojusių pacientų grupėje.

Vartojant tedugliutido padidėjo absorbcijos procese dalyvaujančio epitelio plotas, nes gerokai padidėjo plonosios žarnos gaurelių ilgis.

Šešiasdešimt penki (65) TŽS sergantys pacientai dalyvavo stebėjimo tyrime, kuriame gydymas papildomai tęstas dar 28 savaites. Tedugliutido vartoję ligoniai tyrimo tęsinyje vartojo ankstesnę dozę, o placebo vartoję pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines aktyvaus preparato vartojusias imtis ir vartojo 0,05 mg/kg kūno svorio dozę arba 0,10 mg/kg kūno svorio dozę per parą.

75 % pacientų, kuriems parenterinės mitybos poreikis pirminio tyrimo 20-ąją ir 24-ąją savaitę sumažėjo mažiausiai 20 %, ši tendencija išliko pastovi ne ilgiau kaip 1 metus vartojant tedugliutido.

Vidutinis per savaitę suvartojamas parenteriniam maitinimui skirtų preparatų tūris po vieno metų nuolatos vartojant tedugliutido buvo 4,9 l per savaitę (sumažėjimas nuo tyrimo pradžios 52 %).

Dviem (2) rekomenduojamą tedugliutido dozę vartojusiems pacientams parenterinis maitinimas buvo nutrauktas iki 24-osios savaitės. Be to, dar vienas pacientas jį nutraukė per stebėjimo tyrimą.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Revestive tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis TŽS gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Tedugliutidas buvo greitai absorbuojamas iš poodinės injekcijos vietos, didžiausia koncentracija plazmoje vartojant bet kokią dozę susidarė po injekcijos praėjus maždaug 3–5 valandoms. Absolutus po oda suleisto tedugliutido biologinis prieinamumas yra didelis (88 %). Tedugliutido kartotinai leidžiant po oda, kaupimosi nepastebėta.

Pasiskirstymas

Po oda suleisto tedugliutido tariamasis pasiskirstymo tūris TŽS sergančių ligonių organizme yra 26 litrai.

Biotransformacija

Tedugliutido metabolizmas nėra iki galo iširtas. Kadangi tedugliutidas yra peptidas, tikėtina, kad jo metabolizmas vyksta pagal pagrindinius peptidų metabolizmo principus.

Eliminacija

Tedugliutido galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 valandos. Į veną suleisto tedugliutido plazmos klirensas buvo maždaug 127 ml/val./kg kūno svorio, tai atitinka glomerulų filtracijos greitį (GFG). Eliminacija pro inkstus buvo patvirtinta atliekant pacientų, patiriančių inkstų funkcijos sutrikimus, farmakokinetikos tyrimą. Tedugliutido kartotinai leidžiant po oda, kaupimosi nepastebėta.

Dozės tiesinis pobūdis

Vieną kartą ar kartotinai po oda leidžiant iki 20 mg dozę, tedugliutido absorbcijos greitis ir apimtis yra proporcingi dozei.

Farmakokinetika tam tikrose populiacijose

Vaikų populiacija

Suleidus po oda, populiacijos farmakokinetikos modeliavimu, pagrįstu PK mėginiais, surinktais populiacijoje po 0,05 mg/kg paros dozės po oda, visose amžiaus grupėse (nuo 4 mėnesių koreguoto gestacinio amžiaus iki 17 metų) nustatyta panaši tedugliutido, lemiančio veiksmingumą, C_{max} . Tačiau pacientams vaikams nuo 4 mėnesių iki 17 metų amžiaus nustatyta mažesnė ekspozicija (AUC) ir trumpesnis pusinės eliminacijos laikas nei suaugusiesiems. Vertinant pagal klirensą ir pasiskirstymo tūrį, pakoregavus kūno svorio skirtumus, tedugliutido farmakokinetikos charakteristikos šioje vaikų populiacijoje skyrėsi nuo pastebėtų suaugusiesiems. Didėjant amžiui nuo 4 mėnesių iki suaugusiųjų amžiaus, klirensas mažėja. Duomenų apie pacientus vaikus, patiriančius vidutinio sunkumo ar sunkų inkstų funkcijos sutrikimą ir sergančius galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), nėra.

Lytis

Klinikiniuose tyimuose klinikiniu požiūriu svarbių su lytimi susijusių skirtumų nenustatyta.

Senyvi pacientai

I fazės tyrime tedugliutido farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų jaunesnių kaip 65 metų pacientų ir vyresnių kaip 65 metų pacientų nenustatyta. Patirties vaistinio preparato skiriant 75 metų ir vyresniems pacientams nepakanka.

Kepenų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrime vertintas kepenų funkcijos sutrikimo poveikis po oda suleistos 20 mg tedugliutido dozės farmakokinetikai. Didžiausias ir bendras tedugliutido poveikis po oda suleidus vienkartinę 20 mg dozę

pacientams, patiriantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų, buvo mažesnis (10–15 %), palyginti su atitinkamais kontrolinės grupės sveikų žmonių rodikliais.

Inkstų funkcijos sutrikimas

1 fazės tyrime vertintas inkstų funkcijos sutrikimo poveikis po oda suleistos 10 mg tedugliutido dozės farmakokinetikai. Inkstų funkcijos sutrikimui progresuojant iki galutinės stadijos inkstų ligos (imtinai), pagrindiniai tedugliutido farmakokinetikos parametrai padidėjo ne daugiau kaip 2,6 karto (AUC_{inf}) ir 2,1 karto (C_{max}), palyginti su atitinkamais sveikų žmonių rodikliais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Poūmio ir lėtinio toksiškumo tyrimuose nustatyta tulžies pūslės, kepenų tulžies latakų ir kasos latakų hiperplazija. Toks poveikis tikriausiai buvo susijęs su tikėtiniu numatytu farmakologiniu tedugliutido poveikiu ir nevienodu mastu išnyko per 8–13 savaičių laikotarpį po ilgalaikio vartojimo.

Reakcijos injekcijos vietoje

Ikiklinikiniuose tyrimuose pasireiškė sunkus uždegimas injekcijos vietoje, kartu atsirandant granulomų.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Įprastų genotoksiškumo tyrimų metu duomenų apie tokį tedugliutido poveikį negauta.

Kancerogeniškumo tyrimų su žiurkėmis metu atsiradę su vaistinio preparato vartojimu susiję navikai buvo tulžies latakų epitelio navikai patinams, kai tedugliutido kiekis plazmoje buvo maždaug 32 ir 155 kartus didesnis, nei būna rekomenduojamą paros dozę vartojančių pacientų plazmoje (dažnis atitinkamai 1 iš 44 ir 4 iš 48). Tuščiosios žarnos gleivinės adenomų atsirado 1 iš 50 patinų ir 5 iš 50 patinų, kai tedugliutido kiekis plazmoje buvo maždaug 10 ir 155 kartus didesnis, nei būna rekomenduojamą paros dozę vartojančių pacientų plazmoje. Be to, mažiausią tirtą dozę vartojusiems žiurkių patinams atsirado tuščiosios žarnos adenokarcinoma (ribinės koncentracijos gyvūno ir žmogaus plazmoje santykis buvo maždaug 10).

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Toksinio tedugliutido poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais; tirtos po oda leidžiamos 0, 2, 10 ir 50 mg/kg kūno svorio paros dozės. Tedugliutidas nebuvo susijęs su poveikiu reprodukcinėi funkcijai ir *in utero* ar raidos parametrams, nustatytiems tyrimuose analizuojant vaisingumą, embriono ir vaisiaus vystymąsi bei prenatalinį ir postnatalinį vystymąsi. Farmakokinetiniai duomenys parodė, kad tedugliutido poveikis triušių vaisiaus ir žindančių žiurkių jauniklių organizme buvo labai mažas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

L-histidinas

Manitolis

Natrio fosfatas monohidratas

Dinatrio fosfatas heptahidratas

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

4 metai.

Paruoštas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad iki 25 °C temperatūroje laikomas paruoštas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu stabilus išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent dėl ruošimo metodo nebelieka mikrobiologinės taršos rizikos.

Jei tirpalas nėra vartojamas nedelsiant, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas; paprastai 2 °C – 8 °C temperatūroje galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas, nebent tirpalas buvo ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai

3 ml flakonas (stiklo) su gumos (brombutilkaučiuko) kamščiu, kuriame yra 1,25 mg tedugliutido.

Tirpiklis

Užpildytas švirkštas (stiklo) su stūmokliu (brombutilo), kuriame yra 0,5 ml tirpiklio.

Pakuotėje yra 28 miltelių flakonai ir 28 užpildyti švirkštai su tirpikliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Sprendimas, kiek flakonų reikia vienai dozei, turi būti paremtas individualaus paciento svoriu ir rekomenduojama 0,05 mg/kg kūno svorio paros doze. Gydytojas per kiekvieną apsilankymą turi pasverti pacientą, nustatyti paros dozę, kuri bus vartojama iki kito apsilankymo, ir atitinkamai informuoti ligonį.

Lentelė, kurioje nurodytas suleidžiamas tūris, apskaičiuotas pagal kūno svoriui rekomenduojamą dozę pacientams vaikams, pateikiama 4.2 skyriuje.

Prie užpildyto švirkšto reikia prijungti tirpinimo adatą.

Flakone esančius miltelius reikia ištirpinti į jį suleidžiant visą užpildytame švirkšte esantį tirpiklį.

Flakono negalima kratyti, tačiau jį galima atsargiai pasukti tarp delnų ir vieną kartą atsargiai apversti. Kai flakone susidaro skaidrus bespalvis tirpalas, jį reikia įtraukti į 1 ml injekcinį švirkštą (arba 0,5 ml ar mažesnę injekcinį švirkštą vaikams), sugraduotą 0,02 ml ar mažesniais intervalais (jo pakuotėje nėra).

Jei reikia dviejų flakonų, tą pačią procedūrą reikia pakartoti ir su antru flakonu ir į injekcinį švirkštą, kuriame yra tirpalo iš pirmojo flakono, įtraukti papildomą tirpalo tūrį. Bet koks tūris, viršijantis skirtą dozę mililitrais, turi būti išstumtas ir sunaikintas.

Tirpalą reikia leisti po oda nuvalytoje vietoje pilvo arba, jei tai neįmanoma, šlaunies srityje (žr. 4.2 skyriaus poskyrį „Vartojimo metodas“), naudojant ploną injekcijoms po oda skirtą adatą, tinkamą naudoti vaikams.

Išsami Revestive ruošimo ir suleidimo instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje.

Jei tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių, jo vartoti negalima.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Visas adatas ir švirkštus būtina išmesti į aštrių atliekų išmetimo talpyklę.

7. REGISTRUOTOJAS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Airija
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/12/787/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. rugpjūčio 30 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. birželio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revestive 5 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 5 mg tedugliutido miltelių*.

Paruošus viename flakone gaunama 5 mg tedugliutido 0,5 ml tirpalo, tai atitinka 10 mg/ml koncentraciją.

*Į gliukagoną panašaus peptido-2 (GLP-2) analogas, pagamintas *Escherichia coli* ląstelėse naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai yra balti, tirpiklis – skaidrus ir bespalvis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Revestive skirtas pacientams, kurių koreguotas gestacinis amžius yra 4 mėnesiai ir vyresniems ir kuriems diagnozuotas trumpas žarnos sindromas (TŽS), gydyti. Pacientų būklė po pooperacinio žarnyno prisitaikymo laikotarpio turi būti stabili.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam TŽS gydymo patirties.

Gydymo negalima pradėti tol, kol taps akivaizdu, kad po žarnyno prisitaikymo laikotarpio paciento būklė stabilizavosi. Prieš pradėdant gydyti būtina optimizuoti ir stabilizuoti skysčio ir maistinių medžiagų vartojimą į veną.

Atlikdamas klinikinį vertinimą gydytojas turi atsižvelgti į individualaus gydymo tikslus ir paciento pasirinkimą. Jei paciento būklė apskritai nepagerėja, gydymą reikia nutraukti. Gydymo veiksmingumą ir saugumą visiems pacientams reikia nuolat atidžiai stebėti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gydymo gairėmis.

Dozavimas

Suaugusiems

Rekomenduojama Revestive dozė yra 0,05 mg/kg kūno svorio kartą per dieną. Toliau 1 lentelėje nurodytas injekcinio tirpalo tūris, apskaičiuotas pagal kūno svorį. Kadangi TŽS sergančių pacientų populiacija yra heterogeniška, siekiant tinkamiausio gydymo toleravimo, kai kuriems pacientams gali reikėti atidžiai stebinti laipsniškai mažinti paros dozę. Praleidus dozę, ją reikia kuo skubiau suleisti tą pačią dieną.

Gydymo poveikis turi būti įvertintas po 6 mėnesių. Negausūs klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad kai kuriems pacientams atsakas į gydymą gali pasireikšti po ilgesnio laiko (t. y., tiems, kuriems vis dar yra vientisa gaubtinė žarna arba distalinė / galinė klubinė žarna); jei per 12 mėnesių nepasiekama bendro pagerėjimo, reikia pakartotinai apsvarstyti, ar reikia tęsti gydymą.

Tęstinis gydymas rekomenduojamas pacientams, kuriems nutrauktas parenterinis maitinimas.

1 lentelė

Kūno svoris	5 mg stiprumas Suleidžiamas tūris
38-41 kg	0,2 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	0,3 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,4 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Vaikų populiacija (≥ 1 metų)

Gdyti reikia pradėti prižiūrint medicinos specialistui, turinčiam patirties gydyti TŽS sergančius vaikus.

Vaikams ir paaugliams (nuo 1 iki 17 metų amžiaus) rekomenduojama Revestive dozė yra tokia pat, kaip suaugusiesiems (0,05 mg/kg kūno svorio kartą per dieną). Toliau 2 lentelėje nurodyti injekcijos tūriai pagal kūno svorį, kai naudojamas 5 mg stiprumo flakonai. Taip pat tiekiamas 1,25 mg stiprumo flakonai, skirtas naudoti vaikams (pacientams, sveriantiems < 20 kg).

Jei dozė praleidžiama, ją kuo skubiau reikia suleisti tą pačią dieną. Rekomenduojamas gydymo laikotarpis yra 6 mėnesiai. Jam pasibaigus reikia įvertinti gydymo poveikį. Jaunesniems negu 1 metų vaikams gydymą reikia įvertinti praėjus 12 savaičių. Duomenų apie pediatriinių pacientų ilgesnį negu 12 savaičių 6 mėnesių gydymą nėra (žr. 5.1 skyrių).

2 lentelė

Kūno svoris	5 mg stiprumas Suleidžiamas tūris
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,1 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	0,2 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥ 50 kg	Žr. 1 lentelę skyriuje „Suaugusieji“.

Vaikų populiacija (nuo 4 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių amžiaus).

Pacientams vaikams nuo 4 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių amžiaus turi būti skiriamas Revestive 1,25 mg flakonas. Informacija apie Revestive 1,25 mg miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui dozavimą pateikta jo preparato charakteristikų santraukoje.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Suaugusiems pacientams arba pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija yra lengvai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Suaugusiems pacientams arba pacientams vaikams, patiriantiems vidutinio sunkumo ar sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas mažesnis kaip 50 ml/min.) ar sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, paros dozę reikia mažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Remiantis tyrimu, kuriame dalyvavo B laipsnio pagal Child-Pugh kepenų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai, gautais duomenimis, ligoniams, patiriantiems lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą, dozės koreguoti nereikia. Revestive tyrimų pacientams, patiriantiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, neatlikta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija (< 4 mėnesių)

Šiuo metu duomenų apie jaunesnius nei 4 mėnesių koreguoto gestacinio amžiaus vaikus nėra.

Vartojimo metodas

Paruoštą tirpalą kartą per parą reikia leisti po oda, keičiant injekcijos vietas nuo 1 iki 4 pilvo kvadranto. Jei vaistinį preparatą leidžiant į pilvą trukdo skausmas, randai ar audinio sukietėjimas, jį galima suleisti į šlaunį. Revestive negalima leisti į veną ar į raumenis.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba tetraciklino likučių pėdsakams.

Aktyvi arba įtariama piktybinė liga.

Per pastaruosius penkerius metus buvusi virškinimo trakto, įskaitant kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemą bei kasą, piktybinė liga.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus Revestive užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų išlaikyta paciento sąsaja su su vaistinio preparato serija.

Suaugusieji

Gaubtinės ir tiesiosios žarnų polipai

Pradedant gydymą Revestive, būtina atlikti kolonoskopiją ir pašalinti polipus. Per pirmuosius dvejus Revestive vartojimo metus rekomenduojama kartą per metus atlikti apžvalginę kolonoskopiją (arba alternatyvų medicininį vaizdo tyrimą). Vėliau kolonoskopiją rekomenduojama atlikinėti ne rečiau kaip kas penkerius metus. Atsižvelgiant į paciento savybes (pvz., amžių, kitas ligas), reikia individualiai nuspręsti, ar tokio tyrimo nereikia atlikti dažniau. Taip pat žr. 5.1 skyrių. Jei randama polipų, patariama laikytis galiojančių polipų stebėjimo rekomendacijų. Diagnozavus piktybinę ligą, gydymą Revestive būtina nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Virškinimo trakto, įskaitant kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemą, navikai

Kancerogeninio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu plonojoje žarnoje ir ekstrahepatiniuose tulžies latakuose rasta gerybinių navikų. Pastebėti pokyčiai nebuvo patvirtinti ilgiau kaip vienus metus trukusiuose klinikiniuose tyrimuose. Jei randamas navikas, jį reikia pašalinti. Diagnozavus piktybinę ligą, gydymą Revestive būtina nutraukti (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Tulžies pūslė ir latakai

Klinikiniuose tyrimuose buvo užregistruota cholecistito, cholangito bei tulžies pūslės ir latakų akmenligės atvejų. Jei atsiranda su tulžies pūslė ar latakais susijusių simptomų, būtina iš naujo įvertinti, ar gydymą Revestive reikia tęsti.

Kasos ligos

Klinikiniuose tyrimuose užregistruota su kasa susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, lėtinis ir ūminis pankreatitas, kasos latakų stenozė, kasos infekcija ir amilazės bei lipazės kiekio kraujyje padidėjimas. Jei atsiranda su kasa susijusių nepageidaujamų reiškinių, būtina iš naujo įvertinti, ar gydymą Revestive reikia tęsti.

Plonosios žarnos, tulžies pūslės, latakų ir kasos būklės stebėjimas

TŽS sergančius ligonius reikia atidžiai stebėti vadovaujantis klinikinėmis gydymo rekomendacijomis. Dažniausiai tai apima plonosios žarnos funkcijos ir su tulžies pūslė ir latakais bei kasa susijusių požymių ir simptomų stebėjimą ir, jei reikia, papildomų laboratorinių ir tinkamų vaizdo tyrimų atlikimą.

Žarnyno obstrukcija

Klinikiniuose tyrimuose užregistruota žarnyno obstrukcijos atvejų. Jei pasireiškia pasikartojanti žarnyno obstrukcija, būtina iš naujo įvertinti, ar gydymą Revestive reikia tęsti.

Per didelis apkrovimas skysčiu ir elektrolitų balansas

Siekiant išvengti per didelio apkrovimo skysčiu arba dehidracijos, Revestive vartojantiems pacientams reikia atidžiai koreguoti parenterinį maitinimą. Elektrolitų ir skysčių balansą reikia atidžiai stebėti viso gydymo metu, ypač pradinio terapinio atsako metu ir nutraukus gydymą Revestive.

Per didelis apkrovimas skysčiu:

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas per didelis apkrovimas skysčiu. Per didelis apkrovimas skysčiu nepageidaujami reiškiniai dažniausiai pasireiškė per pirmąsias 4 gydymo savaites ir laikui bėgant mažėjo.

Kadangi padidėja skysčio absorbcija, širdies ir kraujagyslių ligomis, pvz., širdies nepakankamumu ar hipertenzija, sergančius ligonius būtina atidžiai stebėti, ar jų organizme nėra per didelis skysčio kiekis, ypač pradedant gydyti. Ligoniams reikia patarti kreiptis į savo gydytoją, jei staiga padidėja kūno svoris, patinsta veidas, patinsta kulkšnys ir (arba) atsiranda dusulys. Paprastai didelio apkrovimo skysčiu galima išvengti tinkamai ir laiku įvertinant parenterinės mitybos poreikį. Tokį vertinimą pirmaisiais gydymo mėnesiais reikia atlikti dažniau.

Klinikinių tyrimų metu nustatytas stazinis širdies nepakankamumas. Jei širdies ir kraujagyslių liga labai pasunkėja, būtina iš naujo įvertinti, ar gydymą Revestive reikia tęsti.

Dehidracija:

TŽS sergantys pacientai yra jautrūs dehidracijai, dėl kurios gali atsirasti ūminis inkstų nepakankamumas.

Revestive gydomiems pacientams parenterinį maitinimą reikia atsargiai mažinti, o ne staiga nutraukti. Sumažinus parenterinį maitinimą, reikia įvertinti paciento skysčio būklę ir, jei reikia, atitinkamai ją koreguoti.

Kiti kartu skiriami vaistiniai preparatai

Pacientus, tuo pat metu vartojančius geriamųjų vaistinių preparatų, kurių dozę reikia laipsniškai parinkti ar kurių terapinis indeksas yra siauras, reikia atidžiai stebėti, nes gali padidėti absorbcija (žr. 4.5 skyrių).

Specifinės klinikinės būklės

Revestive poveikis pacientams, sergantiems kitomis sunkiomis kliniškai nestabiliomis ligomis (pvz., širdies ir kraujagyslių sistemos, kvėpavimo, inkstų, infekcinėmis, endokrininėmis, kepenų ar CNS), ir ligoniams, per pastaruosius penkerius metus sirgusiems piktybine liga (žr. 4.3 skyrių), netirtas. Tokiems pacientams Revestive reikia skirti atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Revestive tyrimų pacientams, patiriantiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, neatlikta. Duomenys, gauti tiriant ligonius, kuriuos vargina vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nerodo, kad tokiems pacientams vaistinio preparato vartojimą reikėtų riboti.

Gydymo nutraukimas

Gydymą Revestive reikia nutraukti atsargiai, nes gali atsirasti dehidracijos rizika.

Vaikų populiacija

Taip pat žr. šiame skyriuje pateikiamas bendrąsias atsargumo priemones suaugusiesiems.

Gaubtinės ir tiesiosios žarnų polipai / navikas

Prieš pradėdant gydymą Revestive, visiems vaikams ir paaugliams reikia atlikti slapto kraujo išmatose tyrimą. Jeigu yra požymių, jog išmatose dėl neaiškios priežasties yra kraujo, reikia atlikti kolonoskopiją / sigmoidoskopiją. Toliau vaikams ir paaugliams slapto kraujo išmatose tyrimą reikia atlikti kasmet, kol jie vartoja Revestive.

Kolonoskopija / sigmoidoskopija rekomenduojama visiems vaikams ir paaugliams po vieno metų gydymo, kas 5 metus, kol taikomas nuolatinis gydymas Revestive, ir jeigu jiems yra naujas arba dėl neaiškios priežasties atsiradęs kraujavimas iš virškinimo trakto.

Pagalbinės medžiagos

Revestive dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Revestive reikia atsargiai skirti asmenims, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas tetraciklinui (žr. 4.3 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių farmakokinetinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. *In vitro* tyrimai rodo, kad tedugliutidas citochromo P450 fermentų, metabolizuojančių vaistus, neslopina. Dėl farmakodinaminio tedugliutido poveikio gali padidėti kartu vartojamų vaistinių preparatų absorbcija (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Revestive vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu Revestive geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar tedugliutidas išsiskiria į motinos pieną. Žiurkėms suleidus vienkartinę 25 mg/kg kūno svorio dozę, vidutinė tedugliutido koncentracija piene sudarė mažiau kaip 3 % koncentracijos patelės plazmoje. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Žindymo metu Revestive geriau nevartoti.

Vaisingumas

Duomenų apie tedugliutido poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais metu duomenų apie vislumą pablogėjimą negauta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Revestive gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vis dėlto klinikiniuose tyrimuose pranešta apie sinkopės atvejus (žr. 4.8 skyrių). Tokie reiškiniai gali daryti įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Duomenų apie nepageidaujamas reakcijas gauta dviejuose placebo kontroliuojamuose tedugliutido tyrimuose, kuriuose dalyvavę 109 TŽS sirgę pacientai ne ilgiau kaip 24 savaites vartojo 0,05 mg/kg kūno svorio ir 0,10 mg/kg kūno svorio paros dozes. Maždaug 52 % tedugliutidu gydytų pacientų atsirado nepageidajamų reakcijų (*palyginti* su 36 % placebo vartojusių ligonių). Dažniausiai užregistruotos nepageidajamos reakcijos buvo pilvo skausmas ir pūtimas (45 %), kvėpavimo takų infekcijos (28 %) (įskaitant nosiaryklės uždegimą, gripą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir apatinių kvėpavimo takų infekciją), pykinimas (26 %), injekcijos vietos reakcijos (26 %), galvos skausmas (16 %) ir vėmimas (14 %). Maždaug 38 % gydytų pacientų, kuriems yra stoma, atsirado virškinimo trakto stomos komplikacijų. Dauguma šių reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Pacientams, ilgalaikiame atviraime tyrimo tęsinyje vartojusiems tedugliutido 0,05 mg/kg per parą iki 30 mėnesių, naujų saugumo pavojaus signalų neužregistruota.

Nepageidaujamos reakcijos lentelėje

Toliau išvardytos nepageidajamos reakcijos suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidajamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Visos nepageidajamos reakcijos, nustatytos po vaistinio patekimo į rinką, išskirtos *pasviruoju šriftu*.

Dažnis	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Organų sistemų klasė				
Infekcijos ir infestacijos	Kvėpavimo takų infekcija*	<i>Į gripą panaši liga</i>		
Imuninės sistemos sutrikimai				<i>Padidėjęs jautrumas</i>

Dažnis	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Organų sistemų klasė				
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Apetito sumažėjimas Per didelis apkrovimas skysčiu		
Psichikos sutrikimai		Nerimas Nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas		
Kraujagyslių sutrikimai			Sinkopė	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys Dusulys		
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo distenzija Pilvo skausmas Pykinimas Vėmimas	Gaubtinės ar tiesiosios žarnos polipas Gaubtinės žarnos stenozė Dujų kaupimasis Žarnyno obstrukcija Kasos latakų stenozė Pankreatitas [†] Plonosios žarnos stenozė	Dvylikapirštės žarnos polipas	<i>Skrandžio polipas</i>
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Cholecistitas Ūminis cholecistitas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija [‡]	Periferinė edema		<i>Skysčių susilaikymas</i>
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Virškinimo trakto stomos komplikacija			
*Apima šiuos tinkamiausius terminus: nosiaryklės uždegimą, gripą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir apatinių kvėpavimo takų infekciją.				
[†] Apima šiuos tinkamiausius terminus: pankreatitą, ūminį pankreatitą ir lėtinį pankreatitą.				
[‡] Apima šiuos tinkamiausius terminus: hematomą injekcijos vietoje, eritemą injekcijos vietoje, skausmą injekcijos vietoje, patinimą injekcijos vietoje ir kraujavimą injekcijos vietoje.				

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imunogeniškumas

Vartojant Revestive gali atsirasti antikūnų, tai atitinka galimas imunogenines savybes preparatų, kurių sudėtyje yra peptidų. Remiantis integruotais duomenimis, gautais atliekant du tyrimus, kuriuose dalyvavo TŽS sergantys suaugusieji (6 mėnesių trukmės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, po kurio buvo vykdomas 24 mėnesių trukmės atvirasis tyrimas), po oda leidžiant 0,05 mg/kg tedugliutido kartą per parą, antikūnų prieš tedugliutidą atsirado 3 % tiriamųjų (2 iš 60) 3 mėnesį, 17 % (13 iš 77) 6 mėnesį, 24 % (16 iš 67) 12 mėnesį, 33 % (11 iš 33) 24 mėnesį ir 48 % (14 iš 29) 30 mėnesį. 3 fazės TŽS sergančių pacientų, tedugliutido vartojusių ≥ 2 metus, tyrimuose 28 %

pacientų atsirado antikūnų prieš *E. coli* baltymą (gamybos metu likusių šeimininko ląstelės baltymo likučių). Antikūnų susidarymas nebuvo susijęs su klinikiu požiūriu reikšmingais saugumo duomenimis, sumažėjusiu veiksmingumu ar Revestive farmakokinetikos pokyčiais.

Injekcijos vietos reakcijos

Reakcija injekcijos vietoje atsirado 26 % tedugliutidu gydytų TŽS sergančių pacientų, palyginti su 5 % pacientų, gydytų placebo. Pasireiškusios reakcijos buvo hematoma injekcijos vietoje, eritema injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje ir kraujavimas injekcijos vietoje (taip pat žr. 5.3 skyrių). Dauguma reakcijų buvo vidutinio sunkumo ir nė vienu iš šių atveju vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikėjo.

C reaktyvusis baltymas

Per pirmąsias septynias gydymo tedugliutidu dienas šiek tiek (maždaug 25 mg/l) padidėjo C reaktyviojo baltymo kiekis, kuris, tęsiant kasdienes injekcijas, nuolat mažėjo. Po 24 savaičių gydant tedugliutidu bendrasis C reaktyviojo baltymo kiekio padidėjimas buvo nedidelis (vidutiniškai maždaug 1,5 mg/l). Tokie pokyčiai nebuvo susiję nei su kitų laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiais, nei su užregistruotais klinikiniais simptomais. Klinikiu požiūriu reikšmingo C-reaktyviojo baltymo vidurkio padidėjimo nuo pradinio įvertinimo po ilgalaikio gydymo tedugliutidu, trukusio iki 30 mėnesių, nepastebėta.

Vaikų populiacija

Dviejuose užbaigtuose klinikiuose tyrimuose dalyvavę 87 tiriamieji vaikai (nuo 1 iki 17 metų amžiaus) ne ilgiau kaip 6 mėnesius vartojo tedugliutidą. Dėl nepageidaujamų reiškinių iš tyrimų nepasitraukė nė vienas tiriamasis asmuo. Apskritai tedugliutido saugumo savybės (įskaitant nepageidaujamų reakcijų tipą, dažnį ir imunogeniškumą) vaikams ir paaugliams (nuo 1 iki 17 metų amžiaus) buvo panašios kaip ir suaugusiesiems.

Trijuose baigtuose klinikiuose tyrimuose su tiriamaisiais vaikais (nuo 4 iki < 12 mėnesių koreguoto gestacinio amžiaus) saugumo savybės, apie kurias pranešta šiuose tyrimuose, atitiko ankstesniuose tyrimuose su vaikais stebėtas saugumo savybes ir nebuvo nustatyta jokių naujų saugumo problemų.

Ilgalaikio saugumo vaikų populiacijoje duomenų yra nedaug. Duomenų apie jaunesnius nei 4 mėnesių vaikus nėra.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Per klinikinio vystymo programą didžiausia tirta tedugliutido paros dozė buvo 86 mg, ji vartota 8 dienas. Netikėtų sisteminių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta (žr. 4.8 skyrių).

Perdozavusį pacientą turi atidžiai stebėti sveikatos priežiūros specialistas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti preparatai nuo virškinimo trakto ir metabolizmo sutrikimų, įvairūs preparatai nuo virškinimo trakto ir metabolizmo sutrikimų, ATC kodas – A16AX08.

Veikimo mechanizmas

Fiziologiškai atsirandantis žmogaus į gliukagoną panašus peptidas 2 (GLP-2) yra peptidas, kurį išskiria žarnyno L ląstelės. Jis skatina žarnyno ir vartų sistemos kraujotaką, slopina skrandžio rūgšties sekreciją ir slopina žarnyno motoriką. Tedugliutidas yra GLP-2 analogas. Keliuose ikiklinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad tedugliutidas išsaugo gleivinės vientisumą, didindamas gaurelių ilgį bei kriptų gylį ir taip skatindamas žarnyno atkūrimą ir normalų augimą.

Farmakodinaminis poveikis

Panašiai kaip ir GLP-2, tedugliutidą sudaro 33 aminorūgščių grandinė, kurios antrojoje N galo pozicijoje amino rūgštis alaninas pakeista glicinu. Vienintelis aminorūgšties pakeitimas, palyginti su fiziologiškai atsirandančiu GLP-2, lemia atsparumą fermento dipeptidilo peptidazės-IV (DPP-IV) sukeliama irimui *in vivo*, todėl pailgėja pusinės eliminacijos laikas. Tedugliutidas didina žarnyno epitelio gaurelių ilgį ir kriptų gylį.

Remiantis duomenimis, gautais ikiklinikiniuose tyrimuose (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius), ir numanomu poveikio mechanizmu, įskaitant trofinį poveikį žarnyno gleivinei, manoma, kad yra plonosios ir (arba) gaubtinės žarnos navikų augimo skatinimo pasireiškimo rizika. Atlikti klinikiniai tyrimai rizikos padidėjimo neatmetė, bet jo ir nepatvirtino. Klinikiniuose tyrimuose užregistruoti keli gerybinių gaubtinės ir tiesiosios žarnos polipų atvejai, tačiau jų dažnis, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, nepadidėjo. Prieš pradėdant gydyti reikia ne tik atlikti kolonoskopiją ir pašalinti polipus (žr. 4.4 skyrių); reikia įvertinti, ar atsižvelgiant į ypatumus (pvz., amžių, kitas ligas, anksčiau buvusius polipus ir kt.), kiekvieno paciento nereikia stebėti dažniau.

Klinikinis veiksmingumas

Vaikų populiacija

Vaikų populiacija nuo 4 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių amžiaus

Pateikiami veiksmingumo duomenys gauti atlikus 1 kontroliuojamą ir 1 nekontroliuojamą pagrindinius 28 savaičių trukmės tyrimus ir 2 pratęsimo tyrimus, kurių metu buvo gydoma iki 9 ciklų (24 savaitės vienam ciklui) tedugliutidu. Šiuose tyrimuose dalyvavo kūdikiai nuo 4 mėnesių iki < 12 mėnesių koreguoto gestacinio amžiaus: 10 kūdikių (2 kūdikiai nuo 4 iki < 6 mėnesių amžiaus, 8 nuo 6 iki < 12 mėnesių amžiaus) kontroliuojamame tyrimo (5 – gydymo tedugliutidu grupėje ir 5 – standartinės priežiūros grupėje), 2 kūdikiai nekontroliuojamame tyrimo (abu gydyti). Iš pagrindinio kontroliuojamo tyrimo 6 iš 10 kūdikių baigė tyrimą ir tęsė jį pratęsimo tyrimo (5 gydyti ir 1 negydytas). Iš pagrindinio nekontroliuojamo tyrimo 2 kūdikiai baigė tyrimą ir tęsė jį antrajame pratęsimo tyrimo (abu gydyti). Šiuose tyrimuose dalyvavę kūdikiai buvo gydomi tedugliutidu 0,05 mg/kg per parą. Nepaisant riboto imties dydžio pagrindiniame ir pratęsimo tyrimuose, buvo pastebėtas kliniškai reikšmingas parenterinio maitinimo poreikio skaitmenine išraiška sumažėjimas.

Kontroliuojamas pagrindinis tyrimas

Visiškas parenterinio maitinimo nutraukimas

Nė vienas tiriamasis nei pagrindinio, nei pratęsimo tyrimų metu nepasiekė enterinės autonomijos, t. y. visiško parenterinio maitinimo (PM) nutraukimo.

Parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas

Kontroliuojamame pagrindiniame tyrimo, remiantis tiriamųjų dienoraščio duomenimis, 3 (60,0 %) tiriamųjų, įtrauktų į tedugliutido (TED) grupę, ir 1 (20,0 %) tiriamojo, įtraukto į standartinės priežiūros (SP) grupę, PM tūris gydymo pabaigoje (angl. *end of treatment*, EOT) sumažėjo bent 20 %, palyginti su pradiniu lygiu (2 tiriamųjų, įtrauktų į SP grupę, duomenų trūko). TED grupės pacientų vidutinis PM tūrio pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg per parą (-24,8 %). SP grupėje vidutinis PM tūrio pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg per parą (-16,8 %).

Parenterinio maitinimo kalorijų sumažėjimas

Kontroliuojamame pagrindiniame tyrimo, remiantis tiriamųjų dienoraščio duomenimis, vidutinis procentinis PM suvartojamų kalorijų pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-27,0 \pm 29,47$ % tiriamiesiems TED grupėje ir $-13,7 \pm 21,87$ % – SP grupėje.

Infuzijos laiko sutrumpėjimas

Kontroliuojamame pagrindiniame tyrimo TED grupėje dienoraštyje nurodyto PM infuzijos laiko pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-3,1 \pm 3,31$ valandos per parą (-28,9 %) ir $-1,9 \pm 2,01$ dienos per savaitę (-28,5 %). SP grupėje dienoraštyje nurodyto PM infuzijos laiko pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-0,3 \pm 0,63$ val. per parą (-1,9 %), o PM infuzijos laiko dienų per savaitę pokyčio nepastebėta.

Nekontroliuojamas pagrindinis tyrimas

Visiškas parenterinio maitinimo nutraukimas

Nė vienas tiriamasis kūdikis nepasiekė visiško parenterinio maitinimo nutraukimo.

Parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas

Iš 2 į tyrimą įtrauktų ir jį baigusiu kūdikių, gydant tedugliutidu, 1 kūdikiui užfiksuotas ≥ 20 % PM tūrio sumažėjimas. Vidutinis PM tūrio pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg per parą (-26,7 %).

Parenterinio maitinimo kalorijų sumažėjimas

Kūdikiams vidutinis PM kalorijų suvartojimo pokytis EOT nuo pradinio lygio buvo $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg per parą (-25,7 %).

Infuzijos trukmės sumažėjimas

Tyrimo metu 2 kūdikiams PM vartojimo valandų per parą nepasikeitė.

Vaikų populiacija nuo 1 iki 17 metų amžiaus

Pateikti veiksmingumo duomenys yra gauti iš 2 kontroliuojamų, iki 24 savaičių trukmės tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai vaikai. Šiuose tyrimuose dalyvavo 101 pacientas, priklausantis tokioms amžiaus grupėms: 5 pacientai – 1–2 metai, 56 pacientai – nuo 2 iki < 6 metų, 32 pacientai – nuo 6 iki < 12 metų, 7 pacientai – nuo 12 iki < 17 metų ir 1 pacientas – nuo 17 iki < 18 metų. Nepaisant riboto imties dydžio, kuris neleido atlikti reikšmingų statistinių palyginimų, visose amžiaus grupėse pastebėtas kliniškai reikšmingas, parenterinės mitybos poreikio skaitmenine išraiška sumažėjimas.

Tedugliutidas buvo tirtas 12 savaičių trukmės atviraime klinikiniam tyrimo, kuriame dalyvavo 42 TŽS sergantys tiriamieji vaikai nuo 1 iki 14 metų amžiaus, maitinami parenteraliai. Tyrimo tikslas buvo įvertinti tedugliutido saugumą, toleravimą ir veiksmingumą lyginant su standartine priežiūra. Trys (3) – 0,0125 mg/kg per parą (n = 8), 0,025 mg/kg per parą (n = 14) ir 0,05 mg/kg per parą (n = 15) – tedugliutido dozės buvo tiriamos 12 savaičių. Penki (5) tiriamieji asmenys buvo įtraukti į standartinės priežiūros tiriamųjų grupę.

Visiškas parenterinio maitinimo nutraukimas

Trims tiriamiesiems asmenims (3/15, 20 %), vartojantiems rekomenduojamą tedugliutido dozę, iki 12-osios savaitės buvo nutrauktas parenterinis maitinimas. Po 4 savaičių vaistinio preparato pašalinimo iš organizmo laikotarpio dviem iš šių pacientų buvo vėl atnaujintas palaikymas parenteriniu maitinimu.

Parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas

Vidutinis parenterinio maitinimo tūrio pokytis per 12 savaičių nuo tyrimo pradžios ketinamoje gydyti populiacijoje (ITT), remiantis gydytojo paskyrimų duomenimis, buvo -2,57 (± 3,56) l per savaitę, atitinkamai vidutiniškai sumažėjo -39,11 % (± 40,79), palyginti su padidėjimu 0,43 (± 0,75) l per savaitę, atitinkamai 7,38 % (± 12,76) standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje. Po 16 savaičių (praėjus 4 savaitėms po gydymo pabaigos) vis dar buvo akivaizdus parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas, tačiau jis buvo mažesnis nei 12-ąją savaitę, kai tiriamieji dar vartojo tedugliutido (vidutinis sumažėjimas -31,80 % (± 39,26), palyginti su padidėjimu 3,92 % (± 16,62) standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje).

Parenterinio maitinimo kalorijų kiekio sumažėjimas

Po 12 savaičių ketinamoje gydyti populiacijoje (ITT) vidutinis parenterinio maitinimo kalorijų kiekio pokytis nuo tyrimo pradžios, remiantis gydytojo paskyrimų duomenimis, buvo -35,11 % (± 53,04). Atitinkantis pokytis standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje buvo 4,31 % (± 5,36). Po 16 savaičių parenterinio maitinimo kalorijų suvartojimas toliau mažėjo, vidutinis procentinis pokytis nuo tyrimo pradžios buvo -39,15 % (± 39,08), palyginti su -0,87 % (± 9,25) standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje.

Enterinio maitinimo tūrio ir enterinio maitinimo kalorijų kiekio padidėjimas

Remiantis gydytojo paskyrimų duomenimis, enterinio maitinimo tūrio vidutinis pokytis procentais nuo tyrimo pradžios iki 12-osios savaitės ketinamoje gydyti (ITT) populiacijoje buvo 25,82 % (± 41,59), palyginti su 53,65 % (± 57,01) standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje. Enterinio maitinimo kalorijų kiekis padidėjo atitinkamai 58,80 % (± 64,20), palyginti su 57,02 % (± 55,25) standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje.

Infuzijos trukmės mažėjimas

Remiantis gydytojo paskyrimais, vidutinis dienų, kai skiriamas parenterinis maitinimas, skaičius per savaitę sumažėjimas ketinamoje gydyti populiacijoje nuo tyrimo pradžios iki 12-osios savaitės buvo -1,36 (± 2,37) dienos per savaitę; tai atitinka procentais išreikštą -24,49 % (± 42,46) sumažėjimą. Standartinės priežiūros tiriamųjų grupėje pokyčio nuo tyrimo pradžios neužfiksuota. Rekomenduojamą tedugliutido dozę vartojantiems keturiems tiriamiesiems asmenims (26,7 %) buvo pasiektas parenterinės mitybos poreikio sumažėjimas mažiausiai tris dienas.

Remiantis tiriamųjų asmenų dienoraščių duomenimis, vidutinis valandų skaičius per parą, kai skiriamas parenterinis maitinimas, sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 12-osios savaitės procentais

buvo 35,55 % ($\pm 35,23$) valandų per parą, tai atitiko -4,18 ($\pm 4,08$) valandos per parą sumažėjimą. Standartinės priežiūros grupės tiriamiesiems per tą patį laiką buvo užregistruotas tik minimalus šio parametro pokytis.

Atliktas papildomas 24 savaičių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavusiems 59 tiriamiesiems vaikams nuo 1 metų iki 17 metų amžiaus buvo būtinas parenterinis maitinimas. Tikslas buvo įvertinti tedugliutido saugumą / toleravimą, farmakokinetiką ir veiksmingumą. Iširtos dvi tedugliutido dozės: 0,025 mg/kg per parą ($n = 24$) ir 0,05 mg/kg per parą ($n = 26$); 9 tiriamieji buvo įtraukti į standartinės priežiūros (SP) tiriamųjų grupę. Atranka atsitiktinių imčių būdu dozių grupėse buvo stratifikuojama pagal amžių. Toliau pateikiami rezultatai atitinka ITT populiaciją, vartojant rekomenduojamą 0,05 mg/kg per parą dozę.

Visiškas parenterinio maitinimo nutraukimas

Trims (3) tiriamiesiems vaikams 0,05 mg/kg grupėje iki 24 savaitės buvo pasiekta papildoma vertinamoji baigtis – enterinė autonomija.

Parenterinio maitinimo tūrio sumažėjimas

Remiantis tiriamųjų asmenų dienoraščių duomenimis, 18 (69,2 %) tiriamųjų 0,05 mg/kg per parą grupėje pasiekė pagrindinę vertinamąją baigtį – ≥ 20 % parenterinio maitinimo (PM) / I.V. tūrio sumažėjimą gydymo pabaigoje, palyginti su pradiniu įvertinimu; SP grupėje šią vertinamąją baigtį pasiekė 1 (11,1 %) tiriamasis.

Vidutinis parenteriniam maitinimui skiriamų preparatų tūrio pokytis per 24 savaites nuo tyrimo pradžios, remiantis tiriamųjų asmenų dienoraščių duomenimis, buvo -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg per parą; tai atitinka -41,57 % ($\pm 28,90$); vidutinis pokytis SP grupėje buvo -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg per parą (tai atitinka -10,21 % [$\pm 13,59$]).

Infuzijos trukmės mažėjimas

Iki 24-osios savaitės infuzijos trukmė sumažėjo -3,03 ($\pm 3,84$) valandos per dieną 0,05 mg/kg per parą grupėje; tai atitinka -26,09 % ($\pm 36,14$) pokytį procentais. Pokytis nuo tyrimo pradžios SP grupėje buvo -0,21 ($\pm 0,69$) valandos per parą (-1,75 % [$\pm 5,89$]).

Remiantis tiriamųjų asmenų dienoraščių duomenimis, vidutinis dienų, kai skiriamas parenterinis maitinimas, skaičius per savaitę sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 24-osios savaitės buvo -1,34 ($\pm 2,24$) dienos per savaitę; tai atitinka procentais išreikštą -21,33 % ($\pm 34,09$) sumažėjimą. SP grupėje PM / I.V. infuzijos dienų per savaitę skaičius nesumažėjo.

Suaugusieji

Tedugliutido poveikis tirtas 21 dienos trukmės atvirame, daugiacentriame, kintančių dozių tyrime. Šiame tyrime dalyvavę 17 pacientų, sergančių TŽS, buvo paskirti į penkias gydymo grupes ir kartą per parą vartojo 0,03 mg/kg kūno svorio, 0,10 mg/kg kūno svorio ar 0,15 mg/kg kūno svorio arba du kartus per parą 0,05 mg/kg kūno svorio ar 0,075 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę. Vartojant vaisto skysčio absorbcija virškinimo trakte padidėjo maždaug 750–1000 ml per parą, be to, pagerėjo makromaistinių medžiagų ir elektrolitų absorbcija, sumažėjo iš stomos bei su išmatomis išsiskiriančio skysčio bei makromaistinių medžiagų kiekis, pagerėjo svarbiausioji struktūrinė ir funkcinė žarnyno gleivinės adaptacija. Struktūrinė adaptacija buvo laikina ir, nutraukus gydymą, per tris savaites grįžo į pradinį lygį.

Pagrindiniame 3 fazės dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame TŽS sergančių pacientų, kuriems buvo būtinas parenterinis maitinimas, tyrime 43 ligoniams buvo atsitiktinai paskirta ne ilgiau kaip 24 savaites vartoti 0,05 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę per parą, 43 – vartoti placebo.

Tedugliutidu gydytų pacientų, kuriems 20-ąją ir 24-ąją savaitę parenterinis maitinimas buvo sumažintas 20–100 %, dalis statistiniu požiūriu reikšmingai skyrėsi nuo atitinkamos placebo vartojusių pacientų dalies (27 iš 43 pacientų, 62,8 % ir 13 iš 43 pacientų, 30,2 %, $p = 0,002$). Vartojant tedugliutidą parenterinės mitybos poreikis 24-ąją savaitę sumažėjo 4,4 l per savaitę (nuo iki gydymo buvusio poreikio, t. y. 12,9 litro), palyginti su 2,3 l per savaitę (nuo iki gydymo buvusio poreikio, t. y.

13,2 litro) placebo vartojusių pacientų grupėje. Dvidešimt vienam (21) tedugliutido vartojusiam pacientui (48,8 %) ir 9 placebo vartojusiems pacientams (20,9 %) parenterinis maitinimas sutrumpėjo bent viena diena ($p = 0,008$).

Devyniasdešimt septyni procentai (97 %) pacientų (37 iš 39 tedugliutidu gydytų ligonių), baigusių dalyvavimą placebo kontroliuojamame tyrime, buvo įtraukti į ilgalaikį tyrimo tęsinį, kuriame visi pacientai ne ilgiau kaip dar 2 metus vartojo 0,05 mg/kg kūno svorio Revestive dozę per parą. Iš viso šiame tyrimo tęsinyje dalyvavo 88 pacientai, 39 iš jų buvo vartoję placebo, o 12 buvo įtraukti į ankstesnį tyrimą, tačiau nepriskirti atsitiktinėms imtims; tyrimo tęsinį užbaigė 65 iš 88 pacientų. Sustiprėjęs atsakas į gydymą išliko iki 2,5 metų visose grupėse, kuriose pacientai vartojo tedugliutido; jis pasireiškė sumažėjusiu parenterinio maitinimo tūriu, papildomomis dienomis per savaitę, kai nereikėjo parenterinio maitinimo, bei parenterinio maitinimo nutraukimu.

Trisdešimt (30) iš 43 tedugliutido vartojusių pacientų iš pagrindinio tyrimo, vėliau dalyvavusių tyrimo tęsinyje, užbaigė visus 30 gydymo mėnesių. Tarp jų 28 pacientams (93 %) parenterinis maitinimas sumažėjo 20 % ar daugiau. Iš 22 apklaustųjų, kurie dalyvavo pagrindiniame tyrime ir užbaigė tyrimo tęsinį, 21 pacientui (96 %) išliko atsakas į tedugliutidą dar po 2 nepertraukiamo gydymo metų.

Parenterinio maitinimo sumažėjimo vidurkis ($n = 30$) buvo 7,55 l per savaitę (65,6 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios). Dešimčiai (10) tiriamųjų asmenų parenterinis maitinimas buvo nutrauktas per 30 mėnesių trukusį gydymo tedugliutidu laikotarpį. Tiriamiesiems ir toliau buvo skiriamas tedugliutidas, net jei parenterinis maitinimas toliau buvo nereikalingas. Šiems 10 tiriamųjų asmenų parenterinio maitinimo reikėjo 1,2–15,5 metų ir prieš pradėdami gydyti tedugliutidu per savaitę jiems reikėjo 3,5 l–13,4 l. Tyrimo pabaigoje 21 (70 %), 18 (60 %) ir 18 (60 %) iš 30 pabaigusiuoju parenterinio maitinimo poreikis per savaitę atitinkamai sumažėjo 1, 2 arba 3 dienomis.

Iš 39 placebo vartojusių tiriamųjų 29 užbaigė 24 mėnesių trukmės tedugliutido vartojimo laikotarpį. Vidutiniškai parenterinio maitinimo poreikis sumažėjo 3,11 litro per savaitę (papildomai sumažėjo 28,3 %). Šešiolikai (16, 55,2 %) iš 29 pabaigusiuoju ši etapą parenterinio maitinimo poreikis sumažėjo ne mažiau kaip 20 %. Tyrimo pabaigoje 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) ir 5 (17,2 %) pacientams dienu, kai reikėjo parenterinio maitinimo, per savaitę skaičius atitinkamai sumažėjo 1, 2 arba 3 dienomis. Dviem (2) tiriamiesiems asmenims vartojant tedugliutido parenterinis maitinimas buvo nutrauktas.

Iš 12 į pagrindinį tyrimą atsitiktinės atrankos neperėjusių tiriamųjų asmenų 6 užbaigė 24 mėnesių tedugliutido vartojimo etapą. Parenterinio maitinimo poreikis vidutiniškai sumažėjo ($n = 30$) 4,0 l per savaitę (sumažėjimas 39,4 % nuo pradinio įvertinimo tęstinio tyrimo pradžioje) ir 4 iš 6 pabaigusiuoju (66,7 %) parenterinio maitinimo poreikis sumažėjo ne mažiau kaip 20 %. Tyrimo pabaigoje 3 (50 %), 2 (33 %) ir 2 (33 %) tiriamiesiems asmenims parenterinio maitinimo poreikis per savaitę sumažėjo atitinkamai 1, 2 arba 3 dienomis. Vienam tiriamajam parenterinis maitinimas per tedugliutido vartojimo laikotarpį buvo nutrauktas.

Kitame 3 fazės dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame TŽS sergančių pacientų, kuriems būtinas parenterinis maitinimas, tyrime pacientai iki 24 savaičių vartojo 0,05 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę per parą ($n = 35$), 0,10 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę per parą ($n = 32$) arba placebo ($n = 16$).

Pagrindinė veiksmingumo analizė atskleidė, kad statistiniu požiūriu reikšmingo skirtumo tarp 0,10 mg/kg kūno svorio tedugliutido dozę per parą ir placebo vartojusių pacientų grupių nebuvo, tačiau pacientų, vartojusių rekomenduojamą 0,05 mg/kg kūno svorio tedugliutido paros dozę, kuriems 20-ąją ir 24-ąją savaitę parenterinės mitybos poreikis sumažėjo mažiausiai 20 %, dalis statistiniu požiūriu reikšmingai skyrėsi nuo tokių pacientų dalies placebo vartojusių grupėje (46 % ir 6,3 %, $p < 0,01$). Vartojant tedugliutido parenterinės mitybos poreikis 24-ąją savaitę sumažėjo 2,5 l per savaitę (nuo poreikio prieš pradėdami gydyti, t. y. 9,6 litro), palyginti su 0,9 l per savaitę (nuo poreikio pradėdami gydyti, t. y. 10,7 litro) placebo vartojusių pacientų grupėje.

Vartojant tedugliutido padidėjo absorbcijos procese dalyvaujančio epitelio plotas, nes gerokai padidėjo plonosios žarnos gaurelių ilgis.

Šešiasdešimt penki (65) TŽS sergantys pacientai dalyvavo stebėjimo tyrime, kuriame gydymas papildomai tęstas dar 28 savaites. Tedugliutido vartoję ligoniai tyrimo tęsinyje vartojo ankstesnę dozę, o placebo vartoję pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines aktyvaus preparato vartojusias imtis ir vartojo 0,05 mg/kg kūno svorio dozę arba 0,10 mg/kg kūno svorio dozę per parą.

75 % pacientų, kuriems parenterinės mitybos poreikis pirminio tyrimo 20-ąją ir 24-ąją savaitę sumažėjo mažiausiai 20 %, ši tendencija išliko pastovi ne ilgiau kaip 1 metus vartojant tedugliutido.

Vidutinis per savaitę suvartojamas parenteriniam maitinimui skirtų preparatų tūris po vienu metu nuolatos vartojant tedugliutido buvo 4,9 l per savaitę (sumažėjimas nuo tyrimo pradžios 52 %).

Dviem (2) rekomenduojamą tedugliutido dozę vartojusiems pacientams parenterinis maitinimas buvo nutrauktas iki 24-osios savaitės. Be to, dar vienas pacientas jį nutraukė per stebėjimo tyrimą.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Revestive tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis TŽS gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Tedugliutidas buvo greitai absorbuojamas iš poodinės injekcijos vietos, didžiausia koncentracija plazmoje vartojant bet kokią dozę susidarė po injekcijos praėjus maždaug 3–5 valandoms. Absoliutus po oda suleisto tedugliutido biologinis prieinamumas yra didelis (88 %). Tedugliutido kartotinais leidžiant po oda, kaupimosi nepastebėta.

Pasiskirstymas

Po oda suleisto tedugliutido tariamasis pasiskirstymo tūris TŽS sergančių ligonių organizme yra 26 litrai.

Biotransformacija

Tedugliutido metabolizmas nėra iki galo iširtas. Kadangi tedugliutidas yra peptidas, tikėtina, kad jo metabolizmas vyksta pagal pagrindinius peptidų metabolizmo principus.

Eliminacija

Tedugliutido galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 valandos. Į veną suleisto tedugliutido plazmos klirensas buvo maždaug 127 ml/val./kg kūno svorio, tai atitinka glomerulų filtracijos greitį (GFG). Eliminacija pro inkstus buvo patvirtinta atliekant pacientų, patiriančių inkstų funkcijos sutrikimus, farmakokinetikos tyrimą. Tedugliutido kartotinais leidžiant po oda, kaupimosi nepastebėta.

Dozės tiesinis pobūdis

Vieną kartą ar kartotinais po oda leidžiant iki 20 mg dozę, tedugliutido absorbcijos greitis ir apimtis yra proporcingi dozei.

Farmakokinetika tam tikrose populiacijose

Vaikų populiacija

Suleidus po oda, populiacijos farmakokinetikos modeliavimu, pagrįstu PK mėginiais, surinktais populiacijoje po 0,05 mg/kg paros dozės po oda, visose amžiaus grupėse (nuo 4 mėnesių koreguoto gestacinio amžiaus iki 17 metų) nustatyta panaši tedugliutido, lemiančio veiksmingumą, C_{max} . Tačiau pacientams vaikams nuo 4 mėnesių iki 17 metų amžiaus nustatyta mažesnė ekspozicija (AUC) ir trumpesnis pusinės eliminacijos laikas nei suaugusiesiems. Vertinant pagal klirensą ir pasiskirstymo tūrį, pakoregavus kūno svorio skirtumus, tedugliutido farmakokinetikos charakteristikos šioje vaikų populiacijoje skyrėsi nuo pastebėtų suaugusiesiems. Didėjant amžiui nuo 4 mėnesių iki suaugusiųjų amžiaus, klirensas mažėja. Duomenų apie pacientus vaikus, patiriančius vidutinio sunkumo ar sunkų inkstų funkcijos sutrikimą ir sergančius galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), nėra.

Lytis

Klinikiniuose tyrimuose klinikiniu požiūriu svarbių su lytimi susijusių skirtumų nenustatyta.

Senyvi pacientai

I fazės tyrime tedugliutido farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų jaunesnių kaip 65 metų pacientų ir vyresnių kaip 65 metų pacientų nenustatyta. Patirties vaisto skiriant 75 metų ir vyresniems pacientams nepakanka.

Kepenų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrime vertintas kepenų funkcijos sutrikimo poveikis po oda suleistos 20 mg tedugliutido dozės farmakokinetikai. Didžiausias ir bendras tedugliutido poveikis po oda suleidus vienkartinę 20 mg dozę pacientams, patiriantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų, buvo mažesnis (10–15 %), palyginti su atitinkamais kontrolinės grupės sveikų žmonių rodikliais.

Inkštų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrime vertintas inkštų funkcijos sutrikimo poveikis po oda suleistos 10 mg tedugliutido dozės farmakokinetikai. Inkštų funkcijos sutrikimui progresuojant iki galutinės stadijos inkštų ligos (imtinai), pagrindiniai tedugliutido farmakokinetikos parametrai padidėjo ne daugiau kaip 2,6 karto (AUC_{inf}) ir 2,1 karto (C_{max}), palyginti su atitinkamais sveikų žmonių rodikliais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Poūmio ir lėtinio toksiškumo tyrimuose nustatyta tulžies pūslės, kepenų tulžies latakų ir kasos latakų hiperplazija. Toks poveikis tikriausiai buvo susijęs su tikėtiniu numatytu farmakologiniu tedugliutido poveikiu ir nevienodu mastu išnyko per 8–13 savaičių laikotarpį po ilgalaikio vartojimo.

Reakcijos injekcijos vietoje

Ikiklinikiniuose tyrimuose pasireiškė sunkus uždegimas injekcijos vietoje, kartu atsirandant granulomų.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Įprastų genotoksiškumo tyrimų metu duomenų apie tokį tedugliutido poveikį negauta.

Kancerogeniškumo tyrimų su žiurkėmis metu atsiradę su vaistinio preparato vartojimu susiję navikai buvo tulžies latakų epitelio navikai patinams, kai tedugliutido kiekis plazmoje buvo maždaug 32 ir 155 kartus didesnis, nei būna rekomenduojamą paros dozę vartojančių pacientų plazmoje (dažnis atitinkamai 1 iš 44 ir 4 iš 48). Tuščiosios žarnos gleivinės adenomų atsirado 1 iš 50 patinų ir 5 iš 50 patinų, kai tedugliutido kiekis plazmoje buvo maždaug 10 ir 155 kartus didesnis, nei būna rekomenduojamą paros dozę vartojančių pacientų plazmoje. Be to, mažiausią tirtą dozę vartojusiems žiurkių patinams atsirado tuščiosios žarnos adenokarcinoma (ribinės koncentracijos gyvūno ir žmogaus plazmoje santykis buvo maždaug 10).

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Toksinio tedugliutido poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais; tirtos po oda leidžiamos 0, 2, 10 ir 50 mg/kg kūno svorio paros dozės. Tedugliutidas nebuvo susijęs su poveikiu reprodukcinei funkcijai ir *in utero* ar raidos parametrams, nustatytiems tyrimuose analizuojant vaisingumą, embriono ir vaisiaus vystymąsi bei prenatalinį ir postnatalinį vystymąsi. Farmakokinetiniai duomenys parodė, kad tedugliutido poveikis triušių vaisiaus ir žindančių žiurkių jauniklių organizme buvo labai mažas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

L-histidinas

Manitolis

Natrio fosfatas monohidratas

Dinatrio fosfatas heptahidratas

Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

4 metai.

Paruoštas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad 25 °C temperatūroje laikomas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu stabilus išlieka 3 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą reikia vartoti nedelsiant, nebent dėl ruošimo metodo nebelieka mikrobiologinės taršos rizikos.

Jei tirpalas nėra vartojamas nedelsiant, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas; paprastai 2 °C – 8 °C temperatūroje galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas, nebent tirpalas buvo ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai

3 ml flakonai (stiklo) su gumos (brombutilkaučiuko) kamščiu, kuriame yra 5 mg tedugliutido.

Tirpiklis

Užpildytas švirkštas (stiklo) su stūmokliu (brombutilo), kuriame yra 0,5 ml tirpiklio.

Pakuotėje yra 1 miltelių flakonai ir 1 užpildytas švirkštas arba 28 miltelių flakonai ir 28 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Sprendimas, kiek flakonų reikia vienai dozei, turi būti paremtas individualaus paciento svoriu ir rekomenduojama 0,05 mg/kg kūno svorio paros doze. Gydytojas per kiekvieną apsilankymą turi pasverti pacientą, nustatyti paros dozę, kuri bus vartojama iki kito apsilankymo, ir atitinkamai informuoti ligonį.

Lentelės, kuriose nurodytas suleidžiamas tūris, apskaičiuotas pagal kūno svoriui rekomenduojamą dozę suaugusiems pacientams ir pacientams vaikams, pateikiamos 4.2 skyriuje.

Prie užpildyto švirkšto reikia prijungti tirpinimo adatą.

Flakone esančius miltelius reikia ištirpinti į jį suleidžiant visą užpildytame švirkšte esantį tirpiklį.

Flakono negalima kratyti, tačiau jį galima atsargiai pasukti tarp delnų ir vieną kartą atsargiai apversti. Kai flakone susidaro skaidrus bespalvis tirpalas, jį reikia įtraukti į 1 ml injekcinį švirkštą (arba 0,5 ml ar mažesnę injekcinį švirkštą vaikams), sugraduotą 0,02 ml ar mažesniais intervalais (jo pakuotėje nėra).

Jei reikia dviejų flakonų, tą pačią procedūrą reikia pakartoti ir su antru flakonu ir į injekcinį švirkštą, kuriame yra tirpalo iš pirmojo flakono, įtraukti papildomą tirpalo tūrį. Bet koks tūris, viršijantis skirtą dozę mililitrais, turi būti išstumtas ir sunaikintas.

Tirpalą reikia leisti po oda nuvalytoje vietoje pilvo arba, jei tai neįmanoma, šlaunies srityje (žr. 4.2 skyriaus poskyrį „Vartojimo metodas“), naudojant ploną injekcijoms po oda skirtą adatą.

Išsami Revestive ruošimo ir suleidimo instrukcija pateikiama pakuotės lapelyje.

Jei tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių, jo vartoti negalima.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Visas adatas ir švirkštus būtina išmesti į aštrių atliekų išmetimo talpyklę.

7. REGISTRUOTOJAS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Airija
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/787/001
EU/1/12/787/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. rugpjūčio 30 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. birželio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I)
UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austrija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68
Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
<p>Tarptautinis trumpos žarnos sindromo registras</p> <p>Neintervencinis tyrimas (NIS) kitiems saugumo duomenims surinkti, siekiant geriau išsiaiškinti galimą ir identifikuotą riziką, kaip numatyta rizikos valdymo plane, remiantis CHMP patvirtintu protokolu.</p> <p>Tarpinė NIS tyrimo analizė turi būti pateikiama kas dvejus metus.</p> <p>Galutinė tyrimo atskaita</p>	<p>Keturios tarpinės atskaitos bus pateikiamos per šešis mėnesius nuo galutinio duomenų įrašymo termino (t. y. 2016 m. 4 ketvirtį, 2018 m. 4 ketvirtį, 2020 m. 4 ketvirtį ir 2022 m. 4 ketvirtį).</p> <p>2033 m. 2 ketvirtis</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revestive 1,25 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
tedugliutidas
Vaikams ir paaugliams

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 1,25 mg tedugliutido miltelių. Paruošus viename flakone yra 1,25 mg tedugliutido 0,5 ml tirpalo, tai atitinka 2,5 mg/ml koncentraciją.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: L-histidinas, manitolis, natrio fosfato monohidratas, dinatrio fosfato heptahidratas.
Tirpiklis: injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

28 miltelių flakonai, kurių kiekviename yra 1,25 mg tedugliutido
28 užpildyti švirkštai, kurių kiekviename yra 0,5 ml tirpiklio

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/787/003 28 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revestive 1,25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revestive 5 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
tedugliutidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 5 mg tedugliutido miltelių. Paruošus viename flakone yra 5 mg tedugliutido 0,5 ml tirpalo, tai atitinka 10 mg/ml koncentraciją.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: L-histidinas, manitolis, natrio fosfato monohidratas, dinatrio fosfato heptahidratas, natrio hidroksidas (pH koreguoti), vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas, kuriame yra 5 mg tedugliutido

1 užpildytas švirkštas, kuriame yra 0,5 ml tirpiklio

28 miltelių flakonai, kurių kiekviename yra 5 mg tedugliutido

28 užpildyti švirkštai, kurių kiekviename yra 0,5 ml tirpiklio

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.
Paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/787/002 1 flakonas
EU/1/12/787/001 28 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revestive 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Revestive 1,25 mg milteliai injekciniam tirpalui
tedugliutidas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,25 mg

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Revestive 5 mg milteliai injekciniam tirpalui
tedugliutidas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 mg

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
TIRPIKLIU UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Revestive tirpiklis

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

Ruošti

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Revestive 1,25 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

tedugliutidas

Vaikams ir paaugliams

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys).
- Jeigu vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Revestive ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Revestive
3. Kaip vartoti Revestive
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Revestive
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Revestive ir kam jis vartojamas

Revestive sudėtyje yra veikliosios medžiagos tedugliutido. Jis gerina maistinių medžiagų ir skysčių pasisavinimą iš likusios Jūsų vaiko virškinimo trakto (žarnyno) dalies.

Revestive vartojamas vaikams ir paaugliams (4 mėnesių amžiaus ir vyresni), kuriems diagnozuotas trumpos žarnos sindromas, gydyti. Trumpos žarnos sindromas yra sutrikimas, pasireiškiantis negalėjimu pasisavinti iš žarnų maisto medžiagų ir skysčių. Šią ligą dažnai sukelia chirurginis visos plonosios žarnos ar jos dalies pašalinimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Revestive

Revestive vartoti draudžiama

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija tedugliutidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) arba yra alergija tetraciklino pėdsakams;
- jeigu Jūsų vaikas serga arba yra įtariama, kad serga, vėžiu;
- jei pastarųjų penkerių metų laikotarpiu Jūsų vaikas sirgo virškinimo trakto, įskaitant kepenis, tulžies pūslę, tulžies latakus ir kasą, vėžiu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju, prieš pradėdami vartoti Revestive:

- jeigu Jūsų vaiko kepenų funkcija yra labai sutrikusi. Gydytojas tai įvertins skirdamas šio vaisto;

- jeigu Jūsų vaikas serga tam tikromis širdies ir kraujagyslių (pažeidžiančiomis širdį ir (arba) kraujagysles) ligomis, pavyzdžiui, diagnozuota didelio kraujospūdžio liga (hipertenzija) ar širdies nusilpimas (širdies nepakankamumas). Galimi požymiai ir simptomai yra staigus kūno svorio didėjimas, veido patinimas, kulkšnių patinimas ir (arba) dusulys;
- jeigu Jūsų vaikas serga kita sunkia tinkamai nekontroliuojama liga. Gydytojas tai įvertins skirdamas šio vaisto;
- jeigu sutrikusi Jūsų vaiko inkstų funkcija. Gydytojui gali tekti Jūsų vaikui skirti mažesnę šio vaisto dozę.

Pradedant gydymą Revestive ir gydymo metu gydytojas gali koreguoti Jūsų vaikui į veną skiriamo skysčio arba maistinių medžiagų kiekį.

Medicininės patikros prieš pradedant gydyti Revestive ir per gydymo laikotarpį

Prieš pradedant vartoti šio vaisto, Jūsų vaikui bus atliktas tyrimas, siekiant patikrinti, ar išmatose yra kraujo. Jūsų vaikui taip pat bus atliktas kolonoskopijos tyrimas (procedūra, per kurią apžiūrimas gaubtinės ir tiesiosios žarnos vidus, siekiant patikrinti, ar žarnose nėra polipų (nedidelių nenormalių išaugų), o juos radus – pašalinti), jei Jūsų vaiko išmatose buvo aptikta dėl nežinomos priežasties atsiradusio kraujo. Jei prieš pradedant gydyti Revestive buvo rasta polipų, gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui reikia vartoti šio vaisto. Jeigu atliekant kolonoskopijos tyrimą buvo diagnozuotas vėžys, Revestive vartoti negalima. Jeigu Jūsų vaikui bus tęsiamas gydymas Revestive, gydytojas ir toliau atliks kolonoskopiją. Gydytojas stebės Jūsų vaiko kūno skysčių ir elektrolitų kiekį, nes sutrikusi pusiausvyra gali sukelti per didelį apkrovimą skysčiu ar skysčių trūkumą organizme (dehidrataciją).

Gydytojas imsis specialių atsargumo priemonių ir stebės, kokia yra Jūsų vaiko plonųjų žarnų funkcija ir ar neatsiranda tulžies pūslės, tulžies latakų ir kasos sutrikimams būdingų požymių bei simptomų.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesni kaip 4 mėnesių amžiaus vaikai

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 4 mėnesių amžiaus vaikams, nes Revestive vartojimo šios amžiaus grupės pacientams patirties yra nedaug.

Kiti vaistai ir Revestive

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Revestive gali keisti kitų vaistų pasisavinimą iš žarnyno, taigi ir jų poveikį. Gydytojui gali tekti keisti kitų Jūsų vaiko vaistų dozę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu Jūsų duktė yra nėščia arba žindo kūdikį, Revestive vartoti nerekomenduojama.

Jeigu Jūsų duktė yra nėščia, žindo kūdikį, manote, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vairavimas, važiavimas dviračiu ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas Jūsų vaikui gali sukelti svaigulį. Jei Jūsų vaikas pajuto svaigulį, jam negalima vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus, kol nepasijus geriau.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Revestive medžiagas

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Vaistą reikia vartoti atsargiai, jei Jūsų vaikui diagnozuotas padidėjęs jautrumas tetraciklinui (žr. skyrių „Revestive vartoti negalima“).

3. Kaip vartoti Revestive

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Dozė

Jūsų vaikui rekomenduojama paros dozė yra 0,05 mg kilogramui kūno svorio. Dozė bus leidžiama ją matuojant mililitrais (ml) tirpalo.

Gydytojas nuspręs, kokia dozė Jūsų vaikui tinka, atsižvelgdamas į Jūsų vaiko kūno svorį. Gydytojas Jums pasakys, kokią dozę leisti. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kaip vartoti Revestive

Revestive leidžiamas po oda (į poodį) kartą per parą. Vaisto leisti galite pats arba tai gali padaryti kitas asmuo, pavyzdžiui, Jūsų vaiko gydytojas, jo padėjėjas ar Jūsų vaiko namų slaugytojas. Jei vaisto leisite pats ar tai atliks globojantis asmuo, gydytojas ar slaugytojas Jus ar globojantį asmenį turės tinkamai išmokyti. Išsamias suleidimo instrukcijas rasite šio lapelio pabaigoje.

Primitynai rekomenduojama kiekvieną kartą Jums arba Jūsų vaikui suvartojus Revestive dozę, užsirašyti vaisto pavadinimą ir serijos numerį tam kad būtų išlaikyta vartojamos serijos registracija.

Ką daryti pavartojus per didelę Revestive dozę?

Jeigu Revestive suleisite daugiau, nei nurodė Jūsų vaiko gydytojas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Revestive

Jei pamiršite susileisti vaisto (arba negalite jo suleisti įprastu laiku), tą dieną suleiskite jo kuo skubiau. Vaisto jokių būdu nesileiskite tą pačią dieną daugiau nei vieną kartą. Negalima leisti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Revestive

Šio vaisto vartokite tiek laiko, kiek nurodys Jūsų vaiko gydytojas. Nenutraukite šio vaisto vartojimo, nepasitarę su gydytoju, nes staigiai nutraukus gydymą gali sutrikti skysčių pusiausvyra Jūsų vaiko organizme.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis, kreipkitės skubios medicininės pagalbos:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Stazinis širdies nepakankamumas. Kreipkitės į gydytoją, jei Jūsų vaikui atsiranda nuovargis, dusulys arba kulkšnių ar pėdų, ar veido patinimas.
- Kasos uždegimas (pankreatitas). Jeigu Jūsų vaikui atsiranda stiprus pilvo skausmas ir karščiavimas, kreipkitės į gydytoją ar skubios pagalbos skyrių.

- Žarnyno užsikimšimas (žarnų blokada). Jei Jūsų vaikui atsiranda smarkus pilvo skausmas, vėmimas ir vidurių užkietėjimas, kreipkitės į gydytoją ar skubios pagalbos skyrių.
- Sumažėjęs tulžies nutekėjimas iš tulžies pūslės ir (arba) tulžies pūslės uždegimas. Kreipkitės į gydytoją ar skubios pagalbos įstaigą, jeigu Jūsų vaikui pagelto oda ir akių baltymai, atsirado niežulys, patamsėjo šlapimas, pašviesėjo išmatų spalva ar atsirado skausmas viršutinėje dešiniojoje ar vidurinėje pilvo dalyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Nuoalpis. Jei širdies plakimo dažnis ir kvėpavimas yra normalus ir Jūsų vaikas greitai atsigauna, pasitarkite su gydytoju. Kitu atveju kuo skubiau kreipkitės pagalbos.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kvėpavimo takų infekcija (bet kokia ančių, gerklės, kvėpavimo takų ar plaučių infekcija)
- Galvos skausmas
- Pilvo skausmas, pilvo pūtimas, šleikštulys (pykinimas), stomos (dirbtinės angos, pro kurią šalinamos atliekos) patinimas, vėmimas
- Injekcijos vietos paraudimas, skausmas ar patinimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Gripas arba į gripą panašūs simptomai
- Apetito sumažėjimas
- Plaštakų ir (arba) pėdų patinimas
- Miego sutrikimas, nerimas
- Kosulys, dusulys
- Polipai (mažos nenormalios išaugos) Jūsų vaiko storojoje žarnoje
- Pilvo pūtimas (dujų kaupimasis)
- Jūsų vaiko kasos latako susiaurėjimas ar užsikimšimas, galintis sukelti kasos uždegimą
- Tulžies pūslės uždegimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Polipai (mažos nenormalios išaugos) Jūsų vaiko plonojoje žarnoje

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas)
- Skysčio susilaikymas
- Polipai (mažos nenormalios išaugos) Jūsų vaiko skrandyje

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Apskritai šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams buvo panašus, kaip ir suaugusiesiems.

Duomenų apie vaisto vartojimą jaunesniems kaip 4 mėnesių amžiaus vaikams yra nedaug.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Revestive

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, flakono ir užpildyto švirkšto po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Vis dėlto nustatyta, kad 25 °C temperatūroje laikomas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu stabilus išlieka 24 valandas.

Pastebėjus, kad tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visas adatas ir švirkštus išmeskite į aštrių atliekų šalinimo talpyklę.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Revestive sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tedugliutidas. Viename flakone yra 1,25 mg tedugliutido miltelių. Paruošus kiekviename flakone būna 1,25 mg tedugliutido 0,5 ml tirpalo, tai atitinka 2,5 mg/ml koncentraciją.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, manitolis, natrio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas heptahidratas.
- Tirpiklis yra injekcinis vanduo.

Revestive išvaizda ir kiekis pakuotėje

Revestive yra milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (1,25 mg tedugliutido flakone, 0,5 ml tirpiklio užpildytame švirkšte).

Milteliai yra balti, tirpiklis skaidrus ir bespalvis.

Revestive pakuotėje yra 28 miltelių flakonai ir 28 užpildyti švirkštai.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Airija

Gamintojas

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

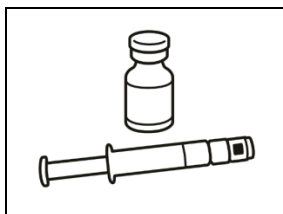
Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Revestive ruošimo ir suleidimo instrukcijos

Svarbi informacija:

- Prieš vartodami Revestive perskaitykite pakuotės lapelį.
- Revestive skirtas leisti po oda.
- Revestive negalima leisti į veną ar į raumenis.
- Revestive laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės, flakono ir užpildyto švirkšto po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Revestive vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Vis dėlto nustatyta, kad 25 °C temperatūroje laikomas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu stabilus išlieka 24 valandas.
- Pastebėjus, kad tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.
- Visas adatas ir švirkštus išmeskite į aštrių atliekų šalinimo talpyklę.



Pakuotės sudėtis:

- 28 flakonai, kurių kiekviename yra 1,25 mg tedugliutido miltelių
- 28 tirpikliu užpildyti švirkštai

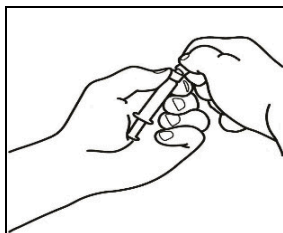
Būtinės priemonės, kurių nėra pakuotėje

- Tirpinimo adatos (22G dydžio, 1½ colio ilgio (0,7 x 40 mm))
- 0,5 ml arba 1 ml injekciniai švirkštai (skalės intervalai 0,02 ml ar mažesni). **Vaikams gali būti naudojamas 0,5 ml (arba mažesnis) injekcinis švirkštas**
- Plonos adatos injekcijai po oda (pvz., 26G dydžio, 5/8 colio ilgio (0,45 x 16 mm) arba atitinkamai mažesnės adatos vaikams)
- Spiritu suvilgytos servetėlės
- Spiritu suvilgyti tamponai
- Nepraduriama talpyklė, į kurią galima saugiai išmesti panaudotus švirkštus ir adatas

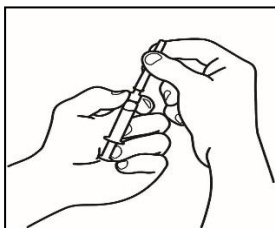
PASTABA. Prieš pradėdami įsitikinkite, kad darbastalio paviršius yra švarus ir Jūs nusiplovėte rankas.

1. Surinkite užpildytą švirkštą

Kai visos priemonės bus parengtos, turite surinkti užpildytą švirkštą. Tam reikės atlikti toliau išvardytas procedūras.



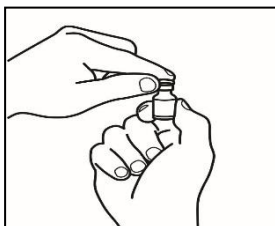
1.1 Paimkite tirpikliu užpildytą švirkštą ir nuimkite viršutinę balto plastikinio dangtelio dalį, taip paruošdami jį prijungti tirpinimo adatą.



1.2 Prie surinkto užpildyto švirkšto prijunkite tirpinimo adatą (22G, 1½ colio (0,7 x 40 mm)) sukdami ją pagal laikrodžio rodyklę.

2. Ištirpinkite miltelius

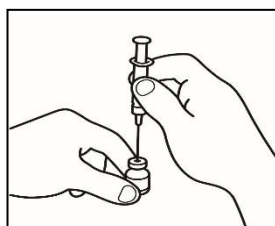
Dabar esate pasirengę ištirpinti miltelius tirpiklyje.



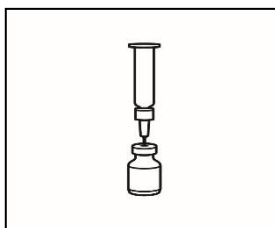
2.1 Nuo flakono su milteliais nuimkite mėlyną lengvai nuplėšiamą dangtelį, nuvalykite flakono viršų spiritu suvilgyta servetėle ir palaukite, kol išdžius. Viršutinės flakono dalies nelieskite.



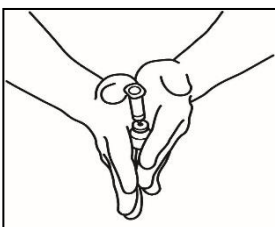
2.2 Neliesdami adatos galiuko nuimkite tirpinimo adatos dangtelį nuo surinkto tirpiklio užpildyto švirkšto.



2.3 Paimkite flakoną su milteliais, į guminio kamščio centrą įsmeikite surinkto tirpiklio užpildyto švirkšto tirpinimo adatą ir švelniai iki galo stumkite stūmoklį žemyn, kol tirpiklį suleisite į flakoną.

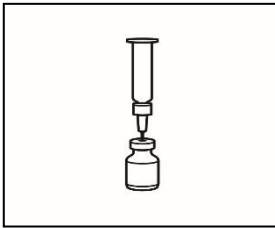


2.4 Palikite tirpinimo adatą ir tuščią švirkštą flakone ir palikite ramiai pastovėti maždaug 30 sekundžių.



2.5 Švelniai pasukiokite flakoną tarp delnų maždaug 15 sekundžių. Tada, flakone tebesant tirpinimo adatai ir tuščiam švirkštui, atsargiai vieną kartą jį apverskite.

PASTABA. Flakono nekratykite. Flakoną pakračius, gali atsirasti putų, todėl tirpalą ištraukti iš flakono gali būti sunkiau.



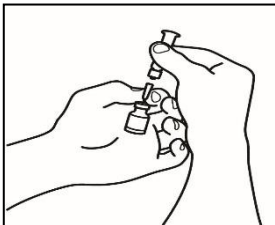
2.6 Palikite flakoną ramiai pastovėti maždaug dvi minutes.

2.7 Apžiūrėkite, ar flakone nėra neištirpusių miltelių. Jei liko nors kiek miltelių, kartokite 2.5 ir 2.6 etapus. Buteliuko nekratykite. Jei vis tiek lieka neištirpusių miltelių, išmeskite flakoną ir pradėkite pasiruošimą injekcijai nuo pradžių, paėmę naują flakoną.

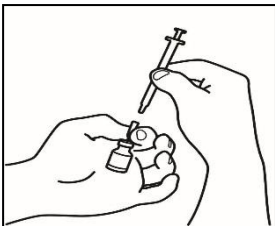
PASTABA. Galutinis tirpalas turi būti skaidrus. Jei tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių, jo leisti negalima.

PASTABA. Paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jį reikia laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, ne ilgiau kaip dvidešimt keturias valandas.

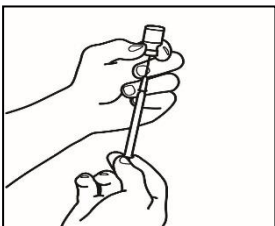
3. Paruoškite švirkštą injekcijai



3.1 Atskirkite tirpinimo švirkštą nuo flakone tebesančios tirpinimo adatos ir jį išmeskite.

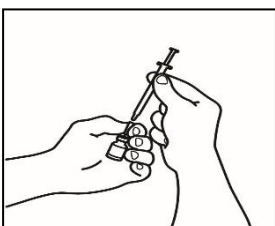


3.2 Paimkite injekcijai skirtą švirkštą ir pritvirtinkite jį prie flakone tebesančios tirpinimo adatos.

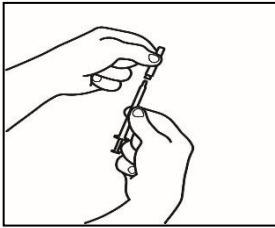


3.3 Apverskite flakoną, patraukite tirpinimo adatos galiuką arčiau kamščio ir pritraukite vaisto į švirkštą, švelniai atitraukdami stūmoklį.

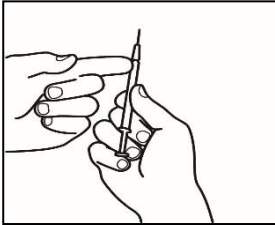
PASTABA. Jei Jūsų vaiko gydytojas pasakė, kad Jums reikia dviejų flakonų, paruoškite antrą tirpikliu užpildytą švirkštą ir antrą flakoną, kuriame yra miltelių, taip, kaip nurodyta pagrindiniuose 1 ir 2 etapuose. Ištraukite tirpalą iš antro flakono į tą patį injekcinį švirkštą, pakartodami 3 etapą.



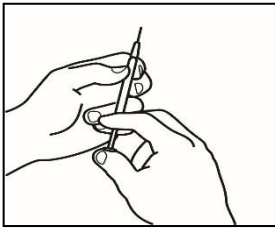
3.4 Atskirkite injekcijai skirtą švirkštą nuo tirpinimo adatos, palikdami ją flakone. Išmeskite flakoną kartu su tirpinimo adata į aštrių atliekų šalinimo talpyklę.



3.5 Paimkite injekcijai skirtą adatą, bet nenuimkite plastikinio adatos dangtelio. Sujunkite adatą su injekcijai skirtu švirkštu, kuriame yra vaisto.

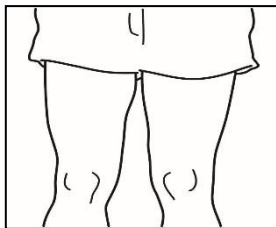
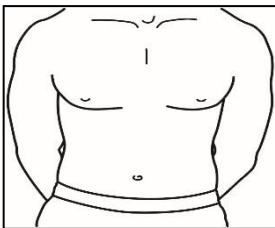


3.6 Patikrinkite, ar nėra oro burbuliukų. Jei oro burbuliukų yra, švelniai barbenkite į švirkštą, kol jie iškils į viršų. Tada švelniai paspauskite stūmoklį, ir išstumkite orą.



3.7 Jūsų vaikui skiriamą dozę mililitrais apskaičiuos Jūsų vaiko gydytojas. Išstumkite perteklinį tūrį iš švirkšto, palikdami adatos dangtelį uždarytą, kol švirkšte liks Jums paskirta dozė.

4. Susileiskite tirpalą

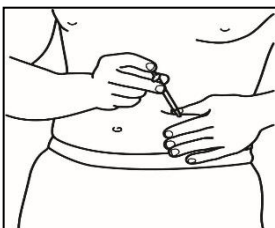


4.1 Raskite vietą Jūsų vaiko pilve ar, jei pilvą skauda ar yra audinių sukietėjimų, šlaunyse, kur lengva atlikti injekciją (žr. diagramą).

PASTABA. Nesileiskite vaisto į tą pačią vietą kiekvieną dieną. Vietas keiskite (leiskite į viršutinę, apatinę, kairę ir dešinę Jūsų vaiko pilvo dalį), kad išvengtumėte nemalonių pojūčių. Venkite vietų, kurios apimtos uždegimo, patinusios, surandėjusios, ant kurių yra apgamų, gimdymo randų ar kitokių pažeidimų.



4.2 Injekcijai numatytą Jūsų vaiko odos vietą nuvalykite spiritu suvilgytu tamponu sukamaisiais judesiais išorės kryptimi. Leiskite tai vietai nudžiūti.



4.3 Nuimkite plastikinį paruošto injekcinio švirkšto adatos dangtelį. Viena ranka švelniai suimkite nuvalytą odą, kur bus atliekama injekcija. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Atlenkite riešą atgal ir greitai įsmeikite adatą 45° kampu.

- 4.4 Šiek tiek atitraukite stūmoklį. Jei švirkšte pamatysite kraujo, ištraukite injekcinio švirkšto adatą ir ją pakeiskite švaria tokio paties dydžio adata. Vartoti vaisto, kuris jau yra švirkšte, galima. Bandykite susileisti vaistą kitoje nuvalytoje odos vietoje.
- 4.5 Vaistą leiskite lėtai, tolygiai stumdami stūmoklį, kol suleisite visą vaistą ir švirkštas liks tuščias.
- 4.6 Adatą vertikaliai ištraukite iš odos, o adatą ir švirkštą išmeskite į aštrių atliekų šalinimo talpyklę. Gali pasirodyti šiek tiek kraujo. Jei reikia, injekcijos vietą švelniai prispauskite spiritu suvilgytu tamponu ar 2x2 tvarsčiu, kol kraujavimas sustos.
- 4.7 Visas adatas ir švirkštus išmeskite į aštrių atliekų šalinimo talpyklę ar talpyklę kietomis sienelėmis (pavyzdžiui, detergento butelį su dangteliu). Ši talpyklė (viršus ir šonai) turi būti nepraduriama. Jei Jums reikia aštrių atliekų šalinimo talpyklės, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Revestive 5 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui tedugliutidas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Revestive ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Revestive
3. Kaip vartoti Revestive
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Revestive
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Revestive ir kam jis vartojamas

Revestive sudėtyje yra veikliosios medžiagos tedugliutido. Jis gerina maistinių medžiagų ir skysčių pasisavinimą iš likusios Jūsų virškinimo trakto (žarnyno) dalies.

Revestive vartojamas suaugusiems, vaikams ir paaugliams (4 mėnesių amžiaus ir vyresni), kuriems diagnozuotas trumpos žarnos sindromas, gydyti. Trumpos žarnos sindromas yra sutrikimas, pasireiškiantis negalėjimu pasisavinti iš žarnų maisto medžiagų ir skysčių. Šią ligą dažnai sukelia chirurginis visos plonosios žarnos ar jos dalies pašalinimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Revestive

Revestive vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tedugliutidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba yra alergija tetraciklino pėdsakams;
- jeigu sergate arba yra įtariama, kad sergate, vėžiu;
- jei pastarųjų penkerių metų laikotarpiu sirgote virškinimo trakto, įskaitant kepenis, tulžies pūslę, tulžies latakus ir kasą, vėžiu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Revestive:

- jeigu jūsų kepenų funkcija yra labai sutrikusi. Gydytojas tai įvertins skirdamas šio vaisto;
- jeigu sergate tam tikromis širdies ir kraujagyslių (pažeidžiančiomis širdį ir (arba) kraujagysles) ligomis, pavyzdžiui, diagnozuota didelio kraujospūdžio liga (hipertenzija) ar širdies nusilpimas

- (širdies nepakankamumas). Galimi požymiai ir simptomai yra staigus kūno svorio didėjimas, veido patinimas, kulkšnių patinimas ir (arba) dusulys;
- jeigu sergate kita sunkia tinkamai nekontroliuojama liga. Gydytojas tai įvertins skirdamas šio vaisto;
 - jeigu sutrikusi Jūsų inkstų funkcija. Gydytojui gali tekti Jums skirti mažesnę šio vaisto dozę.

Pradedant gydymą Revestive ir gydymo metu gydytojas gali koreguoti Jums į veną skiriamo skysčio arba maistinių medžiagų kiekį.

Medicininės patikros prieš pradėdant gydyti Revestive ir per gydymo laikotarpį

Prieš pradėdant gydyti šiuo vaistu gydytojas turės atlikti kolonoskopiją (procedūrą, kurios metu iš vidaus apžiūrima gaubtinė ir tiesioji žarnos), kad patikrintų, ar nėra polipų (mažų nenormalių išaugų), ir, jei yra, kad juos pašalintų. Rekomenduojama, kad tokį patikrinimą Jūsų gydytojas pirmuosius 2 metus pradėjęs gydyti atliktų kartą per metus, o vėliau – ne rečiau kaip kartą per penkerius metus. Jei prieš pradėdant gydyti Revestive ar per gydymo laikotarpį bus rasta polipų, gydytojas nuspręs, ar turite toliau vartoti šio vaisto. Revestive negalima vartoti, jei atliekant kolonoskopijos tyrimą diagnozuojamas vėžys. Gydytojas stebės Jūsų kūno skysčių ir elektrolitų kiekį, nes sutrikusi pusiausvyra gali sukelti per didelį apkrovimą skysčiu ar skysčių trūkumą organizme (dehidrataciją).

Gydytojas imsisi specialių atsargumo priemonių ir stebės, kokia yra Jūsų plonųjų žarnų funkcija ir ar neatsiranda tulžies pūslės, tulžies latakų ir kasos sutrikimams būdingų požymių bei simptomų.

Vaikams ir paaugliams

Medicininės patikros prieš pradėdant gydyti Revestive ir per gydymo laikotarpį

Prieš pradėdant vartoti šio vaisto, Jums bus atliktas tyrimas, siekiant patikrinti, ar išmatose yra kraujo. Jums taip pat bus atliktas kolonoskopijos tyrimas (procedūra, per kurią apžiūrimas gaubtinės ir tiesiosios žarnos vidus, siekiant patikrinti, ar žarnose nėra polipų (nedidelių nenormalių išaugų), o juos radus – pašalinti), jei Jūsų išmatose buvo aptikta dėl nežinomos priežasties atsiradusio kraujo. Jei prieš pradėdant gydyti Revestive buvo rasta polipų, gydytojas nuspręs, ar Jums reikia vartoti šio vaisto. Jeigu atliekant kolonoskopijos tyrimą buvo diagnozuotas vėžys, Revestive vartoti negalite. Jeigu Jums bus tęsiamas gydymas Revestive, gydytojas ir toliau atliks kolonoskopiją. Gydytojas stebės Jūsų vaiko kūno skysčių ir elektrolitų kiekį, nes sutrikusi pusiausvyra gali sukelti per didelį apkrovimą skysčiu ar skysčių trūkumą organizme (dehidrataciją).

Jaunesni kaip 4 mėnesių amžiaus vaikai

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 4 mėnesių amžiaus vaikams, nes Revestive vartojimo šios amžiaus grupės pacientams patirties yra nedaug.

Kiti vaistai ir Revestive

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Revestive gali keisti kitų vaistų pasisavinimą iš žarnyno, taigi ir jų poveikį. Gydytojui gali tekti keisti kitų vaistų dozę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Revestive vartoti nerekomenduojama.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti svaigulį. Jei pajutote svaigulį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol nepasijusite geriau.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Revestive medžiagas

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Vaistą vartokite atsargiai, jei jums diagnozuotas padidėjęs jautrumas tetraciklinui (žr. skyrių „**Revestive vartoti negalima**“).

3. Kaip vartoti Revestive

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Dozė

Rekomenduojama paros dozė yra 0,05 mg kilogramui kūno svorio. Dozė bus leidžiama ją matuojant mililitrais (ml) tirpalo.

Gydytojas nuspręs, kokia dozė Jums tinka, atsižvelgdamas į Jūsų kūno svorį. Gydytojas Jums pasakys, kokią dozę leisti. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Revestive gali vartoti vaikai ir paaugliai (4 mėnesių amžiaus ir vyresni). Vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.

Kaip vartoti Revestive

Revestive leidžiamas po oda (į poodį) kartą per parą. Vaisto leisti galite pats arba tai gali padaryti kitas asmuo, pavyzdžiui, Jūsų gydytojas, jo padėjėjas ar namų slaugytojas. Jei vaisto leisite pats ar tai atliks Jus globojantis asmuo, Jūsų gydytojas ar slaugytojas Jus ar Jus globojantį asmenį turės tinkamai išmokyti. Išsamias suleidimo instrukcijas rasite šio lapelio pabaigoje.

Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą Jums arba Jūsų vaikui suvartojus Revestive dozę, užsirašyti vaisto pavadinimą ir serijos numerį tam kad būtų išlaikyta vartojamos serijos registracija.

Ką daryti pavartojus per didelę Revestive dozę?

Jeigu Revestive suleisite daugiau, nei nurodė gydytojas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Revestive

Jei pamiršite susileisti vaisto (arba negalite jo suleisti įprastu laiku), tą dieną suleiskite jo kuo skubiau. Vaisto jokių būdu nesileiskite tą pačią dieną daugiau nei vieną kartą. Negalima leisti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Revestive

Šio vaisto vartokite tiek laiko, kiek nurodys gydytojas. Nenutraukite šio vaisto vartojimo, nepasitarę su gydytoju, nes staigiai nutraukus gydymą gali sutrikti skysčių pusiausvyra Jūsų organizme.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis, kreipkitės skubios medicininės pagalbos:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Stazinis širdies nepakankamumas. Kreipkitės į savo gydytoją, jei Jums atsiranda nuovargis, dusulys arba kulkšnių ar pėdų, ar veido patinimas.
- Kasos uždegimas (pankreatitas). Jeigu atsiranda stiprus pilvo skausmas ir karščiavimas, kreipkitės į gydytoją ar skubios pagalbos skyrių.
- Žarnyno užsikimšimas (žarnų blokada). Jei atsiranda smarkus pilvo skausmas, vėmimas ir vidurių užkietėjimas, kreipkitės į gydytoją ar skubios pagalbos skyrių.
- Sumažėjęs tulžies nutekėjimas iš tulžies pūslės ir (arba) tulžies pūslės uždegimas. Kreipkitės į gydytoją ar skubios pagalbos įstaigą, jeigu pagelto oda ir akių baltymai, atsirado niežulys, patamsėjo šlapimas, pašviesėjo išmatų spalva ar atsirado skausmas viršutinėje dešiniojoje ar vidurinėje pilvo dalyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Nuoaipis. Jei širdies plakimo dažnis ir kvėpavimas yra normalus ir greitai atsigaunate, pasitarkite su gydytoju. Kitu atveju kuo skubiau kreipkitės pagalbos.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kvėpavimo takų infekcija (bet kokia ančių, gerklės, kvėpavimo takų ar plaučių infekcija)
- Galvos skausmas
- Pilvo skausmas, pilvo pūtimas, šleikštulys (pykinimas), stomos (dirbtinės angos, pro kurią šalinamos atliekos) patinimas, vėmimas
- Injekcijos vietos paraudimas, skausmas ar patinimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Gripas arba į gripą panašūs simptomai
- Apetito sumažėjimas
- Plaštakų ir (arba) pėdų patinimas
- Miego sutrikimas, nerimas
- Kosulys, dusulys
- Polipai (mažos nenormalios išaugos) storojoje žarnoje
- Pilvo pūtimas (dujų kaupimasis)
- Kasos latako susiaurėjimas ar užsikimšimas, galintis sukelti kasos uždegimą
- Tulžies pūslės uždegimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Polipai (mažos nenormalios išaugos) plonojoje žarnoje

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas)
- Skysčio susilaikymas
- Polipai (mažos nenormalios išaugos) skrandyje

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Apskritai šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams buvo panašus, kaip ir suaugusiesiems. Duomenų apie vaisto vartojimą jaunesniems kaip 4 mėnesių amžiaus vaikams yra nedaug.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Revestive

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, flakono ir užpildyto švirkšto po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą, tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Vis dėlto nustatyta, kad 25 °C temperatūroje laikomas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu stabilus išlieka 3 valandas.

Pastebėjus, kad tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visas adatas ir švirkštus išmeskite į aštrių atliekų šalinimo talpyklę.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Revestive sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tedugliutidas. Viename flakone yra 5 mg tedugliutido miltelių. Paruošus kiekviename flakone būna 5 mg tedugliutido 0,5 ml tirpalo, tai atitinka 10 mg/ml koncentraciją.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, manitolis, natrio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas heptahidratas, natrio hidroksidas (pH koreguoti), vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti).
- Tirpiklis yra injekcinis vanduo.

Revestive išvaizda ir kiekis pakuotėje

Revestive yra milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (5 mg tedugliutido flakone, 0,5 ml tirpiklio užpildytame švirkšte).

Milteliai yra balti, tirpiklis skaidrus ir bespalvis.

Revestive pakuotėje yra 1 miltelių flakonas ir 1 užpildytas švirkštas arba 28 miltelių flakonai ir 28 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Airija

Gamintojas

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

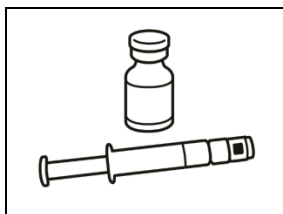
Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Revestive ruošimo ir suleidimo instrukcijos

Svarbi informacija:

- Prieš vartodami Revestive perskaitykite pakuotės lapelį.
- Revestive skirtas leisti po oda.
- Revestive negalima leisti į veną ar į raumenis.
- Revestive laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės, flakono ir užpildyto švirkšto po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Revestive vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Negalima užšaldyti.
- Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Vis dėlto nustatyta, kad 25 °C temperatūroje laikomas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu stabilus išlieka 3 valandas.
- Pastebėjus, kad tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.
- Visas adatas ir švirkštus išmeskite į aštrių atliekų šalinimo talpyklę.



Pakuotės sudėtis

- 1 arba 28 flakonai, kurių kiekviename yra po 5 mg tedugliutido miltelių
- 1 arba 28 tirpikliu užpildyti švirkštai.

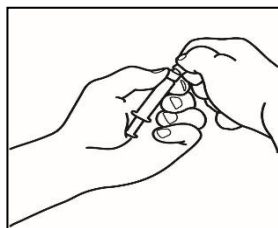
Būtinės priemonės, kurių nėra pakuotėje

- Tirpinimo adatos (22G dydžio, 1½ colio ilgio (0,7 x 40 mm))
- 0,5 ml arba 1 ml injekciniai švirkštai (skalės intervalai 0,02 ml ar mažesni). **Vaikams gali būti naudojamas 0,5 ml (arba mažesnis) injekcinis švirkštas**
- Plonos adatos injekcijai po oda (pvz., 26G dydžio, 5/8 colio ilgio (0,45 x 16 mm) arba atitinkamai mažesnės adatos vaikams)
- Spiritu suvilgytos servetėlės
- Spiritu suvilgyti tamponai
- Nepraduriama talpyklė, į kurią galima saugiai išmesti panaudotus švirkštus ir adatas

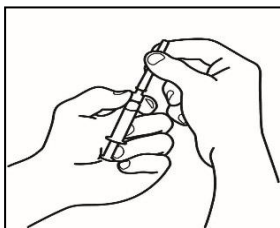
PASTABA. Prieš pradėdami įsitikinkite, kad darbastalio paviršius yra švarus ir Jūs nusiplovėte rankas.

1. Surinkite užpildytą švirkštą

Kai visos priemonės bus parengtos, turite surinkti užpildytą švirkštą. Tam reikės atlikti toliau išvardytas procedūras.



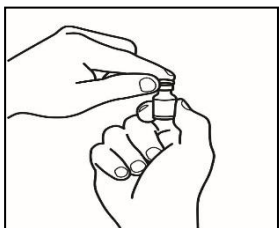
1.1 Paimkite tirpikliu užpildytą švirkštą ir nuimkite užpildyto švirkšto viršutinę baltą plastikinio dangtelio dalį, taip paruošdami jį prijungti tirpinimo adatą.



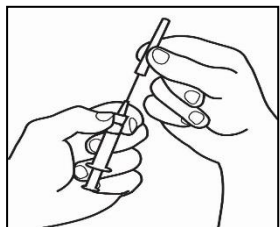
1.2 Prie surinkto užpildyto švirkšto prijunkite tirpinimo adatą (22G, 1½ colio (0,7 x 40 mm)) sukdami ją pagal laikrodžio rodyklę.

2. Ištirpinkite miltelius

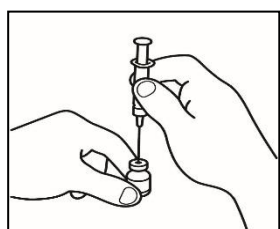
Dabar esate pasirengę ištirpinti miltelius tirpiklyje.



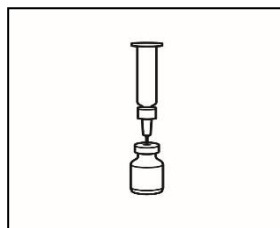
2.1 Nuo flakono su milteliais nuimkite žalią lengvai nuplėšiamą dangtelį, nuvalykite flakono viršų spiritu suvilgyta servetėle ir palaukite, kol išdžius. Viršutinės flakono dalies nelieskite.



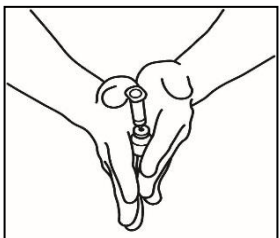
2.2 Neliesdami adatos galiuko nuimkite tirpinimo adatos dangtelį nuo surinkto tirpiklio užpildyto švirkšto.



2.3 Paimkite flakoną su milteliais, į guminio kamščio centrą įsmeikite surinkto tirpiklio užpildyto švirkšto tirpinimo adatą ir švelniai iki galo stumkite stūmoklį žemyn, kol tirpiklį suleisite į flakoną.

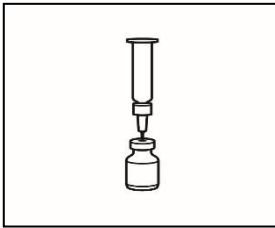


2.4 Palikite tirpinimo adatą ir tuščią švirkštą flakone ir palikite ramiai pastovėti maždaug 30 sekundžių.



2.5 Švelniai pasukiokite flakoną tarp delnų maždaug 15 sekundžių. Tada, flakone tebesant tirpinimo adatai ir tuščiam švirkštui, atsargiai vieną kartą jį apverskite.

PASTABA. Flakono nekratykite. Flakoną pakračius, gali atsirasti putų, todėl tirpalą ištraukti iš flakono gali būti sunkiau.



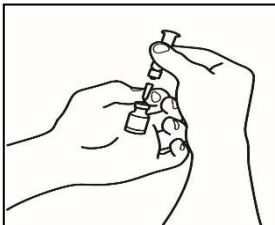
2.6 Palikite flakoną ramiai pastovėti maždaug dvi minutes.

2.7 Apžiūrėkite, ar flakone nėra neištirpusių miltelių. Jei liko nors kiek miltelių, kartokite 2.5 ir 2.6 etapus. Flakoną nekratykite. Jei vis tiek lieka neištirpusių miltelių, išmeskite flakoną ir pradėkite pasiruošimą injekcijai nuo pradžių, paėmę naują flakoną.

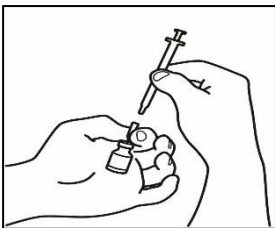
PASTABA. Galutinis tirpalas turi būti skaidrus. Jei tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių, jo leisti negalima.

PASTABA. Paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jį reikia laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, ne ilgiau kaip tris valandas.

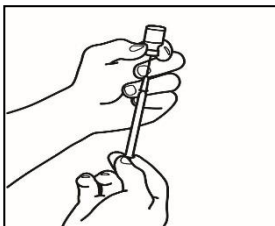
3. Paruoškite švirkštą injekcijai



3.1 Atskirkite tirpinimo švirkštą nuo flakone tebesančios tirpinimo adatos ir jį išmeskite.

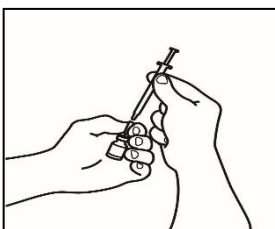


3.2 Paimkite injekcijai skirtą švirkštą ir pritvirtinkite jį prie flakone tebesančios tirpinimo adatos.

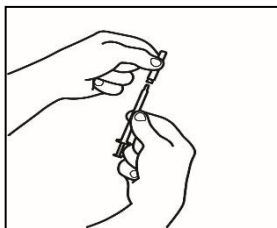


3.3 Apverskite flakoną, patraukite tirpinimo adatos galiuką arčiau kamščio ir pritraukite vaisto į švirkštą, švelniai atitraukdami stūmoklį.

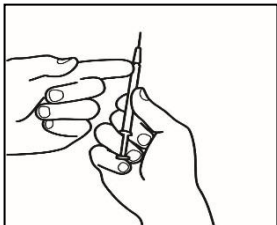
PASTABA. Jei gydytojas pasakė, kad Jums reikia dviejų flakonų, paruoškite antrą tirpikliu užpildytą švirkštą ir antrą flakoną, kuriame yra miltelių, taip, kaip nurodyta pagrindiniuose 1 ir 2 etapuose. Ištraukite tirpalą iš antro flakono į tą patį injekcinį švirkštą, pakartodami 3 etapą.



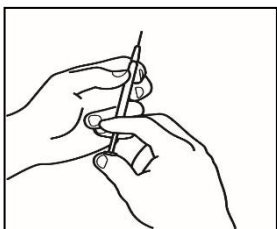
3.4 Atskirkite injekcijai skirtą švirkštą nuo tirpinimo adatos, palikdami ją flakone. Išmeskite flakoną kartu su tirpinimo adata į aštrių atliekų šalinimo talpyklę.



3.5 Paimkite injekcijai skirtą adatą, bet nenuimkite plastikinio adatos dangtelio. Sujunkite adatą su injekcijai skirtu švirkštu, kuriame yra vaisto.

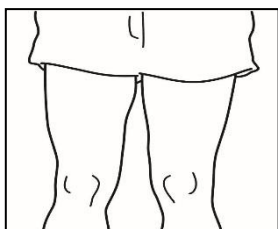
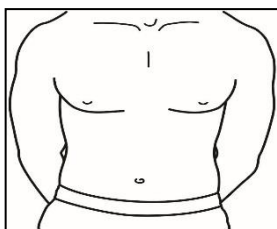


3.6 Patikrinkite, ar nėra oro burbuliukų. Jei oro burbuliukų yra, švelniai barbenkite į švirkštą, kol jie iškils į viršų. Tada švelniai paspauskite stūmoklį, ir išstumkite orą.



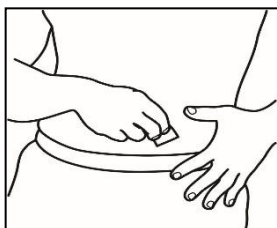
3.7 Jums skiriamą dozę mililitrais apskaičiuos gydytojas. Išstumkite perteklinį tūrį iš švirkšto, palikdami adatos dangtelį uždarytą, kol švirkšte liks Jums paskirta dozė.

4. Susileiskite tirpalą

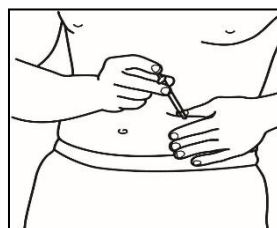


4.1 Raskite vietą savo pilve ar, jei pilvą skauda ar yra audinių sukietėjimų, šlaunyse, kur lengva atlikti injekciją (žr. diagramą).

PASTABA. Nesileiskite vaisto į tą pačią vietą kiekvieną dieną. Vietas keiskite (švirkškite į viršutinę, apatinę, kairę ir dešinę pilvo dalį), kad išvengtumėte nemalonių pojūčių. Venkite vietų, kurios apimtos uždegimo, patinusios, surandėjusios, ant kurių yra apgamų, gimdymo randų ar kitokių pažeidimų.



4.2 Injekcijai numatyta odos vietą nuvalykite spiritu suvilgytu tamponu sukamaisiais judesiais išorės kryptimi. Leiskite tai vietai nudžiūti.



4.3 Nuimkite plastikinį paruošto injekcinio švirkšto adatos dangtelį. Viena ranka švelniai suimkite nuvalytą odą, kur bus atliekama injekcija. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Atlenkite riešą atgal ir greitai įsmeikite adatą 45° kampu.

4.4 Šiek tiek atitraukite stūmoklį. Jei švirkšte pamatysite kraujo, ištraukite injekcinio švirkšto adatą ir ją pakeiskite švaria tokio paties dydžio adata. Vartoti vaisto, kuris jau yra švirkšte, galima. Bandykite sušvirkšti vaistą kitoje nuvalytoje odos vietoje.

4.5 Vaistą švirkškite lėtai, tolygiai stumdami stūmoklį, kol suleisite visą vaistą ir švirkštas liks tuščias.

4.6 Adata vertikaliai ištraukite iš odos, o adata ir švirkštą išmeskite į aštrių atliekų šalinimo talpyklę. Gali pasirodyti šiek tiek kraujo. Jei reikia, injekcijos vietą švelniai prispauskite spiritu suvilgytu tamponu ar 2x2 tvarsčiu, kol kraujavimas sustos.

4.7 Visas adatas ir švirkštus išmeskite į aštrių atliekų šalinimo talpyklę ar talpyklę kietomis sienelėmis (pavyzdžiui, detergento butelį su dangteliu). Ši talpyklė (viršus ir šonai) turi būti nepraduriama. Jei Jums reikia aštrių atliekų šalinimo talpyklės, kreipkitės į gydytoją.