

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Revestive 1,25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška vsebuje 1,25 mg teduglutida*.

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 1,25 mg teduglutida v 0,5 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 2,5 mg/ml.

*Analog glukagonu podobnega peptida-2 (GLP-2), ki ga proizvajajo celice *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek je bel, vehikel je bister in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Revestive je indicirano za zdravljenje bolnikov od 4 mesecev korigirane gestacijske starosti naprej s sindromom kratkega črevesa (SKČ). Bolniki morajo biti stabilni po obdobju prilagajanja črevesa po operaciji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki ima izkušnje z zdravljenjem SKČ.

Zdravljenja se ne sme začeti, dokler ni mogoče sklepati, da je bolnik stabilen po obdobju prilagajanja črevesa. Pred začetkom zdravljenja je treba optimizirati in stabilizirati vnos intravenskih tekočin in prehransko podporo.

Zdravnikova klinična ocena mora upoštevati posamezne cilje zdravljenja in želje bolnika. Če ne pride do splošnega izboljšanja bolnikovega stanja, je treba zdravljenje prekiniti. Pri vseh bolnikih je treba učinkovitost in varnost redno skrbno spremljati skladno s smernicami kliničnega zdravljenja.

Odmerjanje

Pediatrična populacija (≥ 4 mesece)

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem SKČ pri otrocih.

Priporočeni odmerek zdravila Revestive za otroke in mladostnike (od 4 mesecev korigirane gestacijske starosti do 17 let) je 0,05 mg/kg telesne mase enkrat na dan. Injicirani volumen na telesno maso pri uporabi vial z jakostjo 1,25 mg je naveden v preglednici 1 v nadaljevanju. Za pediatrične bolnike s telesno maso > 20 kg uporabljajte vial z jakostjo 5 mg.

Če bolnik odmerek izpusti, mora prejeti injekcijo takoj, ko je to mogoče, v istem dnevu. Priporočeno obdobje zdravljenja je 6 mesecev, po katerem je treba oceniti učinek zdravljenja. Pri otrocih, mlajših od dveh let, je treba zdravljenje oceniti po 12 tednih.

Preglednica 1

Telesna masa	Jakost 1,25 mg Volumen, ki ga je treba injicirati
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	uporabljajte vialo z jakostjo 5 mg*

*Pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo več kot 20 kg, je treba uporabiti vialo z jakostjo 5 mg. Za informacije o odmerjanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Revestive 5 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Revestive za odrasle je 0,05 mg/kg telesne mase enkrat na dan. Pri odraslih bolnikih je treba uporabiti vialo z jakostjo 5 mg. Za informacije o odmerjanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Revestive 5 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri pediatričnih bolnikih z blago ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri pediatričnih bolnikih z zmerno ali težko ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 50 ml/min) ali z ledvično boleznijo v končni fazi je treba zmanjšati dnevni odmerek za 50 % (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri pediatričnih bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter na osnovi študije, izvedene na odraslih preiskovancih z jetrno okvaro stopnje B po lestvici Child-Pugh, prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravilo Revestive ni bilo raziskano na bolnikih s težko okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija (< 4 mesece)

Trenutno ni na voljo podatkov za otroke, mlajše od 4 mesecev korigirane gestacijske starosti.

Način uporabe

Rekonstituirano raztopino je treba dati v obliki subkutane injekcije enkrat na dan, pri čemer je treba menjati mesta injiciranja in injicirati v enega od 4 kvadrantov trebuha. Če injekcija v trebuh ni izvedljiva zaradi bolečine, brazgotin ali zatrdlin tkiva, se lahko uporabi tudi stegno. Zdravila Revestive se ne sme dati intravensko ali intramuskularno.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na sledi ostankov tetraciklina.

Aktivna maligna bolezen ali sum na maligno bolezen.

Bolniki z anamnezo maligne bolezni prebavil, vključno z jetri, žolčnikom, žolčevodi in trebušno slinavko, v zadnjih petih letih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zelo priporočljivo je, da vsakokrat, ko bolniku date zdravilo Revestive, zabeležite ime in številko serije zdravila, s čimer ohranjate povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Odrasli

Kolorektalni polipi

Kolonoskopijo z odstranitvijo polipov je treba opraviti ob začetku zdravljenja z zdravilom Revestive. Prvi dve leti zdravljenja z zdravilom Revestive je priporočljiva kontrolna kolonoskopija (ali druga vrsta slikovne preiskave) enkrat na leto. Nadaljnje kolonoskopije so priporočljive v razmikih po najmanj pet let. Potrebo po povečani pogostosti preiskav je treba presoditi pri vsakem bolniku posebej glede na njegove značilnosti (npr. starost, osnovna bolezen). Glejte tudi poglavje 5.1. Če se ugotovi prisotnost polipa, je treba upoštevati veljavne smernice za spremljanje polipov. V primeru maligne bolezni se mora zdravljenje z zdravilom Revestive prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Novotvorbe prebavil, vključno z jetri, žolčnikom in žolčevodi

V študiji kancerogenosti na podganah so ugotovili pojav benignih tumorjev v tankem črevesu in ekstrahepatičnih žolčevodih. Klinične študije, ki so trajale več kot eno leto, niso potrdile teh opažanj. Če odkrijemo novotvorbe, jih je treba odstraniti. V primeru maligne bolezni se mora zdravljenje z zdravilom Revestive prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Žolčnik in žolčevodi

V kliničnih študijah so zabeležili primere holecistitisa, holangitisa in žolčnih kamnov. Če se pojavijo simptomi v zvezi z žolčnikom ali žolčevodi, je treba ponovno pretehtati potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Revestive.

Bolezni trebušne slinavke

V kliničnih študijah so poročali o neželenih dogodkih v zvezi s trebušno slinavko, na primer kronični ali akutni pankreatitis, stenoza voda trebušne slinavke, okužbo trebušne slinavke ter zvišane koncentracije amilaze in lipaze v krvi. Če pride do neželenih dogodkov v zvezi s trebušno slinavko, je treba ponovno pretehtati potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Revestive.

Spremljanje tankega črevesa, žolčnika in žolčevodov ter trebušne slinavke

Bolnike s SKČ je treba skrbno spremljati v skladu s smernicami kliničnega zdravljenja. To običajno vključuje nadzorovanje delovanja tankega črevesa, žolčnika in žolčevodov ter trebušne slinavke glede znakov in simptomov ter po potrebi izvajanje dodatnih laboratorijskih preiskav in ustreznih slikovnih preiskav.

Zapora črevesa

V kliničnih študijah so poročali o primerih zapore črevesa. Če se zapore črevesa ponavljajo, je treba ponovno pretehtati potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Revestive.

Preobremenitev s tekočino in ravnovesje elektrolitov

Da bi se izognili preobremenitvi s tekočino ali dehidraciji, je potrebna pazljiva prilagoditev parenteralne podpore pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Revestive. Ves čas zdravljenja je treba skrbno spremljati ravnovesje elektrolitov in stanje tekočin, zlasti med začetnim terapevtskim odzivom in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Revestive.

Preobremenitev s tekočino:

V kliničnih preskušanjih so opažali preobremenitev s tekočino. Neželeni dogodki preobremenitve s tekočino so se najpogosteje pojavljali prve 4 tedne zdravljenja, nato so sčasoma postajali redkejši.

Zaradi povečane absorpcije tekočin je treba bolnike z boleznimi srca in ožilja, na primer s srčnim popuščanjem ali hipertenzijo, nadzorovati glede preobremenitve s tekočinami, zlasti ob začetku zdravljenja. Bolnikom je treba svetovati, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom v primeru nenadnega povečanja telesne mase, otekanje obraza, otekanja gležnjev in/ali dispneje. Preobremenitev s tekočinami lahko preprečimo z ustreznim in pravočasnim ocenjevanjem potrebe po parenteralni prehrani. Takšne ocene je treba pogosteje opravljati v prvih mesecih zdravljenja.

V kliničnih preskušanjih so opažali kongestivno srčno popuščanje. Če pride do pomembnega poslabšanja bolezni srca in ožilja, je treba ponovno pretehtati potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Revestive.

Dehidracija:

Bolniki s SKČ so dovzetni za dehidracijo, ki lahko privede do akutne ledvične odpovedi.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Revestive, je treba parenteralno podporo zmanjševati previdno in je ne smemo nenadoma prekiniti. Tekočinsko stanje bolnika je treba oceniti po zmanjšanju parenteralne podpore in po potrebi opraviti ustrezno prilagoditev.

Sočasna zdravila

Bolnike, ki sočasno prejemajo peroralna zdravila, ki zahtevajo titracijo ali imajo ozek terapevtski indeks, je treba skrbno nadzorovati zaradi možnosti povečane absorpcije (glejte poglavje 4.5).

Posebna klinična stanja

Zdravila Revestive niso raziskovali na bolnikih s težkimi klinično nestabilnimi pridruženimi boleznimi (npr. bolezni srca in ožilja, respiratorne, ledvične, infekcijske, endokrine, jetrne bolezni ali bolezni centralnega živčevja) ali na bolnikih z malignimi boleznimi v zadnjih petih letih (glejte poglavje 4.3). Ob predpisovanju zdravila Revestive je potrebna previdnost.

Okvara jeter

Zdravila Revestive niso raziskovali na bolnikih s težko okvaro jeter. Podatki o uporabi pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter ne kažejo potrebe po omejevanju uporabe.

Prekinitev zdravljenja

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Revestive je treba skrbno spremljati zaradi tveganja za dehidracijo.

Pediatrična populacija

Glejte tudi splošne previdnostne ukrepe za odrasle v tem poglavju.

Kolorektalni polipi/novotvorbe

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Revestive je treba pri vseh otrocih in mladostnikih opraviti test okultne krvi v blatu. Če je v blatu prisotna nepojasnjena kri, je potrebna kolonoskopija/sigmoidoskopija. Poznejše testiranje na okultno kri v blatu pri otrocih in mladostnikih med prejetjem zdravila Revestive moramo opravljati enkrat na leto.

Kolonoskopijo/sigmoidoskopijo priporočajo za vse otroke in mladostnike po enem letu zdravljenja, nato enkrat na 5 let neprekinjenega zdravljenja z zdravilom Revestive in če imajo novo ali nepojasnjeno krvavitev v prebavila.

Pomožne snovi

Zdravilo Revestive vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Previdnost je potrebna pri dajanju zdravila Revestive osebam z znano preobčutljivostjo na tetracikline (glejte poglavje 4.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Študija *in vitro* je pokazala, da teduglutid ne zavira encimov za presnovo zdravil s citokromom P450. Na podlagi farmakodinamičnega učinka teduglutida obstaja možnost povečane absorpcije sočasno uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Revestive pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Revestive bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se teduglutid izloča v materino mleko. Pri podganah je po enkratni podkožni injekciji 25 mg/kg teduglutida povprečna koncentracija teduglutida v mleku znašala manj kot 3 % koncentracije v materini plazmi. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Iz previdnostnih razlogov se je v času dojenja uporabi zdravila Revestive bolje izogibati.

Plodnost

Podatkov o vplivu teduglutida na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Revestive ima blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja strojev. V kliničnih študijah so poročali o primerih sinkope (glejte poglavje 4.8). Takšni dogodki bi lahko vplivali na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželene učinke so analizirali v 2 kliničnih s placebom kontroliranih študijah teduglutida pri 109 odraslih bolnikih s SKČ, ki so bili zdravljeni z odmerki 0,05 mg/kg/dan in 0,10/mg/kg/dan do 24 tednov. Pri približno 52 % bolnikov, zdravljenih s teduglutidom, so se pojavile neželeni učinki (v primerjavi s 36 % bolnikov s placebom). Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili bolečine v trebuhu in napetost (45 %), okužbe dihal (28 %) (vključno z nazofaringitisom, gripo, okužbami zgornjih dihal in okužbami spodnjih dihal), navzea (26 %), reakcije na mestu injiciranja (26 %), glavobol (16 %) in bruhanje (14 %). Približno 38 % zdravljenih bolnikov s stomo je imelo zaplete v zvezi z gastrointestinalno stomo. Večina teh reakcij je bila blage ali zmerne stopnje.

Pri bolnikih, ki so bili do 30 mesecev vključeni v dolgoročno odprto podaljšano študijo in so prejeli odmerek 0,05 mg/kg/dan teduglutida, niso opazili nobenih novih varnostnih signalov.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Spodaj so navedeni neželeni učinki po klasifikaciji organskih sistemov MedDRA in po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vsi neželeni učinki, ki so jih ugotovili po prihodu zdravila na trg, so napisani v poševnem tisku.

Pogostnost	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Organski sistem				
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba dihal*	<i>gripi podobna bolezen</i>		
Bolezni imunskega sistema				<i>preobčutljivost</i>
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit preobremenitev s tekočino		
Psihiatrične motnje		tesnoba nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol			
Srčne bolezni		kongestivno srčno popuščanje		
Žilne bolezni			sinkopa	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj dispnea		
Bolezni prebavil	napetost trebuha bolečine v trebuhu navzea bruhanje	kolorektalni polip stenoza debelega črevesa vetrovi zapora črevesa stenoza izvodila trebušne slinavke vnetje trebušne slinavke [†] stenoza tankega črevesa	polip dvanajstnika	<i>polip želodca</i>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holecistitis akutni holecistitis		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja	periferni edemi		<i>retenca tekočine</i>
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	zapleti v zvezi z gastrointestinalno stomo			

*Vključuje naslednje prednostne izraze: nazofaringitis, gripa, okužba zgornjih dihal in okužba spodnjih dihal.
[†]Vključuje naslednje prednostne izraze: pankreatitis, *akutni pankreatitis* in kronični pankreatitis.
[‡]Vključuje naslednje prednostne izraze: hematoma na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja in krvavitev na mestu injiciranja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

Uporaba zdravila Revestive lahko potencialno sproži razvoj protiteles, kar je skladno s potencialnimi imunogenimi lastnostmi zdravil, ki vsebujejo peptide. Na podlagi združenih podatkov iz dveh preskušanj pri odraslih s SKČ (6-mesečno randomizirano preskušanje, kontrolirano s placebom, ki mu je sledilo 24-mesečno odprto preskušanje), je bil razvoj anti-teduglutidnih protiteles pri preiskovancih, ki so prejeli po 0,05 mg/kg teduglutida subkutano enkrat na dan, 3 % (2/60) po 3 mesecih, 17 % (13/77) po 6 mesecih, 24 % (16/67) po 12 mesecih, 33 % (11/33) po 24 mesecih in 48 % (14/29) po 30 mesecih. V študijah 3. faze z bolniki z SKČ, ki so prejeli teduglutid \geq 2 leti, so se pri 28 % bolnikov razvila protitelesa proti beljakovini *E. coli* (rezidualna beljakovina gostiteljske celice iz

izdelave). Tvorba protiteles ni bila povezana s klinično pomembnimi varnostnimi ugotovitvami, zmanjšano učinkovitostjo ali spremenjeno farmakokinetiko zdravila Revestive.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja so se pojavile pri 26 % bolnikov s SKČ, zdravljenih s teduglutidom, pri bolnikih v skupini s placebom pa pri 5 %. Reakcije so vključevale hematoma na mestu injiciranja, rdečino na mestu injiciranja, bolečino na mestu injiciranja, oteklino na mestu injiciranja in krvavitve na mestu injiciranja (glejte tudi poglavje 5.3). Večina reakcij je bila po izraženosti zmerna in v nobenem primeru ni povzročila prekinitve dajanja zdravila.

C-reaktivni protein

Zmerno zvišanje koncentracije C-reaktivnega proteina za približno 25 mg/l so opazili v prvih sedmih dneh zdravljenja s teduglutidom, nato se je koncentracija ob vsakodnevnih injicijah postopoma nižala. Po 24 tednih zdravljenja s teduglutidom so pri bolnikih ugotovili blago zvišano koncentracijo C-reaktivnega proteina, v povprečju za približno 1,5 mg/l. Te spremembe niso bile povezane s spremembami drugih laboratorijskih parametrov in tudi ne s kakršnimi koli zabeleženimi kliničnimi simptomi. Po dolgotrajnem zdravljenju s teduglutidom do največ 30 mesecev niso opazili nobenega klinično relevantnega povprečnega zvišanja koncentracije C-reaktivnega proteina glede na izhodiščno raven.

Pediatrična populacija

V dve dokončani klinični študiji so vključili 87 pediatričnih preiskovancev (starih od 1 do 17 let) in jih za obdobje do 6 mesecev izpostavili teduglutidu. Noben preiskovanec ni prekinil študije zaradi kakega neželenega dogodka. V celoti gledano je bil varnostni profil teduglutida (vključno z vrsto in pogostnostjo neželenih učinkov in imunogenostjo) pri otrocih in mladostnikih (starih 1-17 let) podoben kot pri odraslih.

V treh dokončanih kliničnih študijah pri pediatričnih preiskovancih (starih od 4 do < 12 mesecev s korigirano gestacijsko starostjo) je bil varnostni profil, o katerem so poročali v teh študijah, skladen z varnostnim profilom, ugotovljenim v prejšnjih pediatričnih študijah. Ugotovili niso nobenih novih težav glede varnosti.

Za pediatrično populacijo so na voljo omejeni dolgoročni podatki o varnosti. Za otroke, mlajše od 4 mesecev, podatki niso na voljo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek teduglutida, raziskan v okviru kliničnega razvoja, je znašal 86 mg/dan za 8 dni. Pri tem niso opazili nobenih nepričakovanih sistemskih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja mora bolnika skrbno nadzorovati zdravstveni delavec.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX08.

Mehanizem delovanja

Naravni človeški glukagonu podoben peptid-2 (GLP-2) je peptid, ki ga izločajo celice L v črevesu. Zanj je značilno, da poveča črevesni in portalni pretok krvi, zavira izločanje želodčne kisline ter zmanjša motiliteto črevesa. Teduglutid je analog GLP-2. V številnih predkliničnih raziskavah je bilo ugotovljeno, da teduglutid ohrani celovitost sluznice s pospeševanjem popravljanja in normalne rasti črevesa preko zvečanja višine resic in globine kript.

Farmakodinamični učinki

Teduglutid je sestavljen iz 33 aminokislin, podobno kot GLP-2, le da ima substitucijo alanina z glicinom na drugem mestu glede na N-konec. Zamenjava ene aminokislina v primerjavi z naravno prisotnim GLP-2 ima za posledico odpornost na razgradnjo z encimom dipeptidil peptidaza-IV (DPP-IV) *in vivo* in zato podaljšan razpolovni čas. Teduglutid zveča višino resic in globino kript v črevesnem epiteliju.

Zaradi ugotovitev, ki izhajajo iz predkliničnih študij (glejte poglavji 4.4 in 5.3), in zaradi predlaganega mehanizma delovanja s trofičnim učinkom na črevesno sluznico obstaja tveganje za pospeševanje novotvorb v tankem črevesu in/ali kolonu. Opravljene klinične študije niso mogle niti ovreči niti potrditi takšnega povečanega tveganja. V preskušanih so zabeležili več primerov benignih kolorektalnih polipov, vendar njihova pogostnost ni bila povečana v primerjavi z bolniki na placebo. Poleg potrebe po kolonoskopiji z odstranitvijo polipov ob začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4) je treba pri vsakem bolniku pretehtati potrebo po poostrenem nadzoru, odvisno od bolnikovih značilnosti (npr. starost in osnovna bolezen, predhodno pojavljanje polipov itd.).

Klinična učinkovitost

Pediatrična populacija

Pediatrična populacija, stara od 4 mesecev do manj kot 12 mesecev

Predstavljeni podatki o učinkovitosti izhajajo iz ene nadzorovane in ene nenadzorovane osnovne študije, ki sta trajali 28 tednov, ter dveh podaljšanih študij z do 9 cikli (24 tednov na cikel) zdravljenja s teduglutidom. Te študije so vključevale dojenčke v starosti od 4 mesecev do < 12 mesecev s korigirano gestacijsko starostjo: 10 dojenčkov (2 dojenčka v starosti od 4 do < 6 mesecev, 8 dojenčkov v starosti od 6 do < 12 mesecev) v nadzorovani študiji (5 v skupini zdravljenja s teduglutidom in 5 v skupini standardnega zdravljenja), 2 dojenčka v nenadzorovani študiji (oba zdravljeni). Iz osnovne nadzorovane študije je 6 od 10 dojenčkov zaključilo študijo in jo nadaljevalo v razširjeni študiji (5 zdravljenih in 1 nezdravljen). Iz osnovne nenadzorovane študije sta 2 dojenčka zaključila študijo in jo nadaljevala v drugi podaljšani študiji (oba zdravljeni). Dojenčki v teh študijah so bili zdravljeni s teduglutidom 0,05 mg/kg/dan. Kljub omejeni velikosti vzorca v osnovni in podaljšani študiji so opazili klinično pomembna številčna zmanjšanja potrebe po parenteralni podpori.

Nadzorovana osnovna študija

Popolna ukinitve parenteralne prehrane

Noben preiskovanec med osnovno ali razširjeno študijo ni dosegel enteralne avtonomije, tj. popolne ukinitve parenteralne prehrane brez PS (Parenteral Support – parenteralna podpora).

Zmanjšanje volumna parenteralne prehrane

V nadzorovani osnovni študiji je na podlagi podatkov iz dnevnika preiskovanca pri 3 (60,0 %) preiskovancih, ki so bili vključeni v skupino TED, in 1 (20,0 %) preiskovancu v skupini SOC ob koncu zdravljenja prišlo do vsaj 20-odstotnega zmanjšanja volumna PS glede na izhodiščno vrednost (pri 2 preiskovancih v skupini SOC podatki manjkajo). V skupini TED je bila povprečna sprememba volumna PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dan (-24,8 %). V skupini SOC je bila povprečna sprememba volumna PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dan (-16,8 %).

Zmanjšanje kalorij parenteralne prehrane

V nadzorovani osnovni študiji je bila na podlagi podatkov iz dnevnika preiskovanca povprečna odstotna sprememba vnosa kalorij PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $-27,0 \pm 29,47$ % za preiskovance v skupini TED in $-13,7 \pm 21,87$ % v skupini SOC.

Skrajšanje infuzijskega časa

V nadzorovani osnovni študiji je bila na podlagi dnevnika v skupini TED ob koncu zdravljenja sprememba infuzijskega časa PS glede na izhodiščno vrednost $-3,1 \pm 3,31$ ure/dan ($-28,9$ %) in $-1,9 \pm 2,01$ dneva/teden ($-28,5$ %). V skupini SOC je bila sprememba infuzijskega časa PS v dnevniku ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $-0,3 \pm 0,63$ ure/dan ($-1,9$ %), pri dnevih na teden pa ni bilo opaziti sprememb infuzijskega časa PS.

Nenadzorovana osnovna študija

Popolna ukinitve parenteralne prehrane

Noben preiskovan dojenček ni dosegel popolne ukinitve parenteralne prehrane.

Zmanjšanje volumna parenteralne prehrane

Od dveh dojenčkov, ki sta bila vključena v študijo in jo zaključila, so pri enem dojenčku med zdravljenjem s teduglutidom zabeležili ≥ 20 -odstotno zmanjšanje volumna PS. Povprečna sprememba volumna PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost je bila $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dan ($-26,7$ %).

Zmanjšanje kalorij parenteralne prehrane

Pri dojenčkih je bila povprečna sprememba vnosa kalorij PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dan ($-25,7$ %).

Skrajšanje infuzijskega časa

Pri dveh dojenčkih med študijo ni prišlo do sprememb števila ur uporabe PS na dan.

Pediatrična populacija od 1 do 17 let

Predstavljeni podatki o učinkovitosti so pridobljeni iz dveh nadzorovanih študij pri pediatričnih bolnikih, v trajanju do 24 tednov. V teh študijah je bil vključen 101 bolnik v naslednjih starostnih skupinah: 5 bolnikov od 1 do 2 leti, 56 bolnikov od 2 do < 6 let, 32 bolnikov od 6 do < 12 let, 7 bolnikov od 12 do < 17 let in 1 bolnik od 17 do < 18 let. Kljub omejeni velikosti vzorca, ki ni omogočala pomembnih statističnih primerjav, so v vseh starostnih skupinah opazili klinično pomembna številčna zmanjšanja v potrebi po parenteralni podpori.

Teduglutid so proučevali v 12-tedenski odprti klinični študiji pri 42 pediatričnih preiskovancih s SKČ, starih od 1 do 14 let, ki so bili odvisni od parenteralne prehrane. Cilji študije so bili oceniti varnost, prenašanje in učinkovitost teduglutida v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Dvanajst tednov so raziskovali tri (3) odmerke teduglutida, $0,0125$ mg/kg/dan ($n=8$), $0,025$ mg/kg/dan ($n=14$) in $0,05$ mg/kg/dan ($n=15$). Pet (5) preiskovancev so vključili v kohorto s standardnim zdravljenjem.

Popolna ukinitve parenteralne prehrane

Trem preiskovancem (3/15, 20 %) na priporočenem odmerku teduglutida so do 12. tedna popolnoma ukinili parenteralno prehrano. Po štiritedenskem obdobju spiranja sta dva od teh bolnikov spet začela s parenteralno prehransko podporo.

Zmanjšanje volumna parenteralne prehrane

Srednja sprememba volumna parenteralne prehrane od izhodišča v 12. tednu v populaciji ITT (*Intention to treat* – populacija z namenom zdravljenja) na podlagi podatkov o parenteralni prehrani, ki jo je predpisal zdravnik, je bila $-2,57 (\pm 3,56)$ l/teden, kar je bilo 39,11-odstotno ($\pm 40,79$) povprečno zmanjšanje, v primerjavi z $0,43 (\pm 0,75)$ l/teden, kar je bilo 7,38-odstotno ($\pm 12,76$) zvečanje, v kohorti s standardnim zdravljenjem. V 16. tednu (4 tedne po koncu zdravljenja) so bila zmanjšanja volumna parenteralne prehrane še vedno očitna, vendar manjša od tistih v 12. tednu, ko so bili preiskovanci še

vedno na teduglutidu (srednje zmanjšanje -31,80 % ($\pm 39,26$), v primerjavi s 3,92 % ($\pm 16,62$) zvečanjem v skupini s standardnim zdravljenjem).

Zmanjšanje kalorij parenteralne prehrane

V 12. tednu je bila srednja sprememba od izhodišča porabe kalorij parenteralne prehrane v populaciji ITT na podlagi podatkov o parenteralni prehrani, ki jo je predpisal zdravnik, -35,11 % ($\pm 53,04$).

Ustrezna sprememba v kohorti s standardnim zdravljenjem je bila 4,31 % ($\pm 5,36$). V 16. tednu se je poraba kalorij parenteralne prehrane še naprej zmanjševala s srednjimi spremembami v odstotkih od izhodišča -39,15 % ($\pm 39,08$), v primerjavi z -0,87 % ($\pm 9,25$) za kohorto s standardnim zdravljenjem.

Zvečanja volumna enteralne prehrane in enteralnih kalorij

Na podlagi podatkov o predpisovanju je bila srednja sprememba enteralnega volumna v odstotkih od izhodišča v 12. tednu v populaciji ITT 25,82 % ($\pm 41,59$), v primerjavi s 53,65 % ($\pm 57,01$) v kohorti s standardnim zdravljenjem. Ustrezno zvečanje enteralnih kalorij je bilo 58,80 % ($\pm 64,20$), v primerjavi s 57,02 % ($\pm 55,25$) v kohorti s standardnim zdravljenjem.

Skrajšanje infuzijskega časa

Srednje zmanjšanje števila dni/tednov na parenteralni prehrani od izhodišča v 12. tednu v populaciji ITT na podlagi podatkov o parenteralni prehrani, ki jo je predpisal zdravnik, je bilo -1,36 ($\pm 2,37$) dni/teden, kar je ustrezalo odstotnemu zmanjšanju -24,49 % ($\pm 42,46$). V kohorti s standardnim zdravljenjem ni bilo sprememb od izhodišča. Štirje preiskovanci (26,7 %) na priporočenem odmerku teduglutida so dosegli vsaj tridnevno zmanjšanje potreb po parenteralni prehrani.

V 12. tednu so preiskovanci na podlagi dnevniških podatkov kazali povprečno zmanjšanje v odstotkih za 35,55 % ($\pm 35,23$) ur na dan v primerjavi z izhodiščem, kar je ustrezalo zmanjšanju uporabe parenteralne prehrane za -4,18 ($\pm 4,08$) ur/dan, medtem ko so preiskovanci v kohorti s standardnim zdravljenjem kazali minimalno spremembo tega parametra v isti časovni točki.

Dodatno 24-tedensko randomizirano, dvojno slepo multicentrično študijo so opravili pri 59 pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 17 let, ki so bili odvisni od parenteralne podpore. Cilj je bil ovrednotiti varnost/prenašanje, farmakokinetiko in učinkovitost teduglutida. Proučili so dva odmerka teduglutida: 0,025 mg/kg/dan (n=24) in 0,05 mg/kg/dan (n=26); 9 bolnikov so vključili v skupino s standardnim zdravljenjem (standard of care - SOC). Randomizacijo so v vseh odmernih skupinah stratificirali po starosti. Rezultati v nadaljevanju ustrezajo populaciji ITT pri priporočenem odmerku 0,05 mg/kg/dan.

Popolna ukinitvev parenteralne prehrane

Trije (3) pediatrični bolniki v skupini z 0,05 mg/kg so do 24. tedna dosegli dodatni cilj študije, avtonomnost na enteralni prehrani.

Zmanjšanje volumna parenteralne prehrane

Na podlagi podatkov v dnevnikih bolnikov je 18 (69,2 %) bolnikov v skupini z odmerkom 0,05 mg/kg/dan doseglo glavni cilj, ki je bil ≥ 20 -odstotno zmanjšanje volumna parenteralne/intravenske (PN/IV) prehrane ob koncu zdravljenja v primerjavi z izhodiščem; v skupini s SOC je dosegel ta cilj 1 (11,1 %) bolnik.

Povprečna sprememba volumna parenteralne prehrane od izhodišča do 24. tedna na podlagi podatkov v dnevnikih bolnikov je bila -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/dan, kar ustreza -41,57 % ($\pm 28,90$); povprečna sprememba v skupini s SOC je bila -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/dan (kar ustreza -10,21 % [$\pm 13,59$]).

Skrajšanje infuzijskega časa

V 24. tednu se je infuzijski čas skrajšal za -3,03 ($\pm 3,84$) ure/dan v skupini z odmerkom 0,05 mg/kg/dan, kar ustreza odstotni spremembi -26,09 % ($\pm 36,14$). Sprememba od izhodišča v kohorti s SOC je bila -0,21 ($\pm 0,69$) ure/dan (-1,75 % [$\pm 5,89$]).

Povprečno zmanjšanje števila dni/teden na parenteralni prehrani od izhodišča do 24. tedna na podlagi podatkov v dnevnikih bolnikov je bilo -1,34 ($\pm 2,24$) dni/teden, kar ustreza odstotnemu zmanjšanju -21,33 % ($\pm 34,09$). V skupini s SOC se število dni z infuzijami PN/IV na teden ni zmanjšalo.

Odrasli

Teduglutid so preučevali pri 17 bolnikih s SKČ, ki so bili razporejeni v pet skupin zdravljenja z uporabo odmerkov po 0,03, 0,10 ali 0,15 mg/kg teduglutida enkrat na dan ali 0,05 ali 0,075 mg/kg dvakrat na dan v 21 dni trajajoči odprti multicentrični študiji različnih odmerkov. Zdravljenje je povzročilo povečano absorpcijo tekočine iz prebavil za približno 750–1.000 ml/dan z izboljšanjem absorpcije makrohranil in elektrolitov, zmanjšalo se je izločanje stomalne ali fekalne tekočine ter makrohranil, močnejše so se izrazile ključne strukturne in funkcionalne prilagoditve črevesne sluznice. Strukturne prilagoditve so bile prehodne narave in so se vrstile na izhodiščno raven v treh tednih po ukinitvi zdravljenja.

V ključni dvojno-slepi, s placebom kontrolirani študiji 3. faze pri bolnikih s SKČ, ki so potrebovali parenteralno prehrano, je bilo 43 bolnikov randomiziranih v skupino z 0,05 mg/kg/dan teduglutida, in 43 bolnikov v skupino s placebom za čas zdravljenja do 24 tednov.

Delež preiskovancev, zdravljenih s teduglutidom, ki so dosegli od 20 % do 100 % zmanjšanje parenteralne prehrane po 20 in 24 tednih, je bil statistično pomembno različen od placeba (27 od 43 preiskovancev, 62,8 %, v primerjavi s 13 od 43 preiskovancev, 30,2 %; $p = 0,002$). Zdravljenje s teduglutidom je imelo po 24 tednih za posledico zmanjšanje potrebe po parenteralni prehrani za 4,4 l/teden (glede na izhodiščno vrednost 12,9 litrov pred zdravljenjem) v primerjavi z 2,3 l/teden (glede na izhodiščno vrednost 13,2 litrov pred zdravljenjem) za placebo skupino. Enaindvajset (21) bolnikov, zdravljenih s teduglutidom (48,8 %), je doseglo skrajšanje prejemanja parenteralne prehrane za vsaj en dan v primerjavi z 9 bolniki na placebo (20,9 %) ($p = 0,008$).

Sedemindeset odstotkov (97 %) bolnikov (37 od 39 bolnikov, zdravljenih s teduglutidom), ki so zaključili s placebom kontrolirano študijo, je vstopilo v dolgoročno podaljšano študijo, v kateri so vsi bolniki prejeli 0,05 mg/kg zdravila Revestive dnevno do 2 dodatni leti. V tej podaljšani študiji je sodelovalo skupno 88 bolnikov, od tega še 39 predhodno zdravljenih s placebom in 12 vključenih v predhodno študijo brez randomizacije, 65 od 88 bolnikov pa je zaključilo podaljšano študijo. V vseh skupinah bolnikov, ki so prejeli teduglutid, se je do 2,5 let dolgo kazal večji odziv na zdravljenje v smislu znižanja volumna parenteralne prehrane, povečanja števila dni na teden brez parenteralne prehrane in prenehanja parenteralne prehrane.

Trideset (30) od 43 bolnikov, ki so bili zdravljeni s teduglutidom iz ključne študije, ki so bili vključeni v podaljšano študijo, je zaključilo skupno 30 mesecev zdravljenja. Od teh jih je 28 (93 %) doseglo 20- ali več-odstotno znižanje parenteralne prehranske podpore. Pri 21 bolnikih od 22 (96 %) odzivnih bolnikov v ključni študiji, ki so zaključili podaljšano študijo, je bil ohranjen odziv na teduglutid po dodatnih dveh letih neprekinjenega zdravljenja.

Povprečno zmanjšanje parenteralne prehrane ($n = 30$) je bilo 7,55 l/teden (65,6-odstotno zmanjšanje glede na izhodiščno raven). Pri desetih (10) preiskovancih je bila parenteralna prehrana med 30-mesečnim zdravljenjem s teduglutidom ukinjena. Preiskovanci so teduglutid prejeli še naprej, tudi če pri njih parenteralna prehrana ni bila več potrebna. Teh 10 preiskovancev je parenteralno prehransko podporo potrebovalo od 1,2 do 15,5 let, pred zdravljenjem s teduglutidom so potrebovali parenteralno prehransko podporo med 3,5 l/teden in 13,4 l/teden. Po koncu študije je 21 (70 %) bolnikov od 30 bolnikov, ki je zaključilo študijo, doseglo skrajšanje prejemanja parenteralne prehranske podpore za 1 dan na teden, 18 (60 %) za 2 dni na teden in 18 (60 %) za 3 dni na teden.

Od 39 preiskovancev, ki so prejeli placebo, jih je 29 zaključilo 24-mesečno zdravljenje s teduglutidom. Povprečno znižanje parenteralne prehrane je bilo 3,11 l/teden (dodatno 28,3-odstotno zmanjšanje). Šestnajst (16, 55,2 %) od 29 preiskovancev, ki je zaključilo študijo, je doseglo 20- ali večodstotno znižanje parenteralne prehrane. Ob koncu študije je 14 (48,3 %) bolnikov doseglo skrajšanje prejemanja parenteralne prehranske podpore za 1 dan na teden, 7 (24,1 %) za 2 dni na teden

in 5 (17,2 %) za 3 dni na teden. Pri dveh (2) preiskovancih je bila parenteralna prehranska podpora med zdravljenjem s teduglutidom ukinjena.

Od 12 preiskovancev, ki v ključni študiji niso bili randomizirani, jih je 6 zaključilo 24-mesečno zdravljenje s teduglutidom. Povprečno znižanje parenteralne prehrane je bilo 4,01 l/teden (39,4-odstotno zmanjšanje glede na izhodiščno raven – začetek podaljšane študije), 4 od 6 preiskovancev (66,7 %), ki so zaključili študijo, so dosegli 20- ali večodstotno znižanje parenteralne prehrane. Po koncu študije so 3 (50 %) bolniki dosegli skrajšanje prejemanja parenteralne prehrane za 1 dan na teden, 2 (33 %) za 2 dni na teden in 2 (33 %) za 3 dni na teden. Pri enem preiskovancu je bila parenteralna prehranska podpora med zdravljenjem s teduglutidom ukinjena.

V drugi dvojno slepi, s placebo kontrolirani študiji 3. faze pri bolnikih s SKČ, ki so potrebovali parenteralno prehrano, so bolniki prejeli odmerek teduglutida 0,05 mg/kg/dan (n=35), odmerek teduglutida 0,10 mg/kg/dan (n=32) ali placebo (n=16) do 24 tednov.

Analiza osnovne učinkovitosti rezultatov študije ni pokazala statistično pomembnih razlik med skupino s teduglutidom 0,10 mg/kg/dan in placebo skupino, medtem ko je bil delež preiskovancev s priporočenim odmerkom teduglutida 0,05 mg/kg/dan, ki so dosegli vsaj 20 % zmanjšanje potrebe po parenteralni prehrani, po 20 in 24 tednih statistično pomembno različen od placeba (46 % v primerjavi s 6,3 %; $p < 0,01$). Zdravljenje s teduglutidom je imelo po 24 tednih za posledico zmanjšanje potrebe po parenteralni prehrani za 2,5 l/teden (glede na izhodiščno vrednost 9,6 litrov pred zdravljenjem) v primerjavi z 0,9 l/teden (glede na izhodiščno vrednost 10,7 litrov pred zdravljenjem) za placebo skupino.

Zdravljenje s teduglutidom je povzročilo povečanje absorpcijskega epitelija s pomembnim zvečanjem višine resic v tankem črevesu.

Petinšestdeset (65) bolnikov se je vključilo v spremljevalno študijo SKČ, ki je obsegala do 28 dodatnih tednov zdravljenja. Bolniki na teduglutidu so tudi v podaljšani fazi prejeli svoj prejšnji odmerek, medtem ko so bili bolniki s placebo randomizirani v dve skupini z aktivnim zdravljenjem, bodisi po 0,05 ali po 0,10 mg/kg/dan.

Od bolnikov, ki so dosegli vsaj 20 % zmanjšanje parenteralne prehrane po 20 in 24 tednih začetne študije, jih je 75 % vzdrževalo takšen odziv ob neprekinjenem zdravljenju s teduglutidom do 1 leto.

Povprečno zmanjšanje tedenskega volumna parenteralne prehrane je znašalo 4,9 l/teden (52 % zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost) po enem letu neprekinjenega zdravljenja s teduglutidom.

Dvema (2) bolnikoma na priporočenem odmerku teduglutida je bilo mogoče ukiniti parenteralno prehrano po 24 tednih. V okviru spremljevalne študije so parenteralno prehrano ukinili še enemu dodatnemu bolniku.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Revestive za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju SKČ (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Teduglutid se je hitro absorbiral iz podkožnih vbodnih mest in najvišje plazemske vrednosti so bile dosežene približno 3-5 ur po dajanju odmerka pri vseh velikostih odmerkov. Absolutna biološka razpoložljivost podkožnega teduglutida je visoka (88 %). Ob ponovljenem vnosu v podkožje niso zabeležili akumulacije teduglutida.

Porazdelitev

Po subkutani uporabi ima teduglutid pri bolnikih s SKČ navidezni volumen porazdelitve 26 litrov.

Biotransformacija

Presnova teduglutida ni popolnoma poznana. Ker je teduglutid peptid, verjetno sledi osnovnim mehanizmom presnove peptidov.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja teduglutida je približno 2 uri. Po intravenski uporabi teduglutida je plazemski očistek znašal približno 127 ml/hr/kg, kar ustreza hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Izločanje skozi ledvice je bilo potrjeno v študiji, kjer so preučevali farmakokinetiko pri preiskovancih z okvaro ledvic. Ob ponovljenih vnosih v podkožje niso zabeležili akumulacije teduglutida.

Linearnost odmerka

Hitrost in stopnja absorpcije teduglutida sta sorazmerni z velikostjo odmerka pri enkratnem odmerku in pri ponovljenih subkutanih odmerkih do 20 mg.

Farmakokinetika v subpopulacijah

Pediatrična populacija

Po subkutanem dajanju so s populacijskim farmakokinetičnim moduliranjem na podlagi farmakokinetičnih vzorcev, odvzetih pri populaciji z dnevnim odmerkom 0,05 mg/kg subkutano, po starostnih skupinah (od 4 mesecev korigirane gestacijske starosti do 17 let), dokazali podobno C_{max} teduglutida, gonilne sile odzivov učinkovitosti. Ugotovili pa so manjšo izpostavljenost (AUC) in krajši razpolovni čas pri pediatričnih bolnikih, starih 4 mesece do 17 let, v primerjavi z odraslimi. Farmakokinetični profil teduglutida v tej pediatrični populaciji, ocenjen z očistkom in volumnom porazdelitve, se je razlikoval od tistega, ki so ga ugotovili pri odraslih po popravku za telesne mase. Natančneje povedano se očistek zmanjšuje z naraščajočo starostjo od starosti 4 mesecev do odraslih. Podatki za pediatrične bolnike z zmerno do težko okvaro ledvic in boleznijo ledvic v končnem stadiju (ESRD-*end stage renal disease*) niso na voljo.

Spol

V kliničnih študijah niso opazili klinično pomembnih razlik med spoloma.

Starostniki

V študiji 1. faze niso ugotovili nobene razlike v farmakokinetiki teduglutida med zdravimi preiskovanci do 65 let starosti v primerjavi s starejšimi od 65 let. Izkušenj pri preiskovancih, starih 75 let ali več je malo.

Okvara jeter

V študiji 1. faze so preučevali učinek okvare jeter na farmakokinetiko teduglutida po subkutani uporabi 20 mg teduglutida. Največja izpostavljenost in skupen obseg izpostavljenosti teduglutidu po enkratnem subkutanem odmerku 20 mg sta bila pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter nižja (10 %-15 %) v primerjavi s primerljivimi zdravimi kontrolnimi preiskovanci.

Okvara ledvic

V študiji 1. faze so preučevali učinek okvare ledvic na farmakokinetiko teduglutida po subkutani uporabi 10 mg teduglutida. Ob naraščajoči stopnji ledvične okvare do vključno končne faze ledvične bolezni sta se primarna parametra farmakokinetike teduglutida povečala za količnik 2,6 (AUC_{inf}) in 2,1 (C_{max}) v primerjavi z zdravimi preiskovanci.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V subkroničnih in kroničnih toksikoloških študijah so opazili hiperplazijo žolčnika, jetrnih žolčevodov in voda trebušne slinavke. Ta opažanja so bila potencialno povezana s pričakovano želeno farmakologijo teduglutida in so bila po kronični uporabi do različne stopnje reverzibilna v obdobju okrevanja 8-13 tednov.

Reakcije na mestu injiciranja

V predkliničnih študijah so ugotovili primere hudega granulomatoznega vnetja v povezavi z mestom injiciranja.

Kancerogenost/ mutagenost

Teduglutid je bil negativen pri testiranju s standardnim naborom testov za genotoksičnost.

V študiji kancerogenosti na podganah so v zvezi z zdravljenjem opazili benigne novotvorbe, vključno s tumorji epitelija žolčevodov pri samcih, izpostavljenih približno 32- in 155-krat višjim plazemskim koncentracijam teduglutida v primerjavi z bolniki na priporočenem dnevnem odmerku (pojavnost 1 od 44 in 4 od 48). Adenome sluznice jejunuma so opazili pri 1 od 50 samcev in pri 5 od 50 samcev, ki so bili izpostavljeni približno 10- in 155-krat višjim plazemskim koncentracijam teduglutida v primerjavi z bolniki na priporočenem dnevnem odmerku. Poleg tega so opazili adenokarcinom jejunuma pri podganjem samcu, ki je prejemal najnižji testirani odmerek (približno 10-kratni varnostni količnik izpostavljenosti glede na razmerje živalska/človeška plazma).

Reproduktivna in razvojna toksičnost

Študije reproduktivne in razvojne toksičnosti teduglutida so bile opravljene na podganah in kuncih s subkutanimi odmerki po 0, 2, 10 in 50 mg/kg/dan. Teduglutid ni bil povezan z učinki na reproduktivno sposobnost, z učinki na parametre *in utero* ali na razvojne parametre, izmerjene v študijah zaradi preučevanja plodnosti, embrionalnega-fetalnega razvoja ter razvoja pred in po rojstvu. Farmakokinetični podatki so pokazali, da je bila izpostavljenost teduglutidu pri kunčjih zarodkih in podganjih dojenih mladičih zelo majhna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

L-histidin
manitol
natrijev fosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

4 leta.

Rekonstituirano zdravilo

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri do 25 °C.

Če metoda rekonstitucije ne izključuje tveganja kontaminacije z mikrobi, je treba z mikrobiološkega stališča zdravilo uporabiti takoj.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja med uporabo in razmere shranjevanja odgovoren uporabnik. Trajanje shranjevanja naj normalno ne bi presegalo 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bilo zdravilo rekonstituirano v kontroliranih in validiranih aseptičnih razmerah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek

3-mililitrska viala (steklena) z gumijastim zamaškom (bromobutil), ki vsebuje 1,25 mg teduglutida.

Vehikel

Napolnjena injekcijska brizga (steklo) z bati (bromobutil), ki vsebuje 0,5 ml vehikla.

Velikost pakiranja 28 vial praška z 28 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Določitev števila vial, potrebnih za aplikacijo enega odmerka, mora temeljiti na telesni masi posameznega bolnika in na priporočenem odmerku 0,05 mg/kg/dan. Zdravnik mora ob vsakem obisku stehati bolnika, določiti dnevni odmerek, ki ga bo uporabljal do naslednjega obiska, in o tem seznaniti bolnika.

Preglednica z injiciranimi volumni na podlagi priporočenega odmerka na telesno maso za pediatrične bolnike je navedena v poglavju 4.2.

Napolnjeno injekcijsko brizgo sestavite z rekonstitucijsko iglo.

Nato raztopite prašek v viali tako, da mu dodate celotno količino vehikla iz napolnjene injekcijske brizge.

Viale ne smete stresati, lahko pa jo zavrtite med dlanmi in jo enkrat nežno obrnete navzdol. Ko v viali nastane bistra brezbarvna raztopina, povlecite raztopino v 1 ml injekcijsko brizgo (ali 0,5 ml ali manjšo injekcijsko brizgo za pediatrično uporabo) z merilno lestvico v razmikih po 0,02 ml ali manj (ni vključena v pakiranju).

Če sta potrebni dve viali, ponovite postopek z drugo vialo in dodatno raztopino povlecite v injekcijsko brizgo, ki že vsebuje raztopino iz prve viale. Iztisnite in zavrzite volumen, ki presega predpisani odmerek v ml.

Raztopino injicirajte subkutano v očiščen predel trebuha ali, če to ni mogoče, v stegno (glejte poglavje 4.2 Način uporabe) s pomočjo tanke igle za injiciranje v podkožje, primerne za pediatrično uporabo.

Podrobna navodila za pripravo in injiciranje zdravila Revestive najdete v Navodilu za uporabo.

Raztopine ne smete uporabiti, če je motna ali če vsebuje delce.

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Vse igle in injekcijske brizge je treba zavreči v vsebnik za ostre predmete.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/787/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. avgust 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Revestive 5 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška vsebuje 5 mg teduglutida*.

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 5 mg teduglutida v 0,5 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 10 mg/ml.

*Analog glukagonu podobnega peptida-2 (GLP-2), ki ga proizvajajo celice *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek je bel, vehikel je bister in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Revestive je indicirano za zdravljenje bolnikov od 4 mesecev korigirane gestacijske starosti naprej s sindromom kratkega črevesa (SKČ). Bolniki morajo biti stabilni po obdobje prilagajanja črevesa po operaciji mora biti končano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki ima izkušnje z zdravljenjem SKČ.

Zdravljenja se ne sme začeti, dokler ni mogoče sklepati, da je bolnik stabilen po obdobju prilagajanja črevesa. Pred začetkom zdravljenja je treba optimizirati in stabilizirati vnos intravenskih tekočin in prehransko podporo.

Zdravnikova klinična ocena mora upoštevati posamezne cilje zdravljenja in želje bolnika. Če ne pride do splošnega izboljšanja bolnikovega stanja, je treba zdravljenje prekiniti. Pri vseh bolnikih je treba učinkovitost in varnost redno skrbno spremljati skladno s smernicami kliničnega zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočen odmerek zdravila Revestive je 0,05 mg/kg telesne mase enkrat na dan. Injicirani volumen na telesno maso je naveden v preglednici 1 v nadaljevanju. Zaradi heterogenosti populacije s SKČ je pri nekaterih bolnikih potrebna skrbno nadzorovana titracija z zniževanjem dnevnega odmerka, da se izboljša prenašanje zdravila. Če bolnik odmerek izpusti, mora prejeti injekcijo takoj, ko je to mogoče, v istem dnevu.

Po šestih mesecih je treba oceniti učinek zdravljenja. Omejeni podatki iz kliničnih študij so pokazali, da nekateri bolniki potrebujejo dalj časa, da se odzovejo na zdravljenje (tj. tisti, ki imajo še ohranjen kolon ali distalni/terminalni ileum); če se po 12 mesecih v celoti gledano ne pokaže nikakršen napredek, je treba pretehtati, ali je potrebno nadaljevanje zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih je bila prekinjena parenteralna prehrana, je priporočljivo nadaljnje zdravljenje.

Preglednica 1

Telesna masa	Jakost 5 mg Volumen, ki ga je treba injicirati
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Pediatrična populacija (≥ 1 leto)

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem SKČ pri otrocih.

Priporočeni odmerek zdravila Revestive za otroke in mladostnike (stare od 1 do 17 let) je enak kot za odrasle (0,05 mg/kg telesne mase enkrat na dan). Injicirani volumen na telesno maso pri uporabi vial z jakostjo 5 mg je naveden v preglednici 2 v nadaljevanju. Za uporabo pri otrocih (bolniki s telesno maso < 20 kg) so na voljo tudi vial z jakostjo 1,25 mg.

Če bolnik odmerek izpusti, mora prejeti injekcijo takoj, ko je to mogoče, v istem dnevu. Priporočajo obdobje zdravljenja je 6 mesecev, po katerem je treba oceniti učinek zdravljenja. Pri otrocih, mlajših od dveh let, je treba zdravljenje oceniti po 12 tednih. Za pediatrične bolnike po 6 mesecih podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 2

Telesna masa	Jakost 5 mg Volumen, ki ga je treba injicirati
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml

Telesna masa	Jakost 5 mg Volumen, ki ga je treba injicirati
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥ 50 kg	Glejte preglednico 1 v poglavju "Odrasli".

Pediatrična populacija (stara od 4 mesecev do manj kot 12 mesecev)

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 mesecev do manj kot 12 mesecev, je treba uporabiti vialo zdravila Revestive z jakostjo 1,25 mg. Za informacije o odmerjanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Revestive 1,25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Posebne populacije

Starostniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z blago ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z zmerno ali težko ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 50 ml/min) ali z ledvično boleznijo v končni fazi je treba zmanjšati dnevni odmerek za 50 % (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter na osnovi študije, izvedene na preiskovancih z jetrno okvaro stopnje B po lestvici Child-Pugh, prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravilo Revestive ni bilo raziskano na bolnikih s težko okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija (< 4 mesece)

Trenutno ni na voljo podatkov za otroke, mlajše od 4 mesecev korigirane gestacijske starosti.

Način uporabe

Rekonstituirano raztopino je treba dati v obliki subkutane injekcije enkrat na dan, pri čemer je treba menjati mesta injiciranja in injicirati v enega od 4 kvadrantov trebuha. Če injekcija v trebuh ni izvedljiva zaradi bolečine, brazgotin ali zatrdlin tkiva, se lahko uporabi tudi stegno. Zdravila Revestive se ne sme dati intravensko ali intramuskularno.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na sledi ostankov tetraciklina.

Aktivna maligna bolezen ali sum na maligno bolezen.

Bolniki z anamnezo maligne bolezni prebavil, vključno z jetri, žolčnikom, žolčevodi in trebušno slinavko, v zadnjih petih letih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zelo priporočljivo je, da vsakokrat, ko bolniku daste zdravilo Revestive, zabeležite ime in številko serije zdravila, s čimer ohranjate povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

Odrasli

Kolorektalni polipi

Kolonoskopijo z odstranitvijo polipov je treba opraviti ob začetku zdravljenja z zdravilom Revestive. Prvi dve leti zdravljenja z zdravilom Revestive je priporočljiva kontrolna kolonoskopija (ali druga vrsta slikovne preiskave) enkrat na leto. Nadaljnje kolonoskopije so priporočljive v razmikih po najmanj pet let. Potrebo po povečani pogostnosti preiskav je treba presoditi pri vsakem bolniku posebej glede na njegove značilnosti (npr. starost, osnovna bolezen). Glejte tudi poglavje 5.1. Če se ugotovi prisotnost polipa, je treba upoštevati veljavne smernice za spremljanje polipov. V primeru maligne bolezni se mora zdravljenje z zdravilom Revestive prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Novotvorbe prebavil, vključno z jetri, žolčnikom in žolčevodi

V študiji kancerogenosti na podganah so ugotovili pojav benignih tumorjev v tankem črevesu in ekstrahepatičnih žolčevodih. Klinične študije, ki so trajale več kot eno leto, niso potrdile teh opažanj. Če odkrijemo novotvorbe, jih je treba odstraniti. V primeru maligne bolezni se mora zdravljenje z zdravilom Revestive prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Žolčnik in žolčevodi

V kliničnih študijah so zabeležili primere holecistitisa, holangitisa in žolčnih kamnov. Če se pojavijo simptomi v zvezi z žolčnikom ali žolčevodi, je treba ponovno pretehtati potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Revestive.

Bolezni trebušne slinavke

V kliničnih študijah so poročali o neželenih dogodkih v zvezi s trebušno slinavko, na primer kronični ali akutni pankreatitis, stenoza voda trebušne slinavke, okužbo trebušne slinavke ter zvišane koncentracije amilaze in lipaze v krvi. Če pride do neželenih dogodkov v zvezi s trebušno slinavko, je treba ponovno pretehtati potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Revestive.

Spremljanje tankega črevesa, žolčnika in žolčevodov ter trebušne slinavke

Bolnike s SKČ je treba skrbno spremljati v skladu s smernicami kliničnega zdravljenja. To običajno vključuje nadzorovanje delovanja tankega črevesa, žolčnika in žolčevodov ter trebušne slinavke glede znakov in simptomov ter po potrebi izvajanje dodatnih laboratorijskih preiskav in ustreznih slikovnih preiskav.

Zapora črevesa

V kliničnih študijah so poročali o primerih zapore črevesa. Če se zapore črevesa ponavljajo, je treba ponovno pretehtati potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Revestive.

Preobremenitev s tekočino in ravnovesje elektrolitov

Da bi se izognili preobremenitvi s tekočino ali dehidraciji, je potrebna pazljiva prilagoditev parenteralne podpore pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Revestive. Ves čas zdravljenja je treba skrbno spremljati ravnovesje elektrolitov in stanje tekočin, zlasti med začetnim terapevtskim odzivom in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Revestive.

Preobremenitev s tekočino:

V kliničnih preskušanjih so opažali preobremenitev s tekočino. Neželeni dogodki preobremenitve s tekočino so se najpogosteje pojavljali prve 4 tedne zdravljenja, nato so sčasoma postajali redkejši.

Zaradi povečane absorpcije tekočin je treba bolnike z boleznimi srca in ožilja, na primer s srčnim popuščanjem ali hipertenzijo, nadzorovati glede preobremenitve s tekočinami, zlasti ob začetku zdravljenja. Bolnikom je treba svetovati, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom v primeru nenadnega povečanja telesne mase, otekanje obraza, otekanja gležnjev in/ali dispneje. Preobremenitev s tekočinami lahko preprečimo z ustreznim in pravočasnim ocenjevanjem potrebe po parenteralni prehrani. Takšne ocene je treba pogosteje opravljati v prvih mesecih zdravljenja.

V kliničnih preskušanjih so opazili kongestivno srčno popuščanje. Če pride do pomembnega poslabšanja bolezni srca in ožilja, je treba ponovno pretehtati potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Revestive.

Dehidracija:

Bolniki s SKČ so dovzetni za dehidracijo, ki lahko privede do akutne ledvične odpovedi.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Revestive, je treba parenteralno podporo zmanjševati previdno in je ne smemo nenadoma prekiniti. Tekočinsko stanje bolnika je treba oceniti po zmanjšanju parenteralne podpore in po potrebi opraviti ustrezno prilagoditev.

Sočasna zdravila

Bolnike, ki sočasno prejemajo peroralna zdravila, ki zahtevajo titracijo ali imajo ozek terapevtski indeks, je treba skrbno nadzorovati zaradi možnosti povečane absorpcije (glejte poglavje 4.5).

Posebna klinična stanja

Zdravila Revestive niso raziskovali na bolnikih s težkimi klinično nestabilnimi pridruženimi boleznimi (npr. bolezni srca in ožilja, respiratorne, ledvične, infekcijske, endokrine, jetrne bolezni ali bolezni centralnega živčevja) ali na bolnikih z malignimi boleznimi v zadnjih petih letih (glejte poglavje 4.3). Ob predpisovanju zdravila Revestive je potrebna previdnost.

Okvara jeter

Zdravila Revestive niso raziskovali na bolnikih s težko okvaro jeter. Podatki o uporabi pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter ne kažejo potrebe po omejevanju uporabe.

Prekinitev zdravljenja

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Revestive je treba skrbno spremljati zaradi tveganja za dehidracijo.

Pediatrična populacija

Glejte tudi splošne previdnostne ukrepe za odrasle v tem poglavju.

Kolorektalni polipi/novotvorbe

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Revestive je treba pri vseh otrocih in mladostnikih opraviti test okultne krvi v blatu. Če je v blatu prisotna nepojasnjena kri, je potrebna kolonoskopija/sigmoidoskopija. Poznejše testiranje na okultno kri v blatu pri otrocih in mladostnikih med prejetjem zdravila Revestive moramo opravljati enkrat na leto.

Kolonoskopijo/sigmoidoskopijo priporočajo za vse otroke in mladostnike po enem letu zdravljenja, nato enkrat na 5 let neprekinjenega zdravljenja z zdravilom Revestive in če imajo novo ali nepojasnjeno krvavitev v prebavila.

Pomožne snovi

Zdravilo Revestive vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Previdnost je potrebna pri dajanju zdravila Revestive osebam z znano preobčutljivostjo na tetracikline (glejte poglavje 4.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Študija *in vitro* je pokazala, da teduglutid ne zavira encimov za presnovo zdravil s citokromom P450. Na podlagi farmakodinamičnega učinka teduglutida obstaja možnost povečane absorpcije sočasno uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Revestive pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Revestive bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se teduglutid izloča v materino mleko. Pri podganah je po enkratni podkožni injekciji 25 mg/kg teduglutida povprečna koncentracija teduglutida v mleku znašala manj kot 3 % koncentracije v materini plazmi. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Iz previdnostnih razlogov se je v času dojenja uporabi zdravila Revestive bolje izogibati.

Plodnost

Podatkov o vplivu teduglutida na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Revestive ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V kliničnih študijah so poročali o primerih sinkope (glejte poglavje 4.8). Takšni dogodki bi lahko vplivali na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželene učinke so analizirali v 2 kliničnih s placebom kontroliranih študijah teduglutida pri 109 bolnikih s SKČ, ki so bili zdravljeni z odmerki 0,05 mg/kg/dan in 0,10/mg/kg/dan do 24 tednov. Pri približno 52 % bolnikov, zdravljenih s teduglutidom, so se pojavile neželeni učinki (v primerjavi s 36 % bolnikov s placebom). Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili bolečine v trebuhu in napetost (45 %), okužbe dihal (28 %) (vključno z nazofaringitisom, gripo, okužbami zgornjih dihal in okužbami spodnjih dihal), navzea (26 %), reakcije na mestu injiciranja (26 %), glavobol (16 %) in bruhanje (14 %). Približno 38 % zdravljenih bolnikov s stomo je imelo zaplete v zvezi z gastrointestinalno stomo. Večina teh reakcij je bila blage ali zmerne stopnje.

Pri bolnikih, ki so bili do 30 mesecev vključeni v dolgoročno odprto podaljšano študijo in so prejeli odmerek 0,05 mg/kg/dan teduglutida, niso opazili nobenih novih varnostnih signalov.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Spodaj so navedeni neželeni učinki po klasifikaciji organskih sistemov MedDRA in po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vsi neželeni učinki, ki so jih ugotovili po prihodu zdravila na trg, so napisani v *poševnem tisku*.

Pogostnost	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Organski sistem				
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba dihal*	<i>gripi podobna bolezen</i>		
Bolezni imunskega sistema				<i>preobčutljivost</i>
Presnovne in prehranske motnje		<i>zmanjšan apetit preobremenitev s tekočino</i>		

Pogostnost	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Organski sistem				
Psihiatrične motnje		tesnoba nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol			
Srčne bolezni		kongestivno srčno popuščanje		
Žilne bolezni			sinkopa	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj dispnea		
Bolezni prebavil	napetost trebuha bolečine v trebuhu navzea bruhanje	kolorektalni polip stenoza debelega črevesa vetrovi zapora črevesa stenoza izvodila trebušne slinavke vnetje trebušne slinavke [†] stenoza tankega črevesa	polip dvanajstnika	<i>polip želodca</i>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holecistitis akutni holecistitis		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja	periferni edemi		<i>retenca tekočine</i>
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	zapleti v zvezi z gastrointestinalno stomo			
*Vključuje naslednje prednostne izraze: nazofaringitis, gripa, okužba zgornjih dihal in okužba spodnjih dihal. †Vključuje naslednje prednostne izraze: pankreatitis, <i>akutni pankreatitis</i> in kronični pankreatitis. ‡Vključuje naslednje prednostne izraze: hematoma na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja in krvavitev na mestu injiciranja.				

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

Uporaba zdravila Revestive lahko potencialno sproži razvoj protiteles, kar je skladno s potencialnimi imunogenimi lastnostmi zdravil, ki vsebujejo peptide. Na podlagi združenih podatkov iz dveh preskušanj pri odraslih s SKČ (6-mesečno randomizirano preskušanje, kontrolirano s placebom, ki mu je sledilo 24-mesečno odprto preskušanje), je bil razvoj anti-teduglutidnih protiteles pri preiskovancih, ki so prejeli po 0,05 mg/kg teduglutida subkutano enkrat na dan, 3 % (2/60) po 3 mesecih, 17 % (13/77) po 6 mesecih, 24 % (16/67) po 12 mesecih, 33 % (11/33) po 24 mesecih in 48 % (14/29) po 30 mesecih. V študijah 3. faze z bolniki z SKČ, ki so prejeli teduglutid ≥ 2 leti, so se pri 28 % bolnikov razvila protitelesa proti beljakovini *E. coli* (rezidualna beljakovina gostiteljske celice iz izdelave). Tvorba protiteles ni bila povezana s klinično pomembnimi varnostnimi ugotovitvami, zmanjšano učinkovitostjo ali spremenjeno farmakokinetiko zdravila Revestive.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja so se pojavile pri 26 % bolnikov s SKČ, zdravljenih s teduglutidom, pri bolnikih v skupini s placebom pa pri 5 %. Reakcije so vključevale hematoma na mestu injiciranja, rdečino na mestu injiciranja, bolečino na mestu injiciranja, oteklino na mestu injiciranja in krvavitev na mestu injiciranja (glejte tudi poglavje 5.3). Večina reakcij je bila po izraženosti zmerna in v nobenem primeru ni povzročila prekinitve dajanja zdravila.

C-reaktivni protein

Zmerno zvišanje koncentracije C-reaktivnega proteina za približno 25 mg/l so opazili v prvih sedmih dneh zdravljenja s teduglutidom, nato se je koncentracija ob vsakodnevnih injekcijah postopoma nižala. Po 24 tednih zdravljenja s teduglutidom so pri bolnikih ugotovili blago zvišano koncentracijo C-reaktivnega proteina, v povprečju za približno 1,5 mg/l. Te spremembe niso bile povezane s spremembami drugih laboratorijskih parametrov in tudi ne s kakršnimi koli zabeleženimi kliničnimi simptomi. Po dolgotrajnem zdravljenju s teduglutidom do največ 30 mesecev niso opazili nobenega klinično relevantnega povprečnega zvišanja koncentracije C-reaktivnega proteina glede na izhodiščno raven.

Pediatrična populacija

V dve dokončani klinični študiji so vključili 87 pediatričnih preiskovancev (starih od 1 do 17 let) in jih za obdobje do 6 mesecev izpostavili teduglutidu. Noben preiskovanec ni prekinil študije zaradi kakega neželenega dogodka. V celoti gledano je bil varnostni profil teduglutida (vključno z vrsto in pogostnostjo neželenih učinkov in imunogenostjo) pri otrocih in mladostnikih (starih 1-17 let) podoben kot pri odraslih.

V treh dokončanih kliničnih študijah pri pediatričnih preiskovancih (starih od 4 do < 12 mesecev s korigirano gestacijsko starostjo) je bil varnostni profil, o katerem so poročali v teh študijah, skladen z varnostnim profilom, ugotovljenim v prejšnjih pediatričnih študijah. Ugotovili niso nobenih novih težav glede varnosti.

Za pediatrično populacijo so na voljo omejeni dolgoročni podatki o varnosti. Za otroke, mlajše od 4 mesecev, podatki niso na voljo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek teduglutida, raziskan v okviru kliničnega razvoja, je znašal 86 mg/dan za 8 dni. Pri tem niso opazili nobenih nepričakovanih sistemskih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja mora bolnika skrbno nadzorovati zdravstveni delavec.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za boleznih prebavil in presnove, razna zdravila za boleznih prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX08.

Mehanizem delovanja

Naravni človeški glukagonu podoben peptid-2 (GLP-2) je peptid, ki ga izločajo celice L v črevesu. Zanj je značilno, da poveča črevesni in portalni pretok krvi, zavira izločanje želodčne kisline ter zmanjša motiliteto črevesa. Teduglutid je analog GLP-2. V številnih predkliničnih raziskavah je bilo ugotovljeno, da teduglutid ohrani celovitost sluznice s pospeševanjem popraviljanja in normalne rasti črevesa preko zvečanja višine resic in globine kript.

Farmakodinamični učinki

Teduglutid je sestavljen iz 33 aminokislin, podobno kot GLP-2, le da ima substitucijo alanina z glicinom na drugem mestu glede na N-konec. Zamenjava ene aminokisliline v primerjavi z naravno prisotnim GLP-2 ima za posledico odpornost na razgradnjo z encimom dipeptidil peptidaza-IV

(DPP-IV) *in vivo* in zato podaljšan razpolovni čas. Teduglutid zveča višino resic in globino kript v črevesnem epiteliju.

Zaradi ugotovitev, ki izhajajo iz predkliničnih študij (glejte poglavji 4.4 in 5.3), in zaradi predlaganega mehanizma delovanja s trofičnim učinkom na črevesno sluznico obstaja tveganje za pospeševanje novotvorb v tankem črevesu in/ali kolonu. Opravljene klinične študije niso mogle niti ovreči niti potrditi takšnega povečanega tveganja. V preskušanih so zabeležili več primerov benignih kolorektalnih polipov, vendar njihova pogostnost ni bila povečana v primerjavi z bolniki na placebo. Poleg potrebe po kolonoskopiji z odstranitvijo polipov ob začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4) je treba pri vsakem bolniku pretehtati potrebo po poostrenem nadzoru, odvisno od bolnikovih značilnosti (npr. starost in osnovna bolezen, predhodno pojavljanje polipov itd.).

Klinična učinkovitost

Pediatrična populacija

Pediatrična populacija, stara od 4 mesecev do manj kot 12 mesecev

Predstavljeni podatki o učinkovitosti izhajajo iz ene nadzorovane in ene nenadzorovane osnovne študije, ki sta trajali 28 tednov, ter dveh podaljšanih študij z do 9 cikli (24 tednov na cikel) zdravljenja s teduglutidom. Te študije so vključevale dojenčke v starosti od 4 mesecev do < 12 mesecev s korigirano gestacijsko starostjo: 10 dojenčkov (2 dojenčka v starosti od 4 do < 6 mesecev, 8 dojenčkov v starosti od 6 do < 12 mesecev) v nadzorovani študiji (5 v skupini zdravljenja s teduglutidom in 5 v skupini standardnega zdravljenja), 2 dojenčka v nenadzorovani študiji (oba zdravljeni). Iz osnovne nadzorovane študije je 6 od 10 dojenčkov zaključilo študijo in jo nadaljevalo v razširjeni študiji (5 zdravljenih in 1 nezdravljen). Iz osnovne nenadzorovane študije sta 2 dojenčka zaključila študijo in jo nadaljevala v drugi podaljšani študiji (oba zdravljeni). Dojenčki v teh študijah so bili zdravljeni s teduglutidom 0,05 mg/kg/dan. Kljub omejeni velikosti vzorca v osnovni in podaljšani študiji so opazili klinično pomembna številčna zmanjšanja potrebe po parenteralni podpori.

Nadzorovana osnovna študija

Popolna ukinitvev parenteralne prehrane

Noben preiskovanec med osnovno ali razširjeno študijo ni dosegel enteralne avtonomije, tj. popolne ukinitve parenteralne prehrane brez PS (Parenteral Support – parenteralna podpora).

Zmanjšanje volumna parenteralne prehrane

V nadzorovani osnovni študiji je na podlagi podatkov iz dnevnika preiskovanca pri 3 (60,0 %) preiskovancih, ki so bili vključeni v skupino TED, in 1 (20,0 %) preiskovancu v skupini SOC ob koncu zdravljenja prišlo do vsaj 20-odstotnega zmanjšanja volumna PS glede na izhodiščno vrednost (pri 2 preiskovancih v skupini SOC podatki manjkajo). V skupini TED je bila povprečna sprememba volumna PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dan (-24,8 %). V skupini SOC je bila povprečna sprememba volumna PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dan (-16,8 %).

Zmanjšanje kalorij parenteralne prehrane

V nadzorovani osnovni študiji je bila na podlagi podatkov iz dnevnika preiskovanca povprečna odstotna sprememba vnosa kalorij PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $-27,0 \pm 29,47$ % za preiskovance v skupini TED in $-13,7 \pm 21,87$ % v skupini SOC.

Skrajšanje infuzijskega časa

V nadzorovani osnovni študiji je bila na podlagi dnevnika v skupini TED ob koncu zdravljenja sprememba infuzijskega časa PS glede na izhodiščno vrednost $-3,1 \pm 3,31$ ure/dan (-28,9 %) in $-1,9 \pm 2,01$ dneva/teden (-28,5 %). V skupini SOC je bila sprememba infuzijskega časa PS v dnevniku ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $0,3 \pm 0,63$ ure/dan (-1,9 %), pri dnevih na teden pa ni bilo opaziti sprememb infuzijskega časa PS.

Nenadzorovana osnovna študija

Popolna ukinitve parenteralne prehrane

Noben preiskovan dojenček ni dosegel popolne ukinitve parenteralne prehrane.

Zmanjšanje volumna parenteralne prehrane

Od dveh dojenčkov, ki sta bila vključena v študijo in jo zaključila, so pri enem dojenčku med zdravljenjem s teduglutidom zabeležili ≥ 20 -odstotno zmanjšanje volumna PS. Povprečna sprememba volumna PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost je bila $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dan ($-26,7\%$).

Zmanjšanje kalorij parenteralne prehrane

Pri dojenčkih je bila povprečna sprememba vnosa kalorij PS ob koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dan ($-25,7\%$).

Skrajšanje infuzijskega časa

Pri dveh dojenčkih med študijo ni prišlo do sprememb števila ur uporabe PS na dan.

Pediatrična populacija od 1 do 17 let

Predstavljeni podatki o učinkovitosti so pridobljeni iz dveh nadzorovanih študij pri pediatričnih bolnikih, v trajanju do 24 tednov. V teh študijah je bil vključen 101 bolnik v naslednjih starostnih skupinah: 5 bolnikov od 1 do 2 leti, 56 bolnikov od 2 do < 6 let, 32 bolnikov od 6 do < 12 let, 7 bolnikov od 12 do < 17 let in 1 bolnik od 17 do < 18 let. Kljub omejeni velikosti vzorca, ki ni omogočala pomembnih statističnih primerjav, so v vseh starostnih skupinah opazili klinično pomembna številčna zmanjšanja v potrebi po parenteralni podpori.

Teduglutid so proučevali v 12-tedenski odprti klinični študiji pri 42 pediatričnih preiskovancih s SKČ, starih od 1 do 14 let, ki so bili odvisni od parenteralne prehrane. Cilji študije so bili oceniti varnost, prenašanje in učinkovitost teduglutida v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Dvanajst tednov so raziskovali tri (3) odmerke teduglutida, $0,0125$ mg/kg/dan ($n = 8$), $0,025$ mg/kg/dan ($n = 14$) in $0,05$ mg/kg/dan ($n = 15$). Pet (5) preiskovancev so vključili v kohorto s standardnim zdravljenjem.

Popolna ukinitve parenteralne prehrane

Trem preiskovancem (3/15, 20 %) na priporočenem odmerku teduglutida so do 12. tedna popolnoma ukiniteli parenteralno prehrano. Po štiritedenskem obdobju spiranja sta dva od teh bolnikov spet začela s parenteralno prehransko podporo.

Zmanjšanje volumna parenteralne prehrane

Srednja sprememba volumna parenteralne prehrane od izhodišča v 12. tednu v populaciji ITT (*Intention to treat* – populacija z namenom zdravljenja) na podlagi podatkov o parenteralni prehrani, ki jo je predpisal zdravnik, je bila $-2,57 (\pm 3,56)$ l/teden, kar je bilo 39,11-odstotno ($\pm 40,79$) povprečno zmanjšanje, v primerjavi z $0,43 (\pm 0,75)$ l/teden, kar je bilo 7,38-odstotno ($\pm 12,76$) zvečanje, v kohorti s standardnim zdravljenjem. V 16. tednu (4 tedne po koncu zdravljenja) so bila zmanjšanja volumna parenteralne prehrane še vedno očitna, vendar manjša od tistih v 12. tednu, ko so bili preiskovanci še vedno na teduglutidu (srednje zmanjšanje $-31,80\%$ ($\pm 39,26$), v primerjavi s $3,92\%$ ($\pm 16,62$) zvečanjem v skupini s standardnim zdravljenjem).

Zmanjšanje kalorij parenteralne prehrane

V 12. tednu je bila srednja sprememba od izhodišča porabe kalorij parenteralne prehrane v populaciji ITT na podlagi podatkov o parenteralni prehrani, ki jo je predpisal zdravnik, $-35,11\%$ ($\pm 53,04$). Ustrezna sprememba v kohorti s standardnim zdravljenjem je bila $4,31\%$ ($\pm 5,36$). V 16. tednu se je poraba kalorij parenteralne prehrane še naprej zmanjševala s srednjimi spremembami v odstotkih od izhodišča $-39,15\%$ ($\pm 39,08$), v primerjavi z $-0,87\%$ ($\pm 9,25$) za kohorto s standardnim zdravljenjem.

Zvečanja volumna enteralne prehrane in enteralnih kalorij

Na podlagi podatkov o predpisovanju je bila srednja sprememba enteralnega volumna v odstotkih od izhodišča v 12. tednu v populaciji ITT $25,82\%$ ($\pm 41,59$), v primerjavi s $53,65\%$ ($\pm 57,01$) v kohorti s

standardnim zdravljenjem. Ustrezno zvečanje enteralnih kalorij je bilo 58,80 % ($\pm 64,20$), v primerjavi s 57,02 % ($\pm 55,25$) v kohorti s standardnim zdravljenjem.

Skrajšanje infuzijskega časa

Srednje zmanjšanje števila dni/tednov na parenteralni prehrani od izhodišča v 12. tednu v populaciji ITT na podlagi podatkov o parenteralni prehrani, ki jo je predpisal zdravnik, je bilo -1,36 ($\pm 2,37$) dni/teden, kar je ustrezalo odstotnemu zmanjšanju -24,49 % ($\pm 42,46$). V kohorti s standardnim zdravljenjem ni bilo sprememb od izhodišča. Štirje preiskovanci (26,7 %) na priporočenem odmerku teduglutida so dosegli vsaj tridnevno zmanjšanje potreb po parenteralni prehrani.

V 12. tednu so preiskovanci na podlagi dnevniških podatkov kazali povprečno zmanjšanje v odstotkih za 35,55 % ($\pm 35,23$) ur na dan v primerjavi z izhodiščem, kar je ustrezalo zmanjšanju uporabe parenteralne prehrane za -4,18 ($\pm 4,08$) ur/dan, medtem ko so preiskovanci v kohorti s standardnim zdravljenjem kazali minimalno spremembo tega parametra v isti časovni točki.

Dodatno 24-tedensko randomizirano, dvojno slepo multicentrično študijo so opravili pri 59 pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 17 let, ki so bili odvisni od parenteralne podpore. Cilj je bil ovrednotiti varnost/prenašanje, farmakokinetiko in učinkovitost teduglutida. Proučili so dva odmerka teduglutida: 0,025 mg/kg/dan ($n = 24$) in 0,05 mg/kg/dan ($n = 26$); 9 bolnikov so vključili v skupino s standardnim zdravljenjem (Standard of Care – SOC). Randomizacijo so v vseh odmernih skupinah stratificirali po starosti. Rezultati v nadaljevanju ustrezajo populaciji ITT pri priporočenem odmerku 0,05 mg/kg/dan.

Popolna ukinitvev parenteralne prehrane

Trije (3) pediatrični bolniki v skupini z 0,05 mg/kg so do 24. tedna dosegli dodatni cilj študije, avtonomnost na enteralni prehrani.

Zmanjšanje volumna parenteralne prehrane

Na podlagi podatkov v dnevnikih bolnikov je 18 (69,2 %) bolnikov v skupini z odmerkom 0,05 mg/kg/dan doseglo glavni cilj, ki je bil ≥ 20 -odstotno zmanjšanje volumna parenteralne/intravenske (PN/IV) prehrane ob koncu zdravljenja v primerjavi z izhodiščem; v skupini s SOC je dosegel ta cilj 1 (11,1 %) bolnik.

Povprečna sprememba volumna parenteralne prehrane od izhodišča do 24. tedna na podlagi podatkov v dnevnikih bolnikov je bila -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/dan, kar ustreza -41,57 % ($\pm 28,90$); povprečna sprememba v skupini s SOC je bila -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/dan (kar ustreza -10,21 % [$\pm 13,59$]).

Skrajšanje infuzijskega časa

V 24. tednu se je infuzijski čas skrajšal za -3,03 ($\pm 3,84$) ure/dan v skupini z odmerkom 0,05 mg/kg/dan, kar ustreza odstotni spremembi -26,09 % ($\pm 36,14$). Sprememba od izhodišča v kohorti s SOC je bila -0,21 ($\pm 0,69$) ure/dan (-1,75 % [$\pm 5,89$]).

Povprečno zmanjšanje števila dni/teden na parenteralni prehrani od izhodišča do 24. tedna na podlagi podatkov v dnevnikih bolnikov je bilo -1,34 ($\pm 2,24$) dni/teden, kar ustreza odstotnemu zmanjšanju -21,33 % ($\pm 34,09$). V skupini s SOC se število dni z infuzijami PN/IV na teden ni zmanjšalo.

Odrasli

Teduglutid so preučevali pri 17 bolnikih s SKČ, ki so bili razporejeni v pet skupin zdravljenja z uporabo odmerkov po 0,03, 0,10 ali 0,15 mg/kg teduglutida enkrat na dan ali 0,05 ali 0,075 mg/kg dvakrat na dan v 21 dni trajajoči odprti multicentrični študiji različnih odmerkov. Zdravljenje je povzročilo povečano absorpcijo tekočine iz prebavil za približno 750–1.000 ml/dan z izboljšanjem absorpcije makrohranil in elektrolitov, zmanjšalo se je izločanje stomalne ali fekalne tekočine ter makrohranil, močnejše so se izrazile ključne strukturne in funkcionalne prilagoditve črevesne sluznice. Strukturne prilagoditve so bile prehodne narave in so se vrstile na izhodiščno raven v treh tednih po ukinitvi zdravljenja.

V ključni dvojno-slepi, s placebom kontrolirani študiji 3. faze pri bolnikih s SKČ, ki so potrebovali parenteralno prehrano, je bilo 43 bolnikov randomiziranih v skupino z 0,05 mg/kg/dan teduglutida, in 43 bolnikov v skupino s placebom za čas zdravljenja do 24 tednov.

Delež preiskovancev, zdravljenih s teduglutidom, ki so dosegli od 20 % do 100 % zmanjšanje parenteralne prehrane po 20 in 24 tednih, je bil statistično pomembno različen od placeba (27 od 43 preiskovancev, 62,8 %, v primerjavi s 13 od 43 preiskovancev, 30,2 %; $p = 0,002$). Zdravljenje s teduglutidom je imelo po 24 tednih za posledico zmanjšanje potrebe po parenteralni prehrani za 4,4 l/teden (glede na izhodiščno vrednost 12,9 litrov pred zdravljenjem) v primerjavi z 2,3 l/teden (glede na izhodiščno vrednost 13,2 litrov pred zdravljenjem) za placebo skupino. Enaindvajset (21) bolnikov, zdravljenih s teduglutidom (48,8 %), je doseglo skrajšanje prejemanja parenteralne prehrane za vsaj en dan v primerjavi z 9 bolniki na placebo (20,9 %) ($p = 0,008$).

Sedemindvetdeset odstotkov (97 %) bolnikov (37 od 39 bolnikov, zdravljenih s teduglutidom), ki so zaključili s placebom kontrolirano študijo, je vstopilo v dolgoročno podaljšano študijo, v kateri so vsi bolniki prejeli 0,05 mg/kg zdravila Revestive dnevno do 2 dodatni leti. V tej podaljšani študiji je sodelovalo skupno 88 bolnikov, od tega še 39 predhodno zdravljenih s placebom in 12 vključenih v predhodno študijo brez randomizacije, 65 od 88 bolnikov pa je zaključilo podaljšano študijo. V vseh skupinah bolnikov, ki so prejeli teduglutid, se je do 2,5 let dolgo kazal večji odziv na zdravljenje v smislu znižanja volumna parenteralne prehrane, povečanja števila dni na teden brez parenteralne prehrane in prenehanja parenteralne prehrane.

Trideset (30) od 43 bolnikov, ki so bili zdravljeni s teduglutidom iz ključne študije, ki so bili vključeni v podaljšano študijo, je zaključilo skupno 30 mesecev zdravljenja. Od teh jih je 28 (93 %) doseglo 20- ali več-odstotno znižanje parenteralne prehranske podpore. Pri 21 bolnikih od 22 (96 %) odzivnih bolnikov v ključni študiji, ki so zaključili podaljšano študijo, je bil ohranjen odziv na teduglutid po dodatnih dveh letih neprekinjenega zdravljenja.

Povprečno zmanjšanje parenteralne prehrane ($n = 30$) je bilo 7,55 l/teden (65,6-odstotno zmanjšanje glede na izhodiščno raven). Pri desetih (10) preiskovancih je bila parenteralna prehrana med 30-mesečnim zdravljenjem s teduglutidom ukinjena. Preiskovanci so teduglutid prejeli še naprej, tudi če pri njih parenteralna prehrana ni bila več potrebna. Teh 10 preiskovancev je parenteralno prehransko podporo potrebovalo od 1,2 do 15,5 let, pred zdravljenjem s teduglutidom so potrebovali parenteralno prehransko podporo med 3,5 l/teden in 13,4 l/teden. Po koncu študije je 21 (70 %) bolnikov od 30 bolnikov, ki je zaključilo študijo, doseglo skrajšanje prejemanja parenteralne prehranske podpore za 1 dan na teden, 18 (60 %) za 2 dni na teden in 18 (60 %) za 3 dni na teden.

Od 39 preiskovancev, ki so prejeli placebo, jih je 29 zaključilo 24-mesečno zdravljenje s teduglutidom. Povprečno znižanje parenteralne prehrane je bilo 3,11 l/teden (dodatno 28,3-odstotno zmanjšanje). Šestnajst (16, 55,2 %) od 29 preiskovancev, ki je zaključilo študijo, je doseglo 20- ali večodstotno znižanje parenteralne prehrane. Ob koncu študije je 14 (48,3 %) bolnikov doseglo skrajšanje prejemanja parenteralne prehranske podpore za 1 dan na teden, 7 (24,1 %) za 2 dni na teden in 5 (17,2 %) za 3 dni na teden. Pri dveh (2) preiskovancih je bila parenteralna prehranska podpora med zdravljenjem s teduglutidom ukinjena.

Od 12 preiskovancev, ki v ključni študiji niso bili randomizirani, jih je 6 zaključilo 24-mesečno zdravljenje s teduglutidom. Povprečno znižanje parenteralne prehrane je bilo 4,01 l/teden (39,4-odstotno zmanjšanje glede na izhodiščno raven – začetek podaljšane študije), 4 od 6 preiskovancev (66,7 %), ki so zaključili študijo, so dosegli 20- ali večodstotno znižanje parenteralne prehrane. Po koncu študije so 3 (50 %) bolniki dosegli skrajšanje prejemanja parenteralne prehrane za 1 dan na teden, 2 (33 %) za 2 dni na teden in 2 (33 %) za 3 dni na teden. Pri enem preiskovancu je bila parenteralna prehranska podpora med zdravljenjem s teduglutidom ukinjena.

V drugi dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji 3. faze pri bolnikih s SKČ, ki so potrebovali parenteralno prehrano, so bolniki prejeli odmerek teduglutida 0,05 mg/kg/dan ($n=35$), odmerek teduglutida 0,10 mg/kg/dan ($n=32$) ali placebo ($n=16$) do 24 tednov.

Analiza osnovne učinkovitosti rezultatov študije ni pokazala statistično pomembnih razlik med skupino s teduglutidom 0,10 mg/kg/dan in placebo skupino, medtem ko je bil delež preiskovancev s priporočenim odmerkom teduglutida 0,05 mg/kg/dan, ki so dosegli vsaj 20 % zmanjšanje potrebe po parenteralni prehrani, po 20 in 24 tednih statistično pomembno različen od placeba (46 % v primerjavi s 6,3 %; $p < 0,01$). Zdravljenje s teduglutidom je imelo po 24 tednih za posledico zmanjšanje potrebe po parenteralni prehrani za 2,5 l/teden (glede na izhodiščno vrednost 9,6 litrov pred zdravljenjem) v primerjavi z 0,9 l/teden (glede na izhodiščno vrednost 10,7 litrov pred zdravljenjem) za placebo skupino.

Zdravljenje s teduglutidom je povzročilo povečanje absorpcijskega epitelija s pomembnim zvečanjem višine resic v tankem črevesu.

Petinšestdeset (65) bolnikov se je vključilo v spremljevalno študijo SKČ, ki je obsegala do 28 dodatnih tednov zdravljenja. Bolniki na teduglutidu so tudi v podaljšani fazi prejeli svoj prejšnji odmerek, medtem ko so bili bolniki s placebo randomizirani v dve skupini z aktivnim zdravljenjem, bodisi po 0,05 ali po 0,10 mg/kg/dan.

Od bolnikov, ki so dosegli vsaj 20 % zmanjšanje parenteralne prehrane po 20 in 24 tednih začetne študije, jih je 75 % vzdrževalo takšen odziv ob neprekinjenem zdravljenju s teduglutidom do 1 leto.

Povprečno zmanjšanje tedenskega volumna parenteralne prehrane je znašalo 4,9 l/teden (52 % zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost) po enem letu neprekinjenega zdravljenja s teduglutidom.

Dvema (2) bolnikoma na priporočenem odmerku teduglutida je bilo mogoče ukiniti parenteralno prehrano po 24 tednih. V okviru spremljevalne študije so parenteralno prehrano ukinito še enemu dodatnemu bolniku.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Revestive za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju SKČ (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Teduglutid se je hitro absorbiral iz podkožnih vbodnih mest in najvišje plazemske vrednosti so bile dosežene približno 3-5 ur po dajanju odmerka pri vseh velikostih odmerkov. Absolutna biološka razpoložljivost podkožnega teduglutida je visoka (88 %). Ob ponovljenem vnosu v podkožje niso zabeležili akumulacije teduglutida.

Porazdelitev

Po subkutani uporabi ima teduglutid pri bolnikih s SKČ navidezni volumen porazdelitve 26 litrov.

Biotransformacija

Presnova teduglutida ni popolnoma poznana. Ker je teduglutid peptid, verjetno sledi osnovnim mehanizmom presnove peptidov.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja teduglutida je približno 2 uri. Po intravenski uporabi teduglutida je plazemski očistek znašal približno 127 ml/hr/kg, kar ustreza hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Izločanje skozi ledvice je bilo potrjeno v študiji, kjer so preučevali farmakokinetiko pri preiskovancih z okvaro ledvic. Ob ponovljenih vnosih v podkožje niso zabeležili akumulacije teduglutida.

Linearnost odmerka

Hitrost in stopnja absorpcije teduglutida sta sorazmerni z velikostjo odmerka pri enkratnem odmerku in pri ponovljenih subkutanih odmerkih do 20 mg.

Farmakokinetika v subpopulacijah

Pediatrična populacija

Po subkutanem dajanju so s populacijskim farmakokinetičnim moduliranjem na podlagi farmakokinetičnih vzorcev, odvzetih pri populaciji z dnevним odmerkom 0,05 mg/kg subkutano, po starostnih skupinah (od 4 mesecev korigirane gestacijske starosti do 17 let), dokazali podobno C_{max} teduglutida, gonilne sile odzivov učinkovitosti. Ugotovili pa so manjšo izpostavljenost (AUC) in krajši razpolovni čas pri pediatričnih bolnikih, starih 4 mesece do 17 let, v primerjavi z odraslimi. Farmakokinetični profil teduglutida v tej pediatrični populaciji, ocenjen z očiščkom in volumnom porazdelitve, se je razlikoval od tistega, ki so ga ugotovili pri odraslih po popravku za telesne mase. Natančneje povedano se očistek zmanjšuje z naraščajočo starostjo od starosti 4 mesecev do odraslih. Podatki za pediatrične bolnike z zmerno do težko okvaro ledvic in boleznijo ledvic v končnem stadiju (ESRD-end stage renal disease) niso na voljo.

Spol

V kliničnih študijah niso opazili klinično pomembnih razlik med spoloma.

Starostniki

V študiji 1. faze niso ugotovili nobene razlike v farmakokinetiki teduglutida med zdravimi preiskovanci do 65 let starosti v primerjavi s starejšimi od 65 let. Izkušenj pri preiskovancih, starih 75 let ali več je malo.

Okvara jeter

V študiji 1. faze so preučevali učinek okvare jeter na farmakokinetiko teduglutida po subkutani uporabi 20 mg teduglutida. Največja izpostavljenost in skupen obseg izpostavljenosti teduglutidu po enkratnem subkutanem odmerku 20 mg sta bila pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter nižja (10 %-15 %) v primerjavi s primerljivimi zdravimi kontrolnimi preiskovanci.

Okvara ledvic

V študiji 1. faze so preučevali učinek okvare ledvic na farmakokinetiko teduglutida po subkutani uporabi 10 mg teduglutida. Ob naraščajoči stopnji ledvične okvare do vključno končne faze ledvične bolezni sta se primarna parametra farmakokinetike teduglutida povečala za količnik 2,6 (AUC_{inf}) in 2,1 (C_{max}) v primerjavi z zdravimi preiskovanci.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V subkroničnih in kroničnih toksikoloških študijah so opazili hiperplazijo žolčnika, jetrnih žolčevodov in voda trebušne slinavke. Ta opažanja so bila potencialno povezana s pričakovano želeno farmakologijo teduglutida in so bila po kronični uporabi do različne stopnje reverzibilna v obdobju okrevanja 8-13 tednov.

Reakcije na mestu injiciranja

V predkliničnih študijah so ugotovili primere hudega granulomatoznega vnetja v povezavi z mestom injiciranja.

Kancerogenost/ mutagenost

Teduglutid je bil negativen pri testiranju s standardnim naborom testov za genotoksičnost.

V študiji kancerogenosti na podganah so v zvezi z zdravljenjem opazili benigne novotvorbe, vključno s tumorji epitelija žolčevodov pri samcih, izpostavljenih približno 32- in 155-krat višjim plazemskim koncentracijam teduglutida v primerjavi z bolniki na priporočenem dnevnem odmerku (pojavnost 1 od 44 in 4 od 48). Adenome sluznice jejunuma so opazili pri 1 od 50 samcev in pri 5 od 50 samcev, ki so bili izpostavljeni približno 10- in 155-krat višjim plazemskim koncentracijam teduglutida v primerjavi z bolniki na priporočenem dnevnem odmerku. Poleg tega so opazili adenokarcinom jejunuma pri podganjem samcu, ki je prejemal najnižji testirani odmerek (približno 10-kratni varnostni količnik izpostavljenosti glede na razmerje živalska/človeška plazma).

Reproduktivna in razvojna toksičnost

Študije reproduktivne in razvojne toksičnosti teduglutida so bile opravljene na podganah in kuncih s subkutanimi odmerki po 0, 2, 10 in 50 mg/kg/dan. Teduglutid ni bil povezan z učinki na reproduktivno sposobnost, z učinki na parametre *in utero* ali na razvojne parametre, izmerjene v študijah zaradi preučevanja plodnosti, embrionalnega-fetalnega razvoja ter razvoja pred in po rojstvu.

Farmakokinetični podatki so pokazali, da je bila izpostavljenost teduglutidu pri kunčjih zarodkih in podganjih dojenih mladičih zelo majhna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

L-histidin

manitol

natrijev fosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev hidroksid (uravnavanje pH)

klorovodikova kislina (uravnavanje pH)

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

4 leta.

Rekonstituirano zdravilo

Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 3 ure pri 25 °C.

Če metoda rekonstitucije ne izključuje tveganja kontaminacije z mikrobi, je treba z mikrobiološkega stališča raztopino uporabiti takoj.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja med uporabo in razmere shranjevanja odgovoren uporabnik. Trajanje shranjevanja med uporabo naj normalno ne bi presegalo 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bilo zdravilo rekonstituirano v kontroliranih in validiranih aseptičnih razmerah

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek

3-mililitrska viala (steklena) z gumijastim zamaškom (bromobutil), ki vsebuje 5 mg teduglutida.

Vehikel

Napolnjena injekcijska brizga (steklo) z bati (bromobutil), ki vsebuje 0,5 ml vehikla.

Velikosti pakiranja: 1 viala praška z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo ali 28 vial praška z 28 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Določitev števila vial, potrebnih za aplikacijo enega odmerka, mora temeljiti na telesni masi posameznega bolnika in na priporočenem odmerku 0,05 mg/kg/dan. Zdravnik mora ob vsakem obisku stehtati bolnika, določiti dnevni odmerek, ki ga bo uporabljal do naslednjega obiska, in o tem seznaniti bolnika.

Preglednici z injiciranimi volumni na podlagi priporočenega odmerka na telesno maso tako za odrasle kot pediatrične bolnike sta navedeni v poglavju 4.2.

Napolnjeno injekcijsko brizgo sestavite z rekonstitucijsko iglo.

Nato raztopite prašek v viali tako, da mu dodate celotno količino vehikla iz napolnjene injekcijske brizge.

Viale ne smete stresati, lahko pa jo zavrtite med dlanmi in jo enkrat nežno obrnete navzdol. Ko v viali nastane bistra brezbarvna raztopina, povlecite raztopino v 1 ml injekcijsko brizgo (ali 0,5 ml ali manjšo injekcijsko brizgo za pediatrično uporabo) z merilno lestvico v razmikih po 0,02 ml ali manj (ni vključena v pakiranju).

Če sta potrebni dve viali, ponovite postopek z drugo vialo in dodatno raztopino povlecite v injekcijsko brizgo, ki že vsebuje raztopino iz prve viale. Iztisnite in zavržite volumen, ki presega predpisani odmerek v ml.

Raztopino injicirajte subkutano v očiščen predel trebuha ali, če to ni mogoče, v stegno (glejte poglavje 4.2 Način uporabe) s pomočjo tanke igle za injiciranje v podkožje.

Podrobna navodila za pripravo in injiciranje zdravila Revestive najdete v Navodilu za uporabo.

Raztopine ne smete uporabiti, če je motna ali če vsebuje delce.

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Vse igle in injekcijske brizge je treba zavreči v vsebnik za ostre predmete.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. avgust 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC
(IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Dunaj
Avstrija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Mednarodni register sindroma kratkega črevesa</p> <p>Neintervencijska študija (NIS) za pridobitev nadaljnjih podatkov o varnosti, s katerimi se še dodatno pojasni možno in ugotovljeno tveganje, kot je opisano v RMP, ki temelji na CHMP odobrenem protokolu.</p> <p>Vmesne podatke za NIS je treba zagotoviti vsako drugo leto.</p>	<p>Štiri vmesna poročila bodo na voljo šest mesecev po zaključku zbiranja podatkov (t.j. Q4 2016, Q4 2018, Q4 2020 in Q4 2022).</p>
<p>Poročilo o zaključku študije</p>	<p>Q2 2033</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revestive 1,25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
teduglutid
za otroke in mladostnike

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 1,25 mg teduglutida. Po rekonstituciji ena viala vsebuje 1,25 mg teduglutida v 0,5 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 2,5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: L-histidin, manitol, natrijev fosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat.
Vehikel: voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
28 vial praška, ki vsebujejo po 1,25 mg teduglutida
28 napolnjenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo po 0,5 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Po rekonstituciji je treba raztopino uporabiti takoj.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/787/003 28 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revestive 1,25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revestive 5 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
teduglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška vsebuje 5 mg teduglutida. Po rekonstituciji ena viala vsebuje 5 mg teduglutida v 0,5 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 10 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: L-histidin, manitol, natrijev fosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev hidroksid (uravnavanje pH), klorovodikova kislina (uravnavanje pH).
Vehikel: voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala praška, ki vsebuje 5 mg teduglutida

1 napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje 0,5 ml vehikla

28 vial praška, ki vsebujejo po 5 mg teduglutida

28 napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo po 0,5 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.
Po rekonstituciji je treba raztopino uporabiti takoj.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/787/002 1 viala
EU/1/12/787/001 28 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Revestive 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Revestive 1,25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
teduglutid
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,25 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Revestive 5 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
teduglutid
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za Revestive

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

za rekonstitucijo

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Revestive 1,25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje teduglutid za otroke in mladostnike

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Revestive in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Revestive
3. Kako uporabljati zdravilo Revestive
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Revestive
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Revestive in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Revestive vsebuje učinkovino teduglutid. Izboljša absorpcijo hranil in tekočine iz preostanka prebavil (črevesa) vašega otroka.

Zdravilo Revestive se uporablja za zdravljenje otrok in mladostnikov (starih 4 mesece ali več) s sindromom kratkega črevesa. Sindrom kratkega črevesa je bolezen, ki nastane zaradi nezmožnosti za absorpcijo hranilnih snovi in tekočine iz hrane preko črevesa. Pogosto jo povzroči popolna ali delna kirurška odstranitev tankega črevesa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Revestive

Ne uporabljajte zdravila Revestive:

- če je vaš otrok alergičen na teduglutid ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na sledi ostankov tetraciklina.
- če ima vaš otrok raka ali če obstaja sum, da ima raka.
- če je vaš otrok imel v zadnjih petih letih raka prebavil, vključno z jetri, žolčnikom ali žolčevodi in trebušno slinavko.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Revestive se posvetujte z otrokovim zdravnikom:

- če ima vaš otrok močno okvarjeno delovanje jeter. Zdravnik bo to upošteval pri predpisovanju tega zdravila.
- če ima vaš otrok določene kardiovaskularne bolezni (prizadenejo srce in/ali krvne žile), na primer visok krvni tlak (hipertenzija) ali šibko srce (srčno popuščanje). Znaki in simptomi vključujejo nenadno povečanje telesne mase, otekanje obraza, otekanje gležnjev in/ali kratko sapo.
- če ima vaš otrok druge težke bolezni, ki niso dobro nadzorovane. Zdravnik bo to upošteval pri predpisovanju tega zdravila.
- če ima vaš otrok okvarjeno delovanje ledvic. Zdravnik utegne vašemu otroku predpisati nižji odmerek tega zdravila.

Ob začetku zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Revestive bo zdravnik mogoče prilagodil količino intravenskih tekočin ali prehrane, ki jih prejema vaš otrok.

Zdravniški pregledi pred in med zdravljenjem z zdravilom Revestive

Preden se vaš otrok začne zdraviti s tem zdravilom, mu bo zdravnik moral narediti preiskavo, s katero bo ugotovil, ali je v njegovem blatu kri. Če ima otrok nepojasnjeno kri v blatu, mu bodo morali narediti tudi kolonoskopijo (postopek, pri katerem si zdravnik ogleda notranjost debelega črevesa in danke, da vidi, ali so prisotni polipi (majhne nenormalne rašče), in jih odstrani). Če najdejo polipe, preden se otrok začne zdraviti z zdravilom Revestive, bo zdravnik odločil, ali naj vaš otrok zdravilo začne jemati. Zdravila Revestive otrok ne sme jemati, če pri kolonoskopiji odkrijejo, da ima raka. Če bo vaš otrok nadaljeval zdravljenje z zdravilom Revestive, bo zdravnik delal nadaljnje kolonoskopije. Zdravnik bo spremljal telesne tekočine in elektrolite vašega otroka, saj lahko neravnovesje povzroči preobremenitev s tekočino ali dehidracijo.

Zdravnik bo posebno skrbno spremljal delovanje otrokovega tankega črevesa in bo pozoren na znake in simptome, ki bi kazali na težave z žolčnikom, žolčevodi in trebušno slinavko.

Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 4 mesecev

Otroci, mlajši od 4 mesecev, tega zdravila ne smejo uporabljati, ker so v tej starostni skupini izkušnje z zdravilom Revestive omejene.

Druga zdravila in zdravilo Revestive

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če vaš otrok uporablja, je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Revestive lahko vpliva na absorpcijo drugih zdravil iz črevesa in s tem na učinkovitost njihovega delovanja. Zdravnik utegne spremeniti odmerke drugih zdravil, ki jih jemlje vaš otrok.

Nosečnost in dojenje

Če je vaša hči noseča ali doji, uporaba zdravila Revestive ni priporočljiva.

Če je vaša hči noseča ali doji, bi lahko bila noseča ali načrtuje zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil, kolesarjenja in upravljanja strojev

To zdravilo lahko pri vašem otroku povzroči občutek vrtoglavice. Če se mu to zgodi, ne sme upravljati vozil, kolesariti ali upravljati strojev, dokler se njegovo počutje ne izboljša.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Revestive

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Previdnost je potrebna, če je vaš otrok alergičen na tetracikline (glejte poglavje »**Ne uporabljajte zdravila Revestive**«).

3. Kako uporabljati zdravilo Revestive

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Odmerek

Priporočeni dnevni odmerek za vašega otroka je 0,05 mg na kg telesne mase. Odmerek se odmerja v mililitrih (ml) raztopine.

Zdravnik bo glede na otrokovo telesno maso izbral odmerek, ki je primeren za vašega otroka. Povedal vam bo, kateri odmerek injicirati. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kako uporabljati zdravilo Revestive

Zdravilo Revestive se injicira pod kožo (subkutano) enkrat na dan. Injekcijo si lahko otrok vbrizga sam ali pa mu jo vbrizga druga oseba, na primer otrokov zdravnik, njegov/a pomočnik/ca ali otrokova patronažna medicinska sestra. Če zdravilo injicirate sami ali ga otroku injicira negovalec, morate vi ali negovalec opraviti ustrezno usposabljanje pod nadzorstvom zdravnika ali medicinske sestre. Podrobna navodila za injiciranje boste našli na koncu tega navodila.

Zelo priporočljivo je, da vsakokrat, ko vaš otrok prejme zdravilo Revestive, zabeležite ime in številko serije zdravila, s čimer vodite seznam uporabljenih serij.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Revestive, kot bi smeli

Če ste otroku injicirali več zdravila Revestive, kot vam je naročil zdravnik, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Revestive

Če ste pozabili injicirati to zdravilo (ali ga ne morete injicirati ob običajnem času), ga uporabite takoj, ko je to mogoče v istem dnevu. Nikoli ne uporabite več kot ene injekcije v istem dnevu. Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Revestive

Uporabljajte to zdravilo toliko časa, dokler ga predpisuje otrokov zdravnik. Ne prenehajte uporabljati tega zdravila, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, saj nenadna prekinitve lahko povzroči spremembe v otrokovem ravnotežju telesnih tekočin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj poiščite medicinsko pomoč, če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- Kongestivno srčno popuščanje. Posvetujte se z zdravnikom, če vaš otrok občuti utrujenost, kratko sapo ali otekanje gležnjev ali nog ali obraza.
- Vnetje trebušne slinavke (pankreatitis). Posvetujte se z zdravnikom ali z urgentno enoto, če ima otrok hude bolečine v trebuhu in vročino.
- Obstrukcija črevesa (zapora črevesa). Posvetujte se z zdravnikom ali z urgentno enoto, če ima otrok hude bolečine v trebuhu, bruha in je zaprt.
- Zmanjšan iztok žolča iz žolčnika in/ali vnetje žolčnika. Posvetujte se z zdravnikom ali z urgentno enoto, če ima otrok porumenelo kožo in beločnici, ga srbi, ima temen urin in svetlo obarvano blato ali bolečino v desnem zgornjem delu trebuha ali na sredini trebuha.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- Omedlevica. Če ima vaš otrok normalen srčni utrip, normalno hitro diha in se hitro zbudi, se posvetujte z zdravnikom.
V vseh ostalih primerih poiščite pomoč v najkrajšem možnem času.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba dihal (kakršna koli okužba sinusov, žrela, dihalnih poti ali pljuč);
- glavobol,
- bolečine v trebuhu, napet trebuh, občutek slabosti (navzea), otekanje stome (umetna odprtina za odvajanje blata), bruhanje;
- pordelost, bolečina ali oteklina na mestu injiciranja.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- gripa (influenca) ali gripi podobni simptomi,
- zmanjšan apetit,
- otekanje rok in/ali nog,
- nespečnost, tesnoba,
- kašelj, kratka sapa,
- polipi (majhne nenormalne tvorbe) v debelem črevesu vašega otroka,
- vetrovi (flatulenca),
- zožitev ali zapora otrokovega izvodila trebušne slinavke, ki lahko povzroči vnetje trebušne slinavke,
- vnetje trebušne slinavke.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- polipi (majhne nenormalne tvorbe) v otrokovem tankem črevesu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijska reakcija (preobčutljivost),
- zastajanje tekočine,
- polipi (majhne nenormalne tvorbe) v otrokovem želodcu.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Na splošno so neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih podobni kot pri odraslih.

Pri otrocih, mlajših od 4 mesecev, so izkušnje omejene.

Poročanje o neželenih učinkih

Če otrok opazi katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O

neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Revestive

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, viali in napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji je treba raztopino z mikrobiološkega vidika uporabiti takoj. Vendar pa je dokazano, da je raztopina kemično in fizikalno stabilna 24 ur pri 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina motna ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Odvrzite vse igle in injekcijske brizge v vsebnik za ostre predmete.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Revestive

- Učinkovina je teduglutid. Ena viala praška vsebuje 1,25 mg teduglutida. Po rekonstituciji ena viala vsebuje 1,25 mg teduglutida v 0,5 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 2,5 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, manitol, natrijev fosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat.
- Vehikel vsebuje vodo za injekcije.

Izgled zdravila Revestive in vsebina pakiranja

Zdravilo Revestive je prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (1,25 mg teduglutida v viali, 0,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi).

Prašek je bel, vehikel pa je bister in brezbarven.

Zdravilo Revestive je na voljo v pakiranju po 28 vial praška z 28 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Österreich

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

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

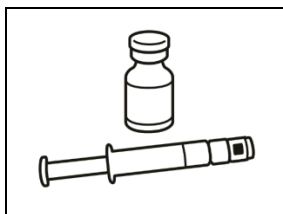
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za pripravo in injiciranje zdravila Revestive

Pomembne informacije:

- Pred uporabo zdravila Revestive preberite navodilo za uporabo.
- Zdravilo Revestive je namenjeno injiciranju pod kožo (subkutana injekcija).
- Ne injicirajte zdravila Revestive v veno (intravensko) ali mišico (intramuskularno).
- Zdravilo Revestive shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, viali in napolnjeni brizgi. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Vendar pa je dokazano, da je raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur pri 25 °C.
- Zdravila Revestive ne smete uporabiti, če je raztopina motna ali če vsebuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.
- Vse igle in injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za ostre predmete.



Pripomočki, ki so na voljo v pakiranju:

- 28 vial s po 1,25 mg teduglutida v obliki praška,
- 28 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom.

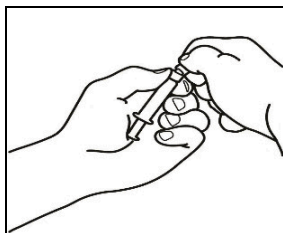
Potrebni pripomočki, ki niso vključeni v pakiranju:

- rekonstitucijske igle (velikost 22G, dolžina 1½" (0,7 x 40 mm)),
- 0,5 ali 1 ml injekcijske brizge (z merilno lestvico v razmikih po 0,02 ml ali manj). **Za otroke lahko uporabimo 0,5-mililitrsko (ali manjšo) injekcijsko brizgo,**
- tanke injekcijske igle za injiciranje v podkožje (npr. velikost 26G, dolžina 5/8" (0,45 x 16 mm), za otroke pa ustrezno manjše igle),
- alkoholne krpice,
- alkoholne blazinice,
- neprebodni vsebnik za varno odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg in igel.

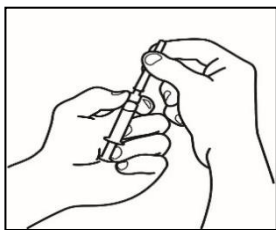
OPOZORILO: Pred začetkom postopka zagotovite čisto delovno površino in si umijte roke, preden nadaljujete.

1. Sestavite napolnjeno injekcijsko brizgo

Ko imate pripravljene vse potrebne pripomočke, sestavite napolnjeno injekcijsko brizgo. Naslednji postopek prikazuje, kako to naredite.



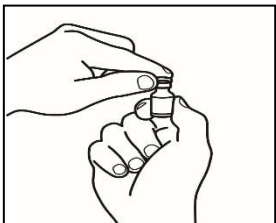
1.1 Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in odstranite zgornji del bele plastične zaporke, tako da je pripravljena za pritrditev rekonstitucijske igle.



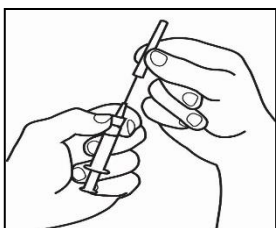
1.2 Pritrdite rekonstitucijsko iglo (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) na sestavljeno napolnjeno injekcijsko brizgo s privijanjem v smeri urinega kazalca.

2. Raztopite prašek

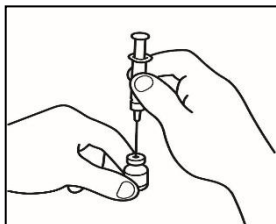
Zdaj ste pripravljeni na raztapljanje praška v vehiklu.



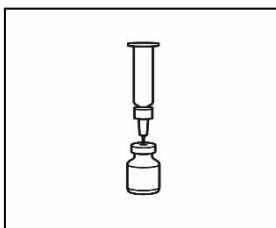
2.1 Odstranite modri pokrovček z vialo s praškom, obrišite vrhnjo površino z alkoholno krpico in pustite, da se posuši. Ne dotikajte se vrhnje površine vialo.



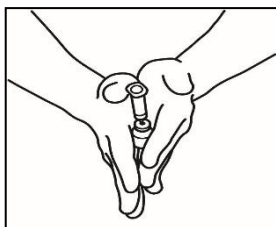
2.2 Odstranite pokrovček rekonstitucijske igle s sestavljene napolnjene injekcijske brizge z vehiklom, ne da bi se dotaknili igelne konice.



2.3 Vzemite vialo s praškom, z rekonstitucijsko iglo, ki je pritrjena na sestavljeno napolnjeno injekcijsko brizgo, prebodite sredino gumijaste zaporke, nežno pritisnite bat do konca in injicirajte celotno količino vehikla v vialo.

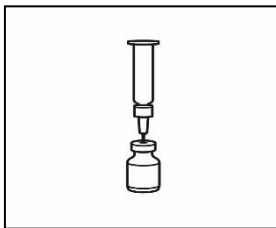


2.4 Rekonstitucijsko iglo in prazno injekcijsko brizgo pustite v viali. Vialo pustite mirovati približno 30 sekund.



2.5 Nežno valjajte vialo med dlanmi približno 15 sekund. Nato enkrat nežno obrnite vialo navzdol, medtem ko sta rekonstitucijska igla in prazna injekcijska brizga še vedno v viali.

OPOZORILO: Ne stresajte vialo. Stresanje vialo lahko povzroči nastanek pene, ki oteži pretakanje raztopine iz vialo.



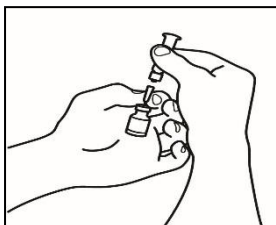
2.6 Pustite vialo mirovati približno dve minuti.

2.7 Poglejte, ali je v viali še kaj neraztopljenega praška. Če ostane v viali neraztopljen prašek, ponovite koraka 2.5 in 2.6. Ne stresajte vial. Če v viali še vedno ostane neraztopljen prašek, zavržite vialo in z novo vialo znova začnite s pripravo od začetka.

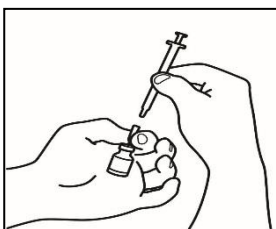
OPOZORILO: Končna raztopina mora biti bistra. Če je raztopina motna ali če vsebuje delce, je ne smete injicirati.

OPOZORILO: Po pripravi je treba raztopino takoj uporabiti. Shraniti jo je treba pri temperaturi do 25 °C, najdaljši dopustni čas shranjevanja je štiriindvajset ur.

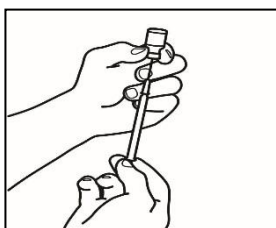
3. Pripravite injekcijsko brizgo



3.1 Odstranite rekonstitucijsko brizgo z rekonstitucijske igle, ki je še vedno v viali, in rekonstitucijsko brizgo zavržite.

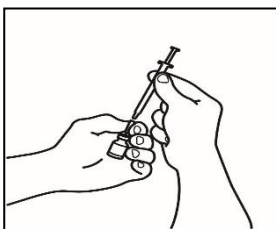


3.2 Vzemite injekcijsko brizgo in jo pritrdite na rekonstitucijsko iglo, ki je še vedno v viali.

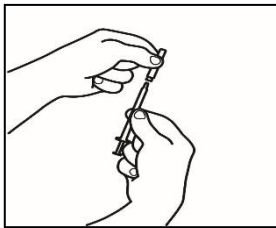


3.3 Vialo obrnite navzdol in povlecite konico rekonstitucijske igle bliže pokrovčku. Nežno povlecite bat nazaj in tako omogočite, da zdravilo steče v injekcijsko brizgo.

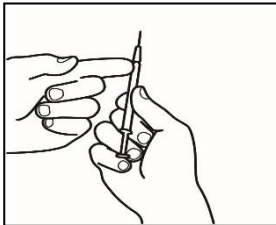
OPOZORILO: Če vam je otrokov zdravnik predpisal dve viali, pripravite drugo napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in drugo vialo s praškom, kot je prikazano v glavnih korakih 1 in 2. Prenesite raztopino iz druge vialo v isto injekcijsko brizgo s ponovitvijo koraka 3.



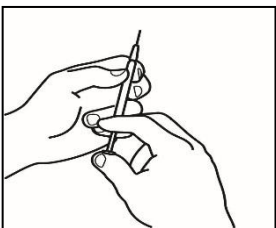
3.4 Odstranite injekcijsko brizgo z rekonstitucijske igle in pustite iglo v viali. Vialo in rekonstitucijsko iglo zavržite skupaj v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.



3.5 Vzemite injekcijsko iglo, vendar z nje ne odstranite pokrovčka. Iglo pritrdite na injekcijsko brizgo z zdravilom.

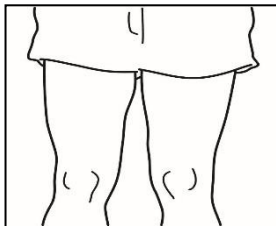
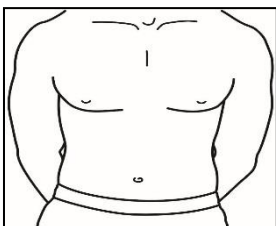


3.6 Preverite morebitno prisotnost zračnih mehurčkov. Če so zračni mehurčki prisotni, nežno potrkaite na injekcijsko brizgo, dokler se ne dvignejo na površje. Potem nežno pritisnite na bat in iztisnite zrak.



3.7 Odmerek v ml za vašega otroka je izračunal otrokov zdravnik. Iztisnite odvečni volumen iz injekcijske brizge, dokler ne dosežete otrokovega odmerka, igla pa naj bo še pokrita s pokrovčkom.

4. Injicirajte raztopino

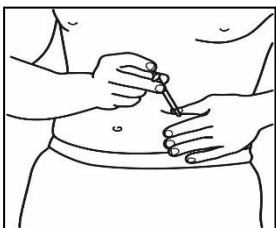


4.1 Izberite predel na otrokovem trebuhu ali, v primeru bolečin ali zatrdlin tkiva na otrokovem trebuhu, predel na otrokovem stegnu, kamor boste lahko injicirali zdravilo (glejte sliko).

OPOZORILO: Ne uporabljajte istega področja za injekcijo vsak dan – izmenjujte mesta injiciranja (uporabite zgornji, spodnji, levi in desni del otrokovega trebuha) v izogib nelagodju. Izogibajte se predelom, ki so vneti, otekli, prekriti z brazgotino, pegami, kožnimi znamenji ali drugimi spremembami.



4.2 Očistite izbrano mesto injiciranja na otrokovi koži z alkoholno blazinico, to naredite s krožnimi gibi v smeri navzven. Pustite, da se predel posuši na zraku.



4.3 Odstranite plastični pokrovček z igle na pripravljene injekcijski brizgi. Nežno primite očiščeno kožo na mestu injiciranja z eno roko. Z drugo roko držite injekcijsko brizgo, kot bi držali svinčnik. Upognite zapestje nazaj in hitro vbodite iglo pod kotom 45°.

4.4 Bat povlecite nekoliko nazaj. Če opazite kri v injekcijski brizgi, izvlecite iglo in iglo na injekcijski brizgi nadomestite s čisto iglo enake velikosti. Še vedno lahko uporabite zdravilo, ki je že v injekcijski brizgi. Poskusite injicirati v drugo mesto injiciranja na očiščenem področju kože.

4.5 Zdravilo injicirajte počasi z enakomernim pritiskanjem na bat, dokler ne injicirate celotne količine zdravila in izpraznite injekcijsko brizgo.

4.6 Izvlecite iglo naravnost ven iz kože in jo zavržite skupaj z brizgo v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov. Na mestu injiciranja lahko pride do manjše krvavitve. Po potrebi nežno pritisnite na mesto injiciranja z alkoholno blazinico ali zložencem gaze 2 x 2, dokler se krvavitev ne ustavi.

4.7 Odvrzite vse igle in injekcijske brizge v vsebnik za ostre predmete ali v vsebnik s trdim ohišjem (npr. plastenka od detergenta s pokrovom). Ta vsebnik mora biti odporen na vbode (na vrhu in ob straneh). Če potrebujete vsebnik za ostre predmete, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Navodilo za uporabo

Revestive 5 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje teduglutid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Revestive in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Revestive
3. Kako uporabljati zdravilo Revestive
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Revestive
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Revestive in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Revestive vsebuje učinkovino teduglutid. Izboljša absorpcijo hranil in tekočine iz preostanka vaših prebavil (črevesa).

Zdravilo Revestive se uporablja za zdravljenje odraslih, otrok in mladostnikov (starih 4 mesece ali več) s sindromom kratkega črevesa. Sindrom kratkega črevesa je bolezen, ki nastane zaradi nezmožnosti za absorpcijo hranilnih snovi in tekočine iz hrane preko črevesa. Pogosto jo povzroči popolna ali delna kirurška odstranitev tankega črevesa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Revestive

Ne uporabljajte zdravila Revestive:

- če ste alergični na teduglutid ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na sledi ostankov tetraciklina.
- če imate raka ali če obstaja sum, da imate raka.
- če ste imeli v zadnjih petih letih raka prebavil, vključno z jetri, žolčnikom ali žolčevodi in trebušno slinavko.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Revestive se posvetujte z zdravnikom:

- če imate močno okvarjeno delovanje jeter. Vaš zdravnik bo to upošteval pri predpisovanju tega zdravila.
- če imate določene kardiovaskularne bolezni (prizadenejo srce in/ali krvne žile), na primer visok krvni tlak (hipertenzija) ali šibko srce (srčno popuščanje). Znaki in simptomi vključujejo nenadno povečanje telesne mase, otekanje obraza, otekanje gležnjev in/ali kratko sapo.
- če imate druge težke bolezni, ki niso dobro nadzorovane. Vaš zdravnik bo to upošteval pri predpisovanju tega zdravila.
- če imate okvarjeno delovanje ledvic. Vaš zdravnik vam utegne predpisati nižji odmerek tega zdravila.

Ob začetku zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Revestive vam bo zdravnik mogoče prilagodil količino intravenskih tekočin ali prehrane, ki jih prejimate.

Zdravniški pregledi pred in med zdravljenjem z zdravilom Revestive

Preden se začnete zdraviti s tem zdravilom, bo vaš zdravnik moral narediti kolonoskopijo (postopek, pri katerem si zdravnik ogleda notranjost vašega debelega črevesa in danke, da vidi, ali so prisotni polipi (majhne nenormalne rašče), in jih odstrani. Priporočljivo je, da vaš zdravnik opravi to preiskavo enkrat letno v prvih dveh letih po začetku zdravljenja in nato najmanj v petletnih razmikih. Če najdejo polipe, preden se začnete zdraviti z zdravilom Revestive ali med zdravljenjem z zdravilom Revestive, bo vaš zdravnik odločil, ali še lahko nadaljujete z uporabo tega zdravila. Zdravila Revestive ne smete jemati, če pri kolonoskopiji odkrijejo, da imate raka. Zdravnik bo spremljal vaše telesne tekočine in elektrolite, saj lahko neravnovesje povzroči preobremenitev s tekočino ali dehidracijo.

Vaš zdravnik bo še posebej skrben in bo spremljal delovanje vašega tankega črevesa ter bo pozoren na znake in simptome, ki kažejo na težave vašega žolčnika, žolčevodov in trebušne slinavke.

Otroci in mladostniki

Zdravniški pregledi pred in med zdravljenjem z zdravilom Revestive

Preden se boste začeli zdraviti s tem zdravilom, vam bodo morali narediti preiskavo, s katero bodo ugotovili, ali je v vašem blatu kri. Naredili vam bodo tudi kolonoskopijo (postopek, pri katerem si zdravnik ogleda notranjost vašega debelega črevesa in danke, da vidi, ali so prisotni polipi (majhne nenormalne tvorbe), in jih odstrani), če imate nepojasnjeno kri v blatu. Če najdejo polipe, preden se začnete zdraviti z zdravilom Revestive, bo vaš zdravnik odločil, ali boste zdravilo začeli jemati. Zdravila Revestive ne smete jemati, če pri kolonoskopiji odkrijejo, da imate raka. Če boste nadaljevali zdravljenje z zdravilom Revestive, vam bo zdravnik delal nadaljnje kolonoskopije. Zdravnik bo spremljal telesne tekočine in elektrolite vašega otroka, saj lahko neravnovesje povzroči preobremenitev s tekočino ali dehidracijo.

Otroci, mlajši od 4 mesecev

Otroci, mlajši od 4 mesecev, tega zdravila ne smejo uporabljati, ker so v tej starostni skupini izkušnje z zdravilom Revestive omejene.

Druga zdravila in zdravilo Revestive

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Revestive lahko vpliva na absorpcijo drugih zdravil iz črevesa in s tem na učinkovitost njihovega delovanja. Vaš zdravnik utegne spremeniti odmerke vaših drugih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, uporaba zdravila Revestive ni priporočljiva.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroči občutek vrtoglavice. Če se vam to zgodi, ne smete upravljati vozil ali strojev, dokler se vaše počutje ne izboljša.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Revestive

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Previdnost je potrebna, če ste alergični na tetracikline (glejte poglavje »**Ne uporabljajte zdravila Revestive**«).

3. Kako uporabljati zdravilo Revestive

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Odmerek

Priporočeni dnevni odmerek je 0,05 mg na kg telesne mase. Odmerek se odmerja v mililitrih (ml) raztopine.

Vaš zdravnik bo glede na vašo telesno maso izbral odmerek, ki je primeren za vas. Povedal vam bo, kateri odmerek injicirati. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Revestive se lahko uporablja pri otrocih in mladostnikih (starih 4 mesece ali več). Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.

Kako uporabljati zdravilo Revestive

Zdravilo Revestive se injicira pod kožo (subkutano) enkrat na dan. Injekcijo si lahko vbrizgate sami ali pa vam jo vbrizga druga oseba, na primer vaš zdravnik, njegov/a pomočnik/ca ali vaša patronažna medicinska sestra. Če si zdravilo injicirate sami ali vam ga injicira negovalec, morate vi ali vaš negovalec opraviti ustrezno usposabljanje pod nadzorstvom svojega zdravnika ali medicinske sestre. Podrobna navodila za injiciranje boste našli na koncu tega navodila.

Zelo priporočljivo je, da vsakokrat, ko vi ali vaš otrok prejmete zdravilo Revestive, zabeležite ime in številko serije zdravila, s čimer vodite seznam uporabljenih serij.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Revestive, kot bi smeli

Če ste si injicirali več zdravila Revestive, kot vam je naročil vaš zdravnik, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Revestive

Če ste si pozabili injicirati to zdravilo (ali si ga ne morete injicirati ob običajnem času), ga uporabite takoj, ko je to mogoče v istem dnevu. Nikoli ne uporabite več kot ene injekcije v istem dnevu. Ne injicirajte si dvojnega odmerka, če ste pozabili prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Revestive

Uporabljajte to zdravilo toliko časa, dokler vam ga predpisuje vaš zdravnik. Ne prenehajte uporabljati tega zdravila, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom, saj nenadna prekinitve lahko povzroči spremembe v ravnotežju telesnih tekočin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj poiščite medicinsko pomoč, če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- Kongestivno srčno popuščanje. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če občutite utrujenost, kratko sapo ali otekanje gležnjev ali nog ali obraza.
- Vnetje trebušne slinavke (pankreatitis). Posvetujte se s svojim zdravnikom ali z urgentno enoto, če imate hude bolečine v trebuhu in vročino.
- Obstrukcija črevesa (zapora črevesa). Posvetujte se s svojim zdravnikom ali z urgentno enoto, če imate hude bolečine v trebuhu, bruhanje in ste zaprti.
- Zmanjšan iztok žolča iz žolčnika in/ali vnetje žolčnika. Posvetujte se s svojim zdravnikom ali z urgentno enoto, če imate porumenelo kožo in beločnici, vas srbi, imate temen urin in svetlo obarvano blato ali bolečino v desnem zgornjem delu trebuha ali na sredini trebuha.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- Omedlevica. Če imate normalen srčni utrip, normalno hitro dihate in se hitro zbudite, se posvetujte s svojim zdravnikom. V drugih primerih čimprej poiščite pomoč.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba dihal (kakršna koli okužba sinusov, žrela, dihalnih poti ali pljuč);
- glavobol,
- bolečine v trebuhu, napet trebuh, občutek slabosti (navzea), otekanje stome (umetna odprtina za odvajanje blata), bruhanje;
- pordelost, bolečina ali oteklina na mestu injiciranja.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- gripa (influenca) ali gripi podobni simptomi,
- zmanjšan apetit,
- otekanje rok in/ali nog,
- nespečnost, tesnoba,
- kašelj, kratka sapa,
- polipi (majhne nenormalne tvorbe) v debelem črevesu,
- vetrovi (flatulenca),
- zožitev ali zapora izvodila trebušne slinavke, ki lahko povzroči vnetje trebušne slinavke,
- vnetje trebušne slinavke.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- polipi (majhne nenormalne tvorbe) v tankem črevesu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijska reakcija (preobčutljivost),
- zastajanje tekočine,

polipi (majhne nenormalne tvorbe) v želodcu.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Na splošno so neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih podobni kot pri odraslih.

Pri otrocih, mlajših od 4 mesecev, so izkušnje omejene.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Revestive

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, viali in napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji je treba raztopino z mikrobiološkega vidika uporabiti takoj. Vendar pa je dokazano, da je raztopina kemično in fizikalno stabilna 3 ure pri 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina motna ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Odvrzite vse igle in injekcijske brizge v vsebnik za ostre predmete.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Revestive

- Učinkovina je teduglutid. Ena viala praška vsebuje 5 mg teduglutida. Po rekonstituciji ena viala vsebuje 5 mg teduglutida v 0,5 ml raztopine, kar ustreza koncentraciji 10 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, manitol, natrijev fosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev hidroksid (uravnavanje pH), klorovodikova kislina (uravnavanje pH).
- Vehikel vsebuje vodo za injekcije.

Izgled zdravila Revestive in vsebina pakiranja

Zdravilo Revestive je prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (5 mg teduglutida v viali, 0,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi).

Prašek je bel, vehikel pa je bister in brezbarven.

Zdravilo Revestive je na voljo v velikostih pakiranja po 1 vialo praška z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo ali 28 vial praška z 28 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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 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

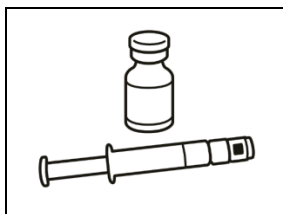
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za pripravo in injiciranje zdravila Revestive

Pomembne informacije:

- Pred uporabo zdravila Revestive preberite navodilo za uporabo.
- Zdravilo Revestive je namenjeno injiciranju pod kožo (subkutana injekcija).
- Ne injicirajte zdravila Revestive v veno (intravensko) ali mišico (intramuskularno).
- Zdravilo Revestive shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, viali in napolnjeni brizgi. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Ne zamrzujte.
- Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Vendar pa je dokazano, da je raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 3 ure pri 25 °C.
- Zdravila Revestive ne smete uporabiti, če je raztopina motna ali če vsebuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.
- Vse igle in injekcijske brizge zavržite v vsebnik za ostre predmete.



Pripomočki, ki so na voljo v pakiranju:

- 1 ali 28 vial s po 5 mg teduglutida v obliki praška,
- 1 ali 28 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom.

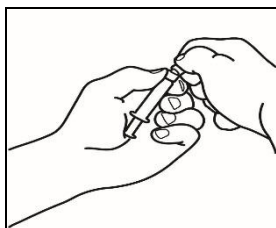
Potrebni pripomočki, ki niso vključeni v pakiranju:

- rekonstitucijske igle (velikost 22G, dolžina 1½" (0,7 x 40 mm)),
- 0,5 ali 1 ml injekcijske brizge (z merilno lestvico v razmikih po 0,02 ml ali manj). **Za otroke lahko uporabimo 0,5-mililitrsko (ali manjšo) injekcijsko brizgo,**
- tanke injekcijske igle za injiciranje v podkožje (npr. velikost 26G, dolžina 5/8" (0,45 x 16 mm), za otroke pa ustrezno manjše igle),
- alkoholne krpice,
- alkoholne blazinice,
- neprebodni vsebnik za varno odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg in igel.

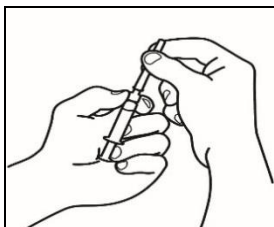
OPOZORILO: Pred začetkom postopka zagotovite čisto delovno površino in si umijte roke, preden nadaljujete.

1. Sestavite napolnjeno injekcijsko brizgo

Ko imate pripravljene vse potrebne pripomočke, sestavite napolnjeno injekcijsko brizgo. Naslednji postopek prikazuje, kako to naredite.



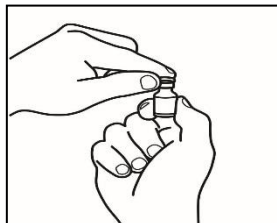
1.1 Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in odstranite zgornji del belega plastičnega pokrovčka na napolnjeni injekcijski brizgi, tako da je pripravljena za pritrditev rekonstitucijske igle.



1.2 Pritrdite rekonstitucijsko iglo (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) na sestavljeno napolnjeno injekcijsko brizgo s privijanjem v smeri urinega kazalca.

2. Raztopite prašek

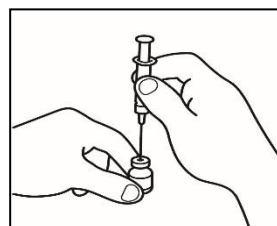
Zdaj ste pripravljeni na raztapljanje praška v vehiklu.



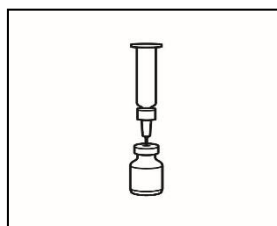
2.1 Odstranite zeleni pokrovček z vialo s praškom, obrišite vrhnjo površino z alkoholno krpico in pustite, da se posuši. Ne dotikajte se vrhnje površine vialo.



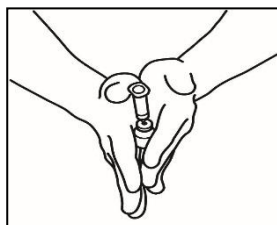
2.2 Odstranite pokrovček rekonstitucijske igle s sestavljene napolnjene injekcijske brizge z vehiklom, ne da bi se dotaknili igelne konice.



2.3 Vzemite vialo s praškom, z rekonstitucijsko iglo, ki je pritrjena na sestavljeno napolnjeno injekcijsko brizgo, prebodite sredino gumijaste zaporke, nežno pritisnite bat do konca in injicirajte celotno količino vehikla v vialo.

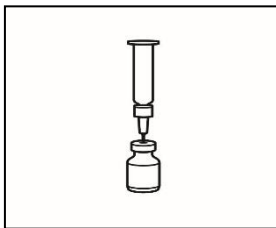


2.4 Rekonstitucijsko iglo in prazno injekcijsko brizgo pustite v viali. Vialo pustite mirovati približno 30 sekund.



2.5 Nežno valjajte vialo med dlanmi približno 15 sekund. Nato enkrat nežno obrnite vialo navzdol, medtem ko sta rekonstitucijska igla in prazna injekcijska brizga še vedno v viali.

OPOZORILO: Ne stresajte vialo. Stresanje vialo lahko povzroči nastanek pene, ki oteži pretakanje raztopine iz vialo.



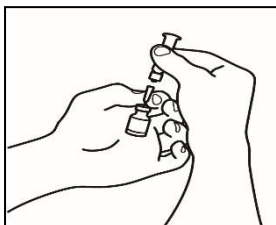
2.6 Pustite vialo mirovati približno dve minuti.

2.7 Poglejte, ali je v viali še kaj neraztopljenega praška. Če ostane v viali neraztopljen prašek, ponovite koraka 2.5 in 2.6. Ne stresajte vial. Če v viali še vedno ostane neraztopljen prašek, zavržite vialo in z novo vialo znova začnite s pripravo od začetka.

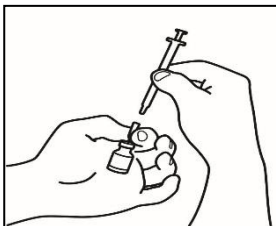
OPOZORILO: Končna raztopina mora biti bistra. Če je raztopina motna ali če vsebuje delce, je ne smete injicirati.

OPOZORILO: Po pripravi je treba raztopino takoj uporabiti. Shraniti jo je treba pri temperaturi do 25 °C, najdaljši dopustni čas shranjevanja je tri ure.

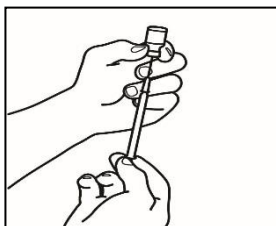
3. Pripravite injekcijsko brizgo



3.1 Odstranite rekonstitucijsko brizgo z rekonstitucijske igle, ki je še vedno v viali, in rekonstitucijsko brizgo zavržite.

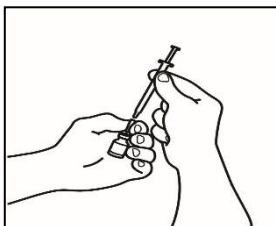


3.2 Vzemite injekcijsko brizgo in jo pritrdite na rekonstitucijsko iglo, ki je še vedno v viali.

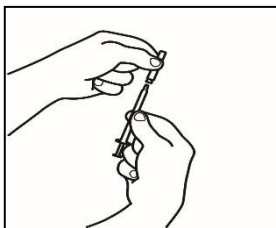


3.3 Vialo obrnite navzdol in povlecite konico rekonstitucijske igle bliže pokrovčku. Nežno povlecite bat nazaj in tako omogočite, da zdravilo steče v injekcijsko brizgo.

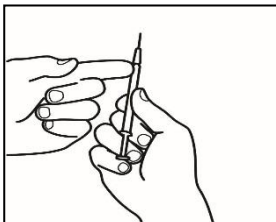
OPOZORILO: Če vam je vaš zdravnik predpisal dve viali, pripravite drugo napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in drugo vialo s praškom, kot je prikazano v glavnih korakih 1 in 2. Prenesite raztopino iz druge viale v isto injekcijsko brizgo s ponovitvijo koraka 3.



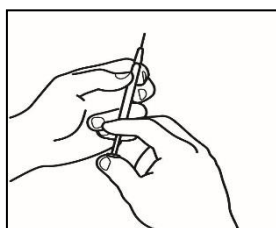
3.4 Odstranite injekcijsko brizgo z rekonstitucijske igle in pustite iglo v viali. Vialo in rekonstitucijsko iglo zavržite skupaj v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.



3.5 Vzemite injekcijsko iglo, vendar z nje ne odstranite pokrovčka. Iglo pritrdite na injekcijsko brizgo z zdravilom.

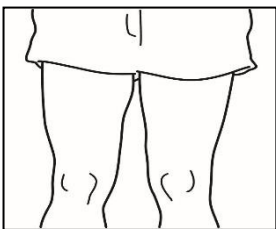
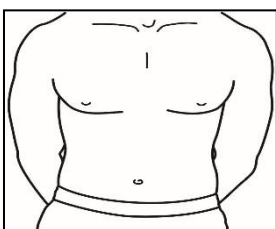


3.6 Preverite morebitno prisotnost zračnih mehurčkov. Če so zračni mehurčki prisotni, nežno potrkajte na injekcijsko brizgo, dokler se ne dvignejo na površje. Potem nežno pritisnite na bat in iztisnite zrak.



3.7 Vaš odmerek v ml je izračunal vaš zdravnik. Iztisnite odvečni volumen iz injekcijske brizge, dokler ne dosežete svojega odmerka, igla pa naj bo še pokrita s pokrovčkom.

4. Injicirajte raztopino

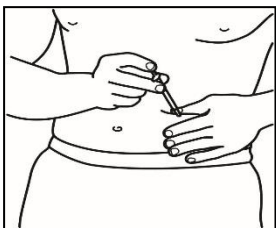


4.1 Izberite si predel na svojem trebuhu ali, v primeru bolečin ali zatrdlin tkiva na vašem trebuhu, predel na svojem stegnu, kamor boste lahko injicirali zdravilo (glejte sliko).

OPOZORILO: Ne uporabljajte istega področja za injekcijo vsak dan – izmenjujte mesta injiciranja (uporabite zgornji, spodnji, levi in desni del trebuha) v izogib nelagodju. Izogibajte se področjem, ki so vneta, otekla, prekrita z brazgotino, pegami, kožnimi znamenji ali drugimi spremembami.



4.2 Očistite izbrano mesto injiciranja na svoji koži z alkoholno blazinico, to naredite s krožnimi gibi v smeri navzven. Pustite, da se področje posuši na zraku.



4.3 Odstranite plastični pokrovček z igle na pripravljeni injekcijski brizgi. Nežno primite očiščeno kožo na mestu injiciranja z eno roko. Z drugo roko držite injekcijsko brizgo, kot bi držali svinčnik. Upognite zapestje nazaj in hitro vbodite iglo pod kotom 45°.

4.4 Bat povlecite nekoliko nazaj. Če opazite kri v injekcijski brizgi, izvlecite iglo in iglo na injekcijski brizgi nadomestite s čisto iglo enake velikosti. Še vedno lahko uporabite zdravilo, ki je že v injekcijski brizgi. Poskusite injicirati v drugo mesto injiciranja na očiščenem področju kože.

4.5 Zdravilo injicirajte počasi z enakomernim pritiskanjem na bat, dokler ne injicirate celotne količine zdravila in izpraznite injekcijsko brizgo.

4.6 Izvlecite iglo naravnost ven iz kože in jo zavržite skupaj z brizgo v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov. Na mestu injiciranja lahko pride do manjše krvavitve. Po potrebi nežno pritisnite na mesto injiciranja z alkoholno blazinico ali zložencem gaze 2 x 2, dokler se krvavitev ne ustavi.

4.7 Odvrzite vse igle in injekcijske brizge v vsebnik za ostre predmete ali v vsebnik s trdim ohišjem (npr. plastenka od detergenta s pokrovom). Ta vsebnik mora biti odporen na vbode (na vrhu in ob straneh). Če potrebujete vsebnik za ostre predmete, se posvetujte s svojim zdravnikom.