PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Revestive 1,25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 1,25 mg teduglutida*.
Nakon rekonstitucije svaka bočica sadrži 1,25 mg teduglutida u 0,5 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 2,5 mg/ml.

*analog glukagonu sličnog peptida-2 (GLP-2) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama *Escherichia coli.*

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
Prašak je bijeli, a otapalo bistro i bezbojno.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Revestive indiciran je za liječenje bolesnika od navršena 4 mjeseca korigirane gestacijske dobi nadalje sa sindromom kratkog crijeva (SKC). Bolesnici trebaju biti stabilni nakon razdoblja adaptacije crijeva poslije operacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u liječenju SKC-a.

Liječenje ne smije započeti sve dok se ne može razumno pretpostaviti da je bolesnik stabilan nakon razdoblja adaptacije crijeva. Prije početka liječenja potrebno je optimizirati i stabilizirati intravenski unos tekućine i hranjivih tvari.

Kliničke procjene liječnika trebaju uzeti u obzir i pojedinačne ciljeve liječenja i sklonosti bolesnika. Liječenje treba prekinuti ako se ne postigne nikakvo opće poboljšanje stanja bolesnika. Učinkovitost i sigurnost kod svih bolesnika treba konstantno pažljivo pratiti sukladno kliničkim smjernicama.

Doziranje

Pedijatrijska populacija (≥ 4 mjeseca)

Liječenje treba započeti pod nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u liječenju SKC-a u pedijatrijskih bolesnika.

Preporučena doza lijeka Revestive u djece i adolescenata (u dobi od navršena 4 mjeseca korigirane gestacijske dobi do 17 godina) iznosi 0,05 mg/kg tjelesne težine jedanput dnevno. Volumeni injekcije

prema tjelesnoj težini kad se upotrebljava bočica jačine 1,25 mg navedeni su u nastavku u tablici 1. Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine > 20 kg treba primijeniti bočicu jačine 5 mg.

Ako se propusti doza, treba je primijeniti što je prije moguće istoga dana. Preporučuje se liječenje u trajanju od 6 mjeseci, a nakon toga je potrebno procijeniti učinak liječenja. U djece u dobi ispod dvije godine potrebno je procijeniti učinak liječenja nakon 12 tjedana.

Tablica 1: Volumen injekcije prema tjelesnoj težini za pedijatrijsku populaciju (≥ 4 mjeseca)

Tjelesna težina	**Jačina 1,25 mg** Volumen injekcije
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	primijeniti bočicu jačine 5 mg*

*Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine veće od 20 kg treba primijeniti bočicu jačine 5 mg. Za informacije o doziranju pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za Revestive 5 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Odrasli

Preporučena doza lijeka Revestive u odraslih iznosi 0,05 mg/kg tjelesne težine primijenjena jedanput dnevno. Za odrasle bolesnike treba primijeniti bočicu jačine 5 mg. Za informacije o doziranju pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za Revestive 5 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. U pedijatrijskih bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min) i bubrežnim zatajenjem u završnoj fazi, dnevnu dozu treba smanjiti za 50% (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Na temelju ispitivanja provedenog u odraslih ispitanika s Child-Pugh stadijem B, u pedijatrijskih bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. Lijek Revestive nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija (< 4 mjeseca)
Trenutno nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 4 mjeseca korigirane gestacijske dobi.

Način primjene

Rekonstituiranu otopinu treba primijeniti supkutanom injekcijom jedanput dnevno, izmjenjujući mjesto primjene između 1 od 4 kvadranta trbuha. Ako je primjena u trbuh otežana zbog boli, ožiljaka ili otvrdnuća tkiva, može se primijeniti i u bedro. Revestive se ne smije primjenjivati intravenski niti intramuskularno.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili tetraciklin koji je preostao u tragovima.

Aktivna zloćudna bolest ili sumnja na nju.

Bolesnici s anamnezom zloćudnih bolesti gastrointestinalnog trakta, uključujući hepatobilijarni sustav i gušteraču, u posljednjih pet godina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izrazito se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Revestive zabilježi naziv i serijski broj lijeka, kako bi se sačuvala poveznica između bolesnika i serije lijeka.

Odrasli

Kolorektalni polipi

U vrijeme početka terapije lijekom Revestive potrebno je učiniti kolonoskopiju i odstraniti polipe. Tijekom prve 2 godine liječenja lijekom Revestive preporučuje se kontrolna kolonoskopija (ili druge metode slikovnog prikaza) jednom godišnje. Naknadne kolonoskopije preporučuju se u razmacima od najmanje pet godina. Kod svakog bolesnika treba na temelju bolesnikovih karakteristika (npr. dobi, bolesti u podlozi) procijeniti jesu li potrebne češće kontrole. Vidjeti također dio 5.1. Ako se pronađe polip, preporučuje se slijediti važeće smjernice o praćenju polipa. U slučaju maligne bolesti, terapiju lijekom Revestive mora se prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Gastrointestinalne novotvorine uključujući hepatobilijarni sustav

U ispitivanju kancerogenosti na štakorima pronađeni su benigni tumori u tankom crijevu i ekstrahepatičnim žučnim vodovima. U bolesnika sa sindromom kratkog crijeva (SKC) također je uočen nastanak malih intestinalnih polipa unutar nekoliko mjeseci nakon početka liječenja teduglutidom. Stoga se prije početka i tijekom liječenja teduglutidom proporučuje endoskopija gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta ili neka druga vrsta snimanja. Ako se utvrdi novotvorina, treba je ukloniti. U slučaju maligne bolesti terapiju teduglutidom mora se prekinuti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Žučni mjehur i žučni vodovi

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su slučajevi kolecistitisa, kolangitisa i kolelitijaze. U slučaju pojave simptoma vezanih za žučni mjehur i žučne vodove, treba ponovno procijeniti potrebu za daljnjim liječenjem lijekom Revestive.

Bolesti gušterače

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su nuspojave poput kroničnog i akutnog pankreatitisa, stenoze glavnog gušteračnog voda, infekcije gušterače i povišenja amilaza i lipaza u krvi. Ako se pojave nuspojave vezane uz gušteraču, treba ponovno procijeniti potrebu za daljnjim liječenjem lijekom Revestive.

Praćenje tankog crijeva, žučnog mjehura, žučnih vodova i gušterače

Bolesnike sa SKC-om treba sukladno kliničkim smjernicama pomno nadzirati. To obično uključuje praćenje funkcije tankog crijeva, žučnog mjehura i žučnih vodova te gušterače kako bi se uočili znakovi i simptomi, a prema potrebi učinile dodatne laboratorijske pretrage te pretrage odgovarajućom tehnikom slikovnog prikaza.

Opstrukcija crijeva

U kliničkim ispitivanjima su prijavljeni slučajevi opstrukcije crijeva. U slučaju ponavljajuće opstrukcije crijeva treba ponovno procijeniti potrebu za daljnjim liječenjem lijekom Revestive.

Preopterećenje tekućinom i ravnoteža elektrolita

Kako bi se izbjegli preopterećenje tekućinom i dehidracija, potrebna je pažljiva prilagodba parenteralne potpore u bolesnika koji primaju Revestive. Tijekom liječenja potrebno je pažljivo pratiti ravnotežu elektrolita i status tekućina, posebice tijekom početnog odgovora na terapiju te tijekom prekida liječenja lijekom Revestive.

Preopterećenje tekućinom
U kliničkim ispitivanjima opaženo je preopterećenje tekućinom. Preopterećenje tekućinom kao nuspojava događalo se najčešće u prva 4 tjedna terapije, a s vremenom se smanjilo.

Zbog povećane apsorpcije tekućine, bolesnike s kardiovaskularnim bolestima poput insuficijencije srca i hipertenzije treba pratiti s obzirom na preopterećenje tekućinom, a naročito tijekom započinjanja terapije. Bolesnicima treba savjetovati da se obrate liječniku u slučaju naglog porasta težine, oticanja lica, oticanja gležnjeva i/ili dispneje. Preopterećenje tekućinom uglavnom se može spriječiti primjerenom i pravovremenom procjenom potreba za parenteralnom prehranom. Te procjene treba provoditi češće u prvim mjesecima liječenja.

U kliničkim ispitivanjima opaženo je kongestivno zatajenje srca. U slučaju značajnog pogoršanja kardiovaskularne bolesti, treba procijeniti potrebu za daljnjim liječenjem lijekom Revestive.

Dehidracija
Bolesnici sa sindromom kratkog crijeva podložni su dehidraciji koja može dovesti do akutnog zatajenja bubrega.
U bolesnika koji primaju Revestive, parenteralnu potporu treba pažljivo smanjivati i ona se ne smije prekinuti naglo. Nakon smanjenja parenteralne potpore potrebno je procijeniti status bolesnika s obzirom na tekućine i, prema potrebi, provesti odgovarajuću prilagodbu.

Istodobno uzimanje lijekova

Bolesnike koji istodobno uzimaju peroralne lijekove za koje je potrebno titrirati dozu ili imaju usku terapijsku širinu treba pažljivo nadzirati zbog potencijalnog povećanja apsorpcije (vidjeti dio 4.5).

Posebna klinička stanja

Revestive nije ispitivan u bolesnika s teškim, klinički nestabilnim pratećim bolestima (npr. kardiovaskularnim, dišnim, bubrežnim, zaraznim, endokrinim, jetrenim ili središnjeg živčanog sustava) ili u bolesnika sa zloćudnim bolestima u posljednjih pet godina (vidjeti dio 4.3). Pri propisivanju lijeka Revestive potreban je oprez.

Oštećenje funkcije jetre

Revestive nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Podaci o primjeni u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne ukazuju na potrebu ograničavanja primjene.

Prekid terapije

Zbog rizika od dehidracije, prekid liječenja lijekom Revestive treba provoditi pažljivo.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti također opće mjere opreza za odrasle navedene u ovom dijelu.

Kolorektalni polipi/novotvorine

Prije nego što započne terapija lijekom Revestive, u sve djece i adolescenata treba provesti testiranje stolice na okultno krvarenje. Ako se u stolici pronađe krv neobjašnjenog uzroka, potrebna je kolonoskopija/sigmoidoskopija. Kasnija testiranja stolice na okultno krvarenje u djece i adolescenata treba provoditi jednom godišnje sve dok primaju Revestive.

Preporučuje se napraviti kolonoskopiju/sigmoidoskopiju kod sve djece i adolescenata nakon jedne godine liječenja, a potom, kod daljnje kontinuirane primjene lijeka Revestive, jednom svakih 5 godina te ako imaju novo ili neobjašnjeno gastrointestinalno krvarenje.

Pomoćne tvari

Revestive sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Potreban je oprez kad se lijek Revestive primjenjuje osobama s poznatom preosjetljivošću na tetraciklin (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja interakcija. *In vitro* ispitivanje ukazuje da teduglutid ne inhibira citokrom P450 enzime. Na temelju farmakodinamičkog djelovanja teduglutida, postoji mogućnost povećane apsorpcije lijekova koji se istodobno uzimaju (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Revestive u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Revestive tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se teduglutid u majčino mlijeko. Kod štakora je srednja koncentracija teduglutida u mlijeku iznosila manje od 3% plazmatske koncentracije kod majke nakon pojedinačne supkutane injekcije od 25 mg/kg. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Revestive tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju teduglutida na plodnost kod ljudi. Podaci na životinjama ne upućuju na oštećenje plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Revestive malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla i rada sa strojevima. Međutim, u kliničkim ispitivanjima prijavljeni su slučajevi sinkope (vidjeti dio 4.8). Takvi događaji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su prikupljene iz 2 placebom kontrolirana klinička ispitivanja teduglutida kod 109 odraslih bolesnika sa SKC-om liječenih dozom od 0,05 mg/kg/dan i 0,10 mg/kg/dan do 24 tjedna. Približno

52% bolesnika liječenih teduglutidom imalo je nuspojave (naspram 36% bolesnika koji su dobivali placebo). Najčešće prijavljene nuspojave bile su abdominalna bol i distenzija (45%), infekcije dišnog sustava (28%) (uključujući nazofaringitis, gripu, infekciju gornjeg dijela dišnog sustava i infekciju donjeg dijela dišnog sustava), mučnina (26%), reakcije na mjestu primjene (26%), glavobolja (16%) i povraćanje (14%). Približno 38% liječenih bolesnika sa stomom imalo je komplikacije gastrointestinale stome. Većina tih reakcija bile su blage ili umjerene.

Kod bolesnika koji su do 30 mjeseci u dugotrajnom otvorenom produžetku ispitivanja bili izloženi dozi teduglutida od 0,05 mg/kg/dan nisu ustanovljeni novi sigurnosni signali.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su u nastavku navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti. Sve nuspojave opažene nakon stavljanja lijeka u promet otisnute su *kosim pismom*.

Učestalost **Organski sustav**	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije	infekcije dišnog sustava*	*bolest slična gripi*		
Poremećaji imunološkog sustava				*preosjetljivost*
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit preopterećenje tekućinom		
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja			
Srčani poremećaji		kongestivno zatajenje srca		
Krvožilni poremećaji			sinkopa	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj dispneja		
Poremećaji probavnog sustava	distenzija abdomena bol u abdomenu mučnina povraćanje	kolorektalni polip stenoza debelog crijeva flatulencija opstrukcija crijeva stenoza gušteračnog voda pankreatitis† stenoza tankog crijeva	*mali intestinalni polip*‡	*želučani polip*
Poremećaji jetre i žuči		kolecistitis akutni kolecistitis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu primjene injekcije§	periferni edem		*zadržavanje tekućine*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacija gastrointestinalne stome			

Učestalost Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
*****Uključuje sljedeće preporučene pojmove: nazofarignitis, gripa, infekcije gornjeg dijela dišnog sustava i infekcije donjeg dijela dišnog sustava. †Uključuje sljedeće preporučene pojmove: pankreatitis, *akutni pankreatitis* i kronični pankreatitis. ‡Lokacije uključuju duodenum, jejunum i ileum. §Uključuje sljedeće preporučene pojmove: hematom na mjestu primjene injekcije, eritem na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, oticanje na mjestu primjene injekcije i krvarenje na mjestu primjene injekcije.				

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

Sukladno potencijalnim značajkama imunogenosti lijekova koji sadrže peptide, primjena lijeka Revestive može potencijalno potaknuti stvaranje antitijela. Na temelju objedinjenih podataka dvaju ispitivanja u odraslih sa SKC-om (6-mjesečno randomizirano placebom kontrolirano ispitivanje nakon kojega je slijedilo 24-mjesečno otvoreno ispitivanje), razvoj antitijela protiv teduglutida u ispitanika koji su supkutano primali 0,05 mg/kg teduglutida jedanput na dan bio je 3% (2/60) u 3. mjesecu, 17% (13/77) u 6. mjesecu, 24% (16/67) u 12. mjesecu, 33% (11/33) u 24. mjesecu i 48% (14/29) u 30. mjesecu. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika sa SKC-om koji su teduglutid primali ≥ 2 godine, 28% bolesnika razvilo je antitijela na protein *E.coli* (rezidualni protein stanica domaćina iz proizvodnje). Stvaranje antitijela nije bilo povezano s klinički značajnim sigurnosnim nalazima, smanjenjem djelotvornosti ili promijenjenom farmakokinetikom lijeka Revestive.

Reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene injekcije javile su se kod 26% bolesnika sa SKC-om liječenih teduglutidom u usporedbi s 5% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Reakcije su uključivale hematom na mjestu primjene injekcije, eritem na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, oticanje na mjestu primjene injekcije i krvarenje na mjestu primjene injekcije (vidjeti također dio 5.3). Većina reakcija bila je umjerene težine i nijedna od njih nije dovela do prekida primjene lijeka.

C-reaktivni protein

Umjereno povećanje C-reaktivnog proteina od otprilike 25 ml/l primijećeno je u prvih sedam dana liječenja teduglutidom te se smanjivalo tijekom svakodnevne primjene injekcija. Nakon 24 tjedna liječenja teduglutidom, u bolesnika je zabilježeno malo ukupno povećanje C-reaktivnog proteina od prosječno približno 1,5 ml/l. Te promjene nisu bile povezane s bilo kakvim promjenama ostalih laboratorijskih parametara ili bilo kakvim prijavljenim kliničkim simptomima. Nakon dugotrajnog liječenja teduglutidom do 30 mjeseci, nije bilo klinički značajnih srednjih povećanja C-reaktivnog proteina u odnosu na početne vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

U dva završena klinička ispitivanja bilo je uključeno 87 pedijatrijskih ispitanika (u dobi od 1 do 17 godina) i izloženo teduglutidu tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci. Nijedan ispitanik nije prekinuo ispitivanje zbog štetnog događaja. Sveukupno gledano, sigurnosni profil teduglutida (uključujući vrstu i učestalost nuspojava te imunogenost) bio je u djece i adolescenata (u dobi od 1 do 17 godina) sličan onome u odraslih osoba.

Sigurnosni profil prijavljen u tri završena klinička ispitivanja u pedijatrijskih ispitanika (u dobi od 4 do < 12 mjeseci korigirane gestacijske dobi) bio je u skladu sa sigurnosnim profilom opaženim u prethodnim pedijatrijskim ispitivanjima te nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi.

Dostupni su ograničeni podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji. Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 4 mjeseca.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Maksimalna doza teduglutida ispitana tijekom kliničkog razvoja lijeka iznosila je 86 mg/dan tijekom 8 dana. Nisu zabilježene neočekivane sistemske nuspojave (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja bolesnik treba biti pod pažljivim nadzorom liječnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX08.

Mehanizam djelovanja

Prirodni ljudski glukagonu sličan peptid-2 (GLP-2) je peptid kojeg luče L stanice crijeva i za kojeg je poznato da povećava crijevni i portalni protok krvi, inhibira sekreciju želučane kiseline, te smanjuje motilitet crijeva. Teduglutid je analog GLP-2. U nekoliko pretkliničkih ispitivanja pokazano je da teduglutid štiti integritet sluznice potičući obnovu i normalni rast crijeva povećanjem visine resica i dubine kripti.

Farmakodinamički učinci

Slično kao GLP-2, teduglutid čine 33 aminokiseline sa supstitucijom alanina na drugom mjestu N-terminalnog dijela glicinom. Supstitucija jedne aminokiseline u odnosu na prirodni GLP-2 rezultira otpornošću na degradaciju enzimom dipeptidil peptidaza-IV (DPP-IV) *in vivo* te ima za posljedicu produljeni poluživot. Teduglutid povećava visinu crijevnih resica i dubinu kripti crijevnog epitela.

Na temelju opažanja iz pretkliničkih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3) i predloženog mehanizma djelovanja s trofičkim učincima na crijevnu sluznicu, čini se da postoji rizik od pospješivanja novotvorine tankog i/ili debelog crijeva. Provedena klinička ispitivanja nisu mogla isključiti niti potvrditi takav povećani rizik. Za trajanja ispitivanja javilo se nekoliko slučajeva benignih kolorektalnih polipa, no učestalost nije bila povećana u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebom. Uz potrebnu kolonoskopiju i odstranjivanje polipa prije započinjanja terapije (vidjeti dio 4.4), za svakog bolesnika treba procijeniti potrebu za planiranjem povećanog nadzora na temelju bolesnikovih karakteristika (npr. dob i bolest u podlozi, prethodno javljanje polipa itd.).

Klinička djelotvornost

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska populacija u dobi od 4 mjeseca do manje od 12 mjeseci

Navedeni podaci o djelotvornosti dobiveni su iz 1 kontroliranog i 1 nekontroliranog ključnog ispitivanja u trajanju od 28 tjedana i 2 produžetka ispitivanja u trajanju do 9 ciklusa (24 tjedna po ciklusu) liječenja teduglutidom. Ta su ispitivanja obuhvatila dojenčad u dobi od 4 mjeseca do

< 12 mjeseci korigirane gestacijske dobi: 10 dojenčadi (2 dojenčadi u dobi od 4 do < 6 mjeseci, 8 u dobi od 6 do < 12 mjeseci) u kontroliranom ispitivanju (5 u skupini koja je primala teduglutid i 5 u skupini na standardnoj skrbi) i 2 dojenčadi u nekontroliranom ispitivanju (oboje je primalo lijek). U kontroliranom ključnom ispitivanju 6 od 10 dojenčadi završilo je ispitivanje i nastavilo s produžetkom ispitivanja (5 ih je primalo lijek, a 1 nije). U nekontroliranom ključnom ispitivanju, 2 dojenčadi završilo je ispitivanje i nastavilo s drugim produžetkom ispitivanja (oboje je primalo lijek). Dojenčad je u tim ispitivanjima primala dozu teduglutida od 0,05 mg/kg dan. Unatoč ograničenoj veličini uzorka u ključnim ispitivanjima i produžecima ispitivanja, opažena su klinički značajna, numerička smanjenja zahtjeva za parenteralnom potporom.

Kontrolirano ključno ispitivanje

Potpuno ukidanje parenteralne potpore
Niti jedan ispitanik nije postigao enteralnu autonomiju, tj. potpuno ukidanje parenteralne potpore tijekom ključnih ispitivanja ili produžetaka ispitivanja.

Smanjenje volumena parenteralne prehrane
Na temelju podataka iz dnevnika ispitanika u kontroliranom ključnom ispitivanju, u 3 (60,0%) ispitanika uključena u skupinu koja je primala teduglutid i 1 (20,0%) ispitanika u skupini na standardnoj skrbi došlo je do smanjenja volumena parenteralne prehrane od najmanje 20% na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja (za 2 ispitanika u skupini na standardnoj skrbi nedostajali su podaci). U skupini koja je primala teduglutid, srednja vrijednost promjene volumena parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -21,5±28,91 ml/kg/dan (-24,8%). U skupini na standardnoj skrbi, srednja vrijednost promjene u volumenu parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -9,5±7,50 ml/kg/dan (-16,8%).

Smanjenje unosa kalorija parenteralnom prehranom
Na temelju podataka iz dnevnika ispitanika u kontroliranom ključnom ispitivanju, srednja postotna promjena kalorijskog unosa parenteralnom prehranom na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -27,0±29,47% u ispitanika u skupini koja je primala teduglutid i -13,7±21,87% u skupini na standardnoj skrbi.

Skraćivanje trajanja infuzije
U skupini koja je primala teduglutid u kontroliranom ključnom ispitivanju, promjena na temelju dnevnika za trajanje infuzije parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -3,1±3,31 sati na dan (-28,9%) i -1,9±2,01 dana na tjedan (-28,5%). U skupini na standardnoj skrbi, promjena u dnevniku trajanja infuzije parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -0,3±0,63 sata na dan (-1,9%), a nije opažena promjena u broju dana na parenteralnoj prehrani po tjednu.

Nekontrolirano ključno ispitivanje

Potpuno ukidanje parenteralne prehrane
Niti jedan ispitanik dojenče nije postigao potpuno ukidanje parenteralne prehrane.

Smanjenje volumena parenteralne prehrane
Među 2 dojenčadi koja je bila uključena te je dovršila ispitivanje, smanjenje volumena parenteralne prehrane od ≥ 20% zabilježeno je u 1 dojenčeta tijekom liječenja teduglutidom. Srednja vrijednost promjene volumena parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -26,2±13,61 ml/kg/dan (-26,7%).

Smanjenje unosa kalorija parenteralnom prehranom
U dojenčadi, srednja vrijednost promjene kalorijskog unosa parenteralnom prehranom na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -13,8±3,17 kcal/kg/dan (-25,7%).

Skraćivanje trajanja infuzije
Tijekom ispitivanja u 2 dojenčadi nije bilo promjene u broju sati na dan na parenteralnoj prehrani.

Pedijatrijska populacija u dobi od 1 do 17 godina

Navedeni podaci o djelotvornosti dobiveni su iz 2 kontrolirana ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika u trajanju do 24 tjedna. Ova su ispitivanja uključila 101 bolesnika u sljedećim dobnim skupinama: 5 bolesnika u dobi od 1-2 godine, 56 bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina, 32 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina, 7 bolesnika u dobi od 12 do < 17 godina i 1 bolesnika u dobi od 17 do < 18 godina. Unatoč ograničenoj veličini uzorka, koja nije omogućila značajne statističke usporedbe, klinički značajna, numerička smanjenja zahtjeva za parenteralnom potporom opažena su u svim dobnim skupinama.

Teduglutid je ispitan u 12-tjednom, otvorenom kliničkom ispitivanju u 42 pedijatrijska ispitanika u dobi od 1 do 14 godina sa SKC-om koji su ovisili o parenteralnoj prehrani. Ciljevi ispitivanja bili su procijeniti sigurnost, podnošljivost te djelotvornost teduglutida u usporedbi sa standardnom skrbi. Tijekom 12 tjedana ispitivane su 3 doze teduglutida: 0,0125 mg/kg/dan (n=8), 0,025 mg/kg/dan (n=14) i 0,05 mg/kg/dan (n=15). U skupinu na standardnoj skrbi bilo je uključeno 5 ispitanika.

Potpuno ukidanje parenteralne prehrane
Tri ispitanika (3/15, 20%) na preporučenoj dozi teduglutida prestali su s parenteralnom prehranom do 12. tjedna. Nakon razdoblja bez terapije (engl. *wash-out*) u trajanju od 4 tjedna, dva od tih bolesnika ponovno su započela s potporom parenteralnom prehranom.

Smanjenje volumena parenteralne prehrane
Na temelju podataka o parenteralnoj prehrani koju su propisali liječnici, srednja vrijednost promjene u volumenu parenteralne prehrane od početka do 12. tjedna u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) iznosila je -2,57 (±3,56) l tjedno, što odgovara srednjoj vrijednosti smanjenja od -39,11% (±40,79), u usporedbi s 0,43 (±0,75) l tjedno što odgovara povećanju od 7,38% (±12,76) u skupini na standardnoj skrbi. U 16. tjednu (4 tjedna nakon završetka liječenja) smanjenja volumena parenteralne prehrane još su bila očita, ali manje nego ona opažena u 12. tjednu kada su ispitanici još uvijek primali teduglutid (srednja vrijednost smanjenja od -31,80% (±39,26) u usporedbi s povećanjem od 3,92% (±16,62) u skupini na standardnoj skrbi).

Smanjenje unosa kalorija parenteralnom prehranom
U 12. tjednu u populaciji predviđenoj za liječenje srednja vrijednost promjene u unosu kalorija parenteralnom prehranom u odnosu na početak iznosila je, na temelju podataka o parenteralnoj prehrani koju su propisali liječnici, -35,11% (±53,04). Sukladna promjena u skupini na standardnoj skrbi iznosila je 4,31% (±5,36). U 16. tjednu, unos kalorija parenteralnom prehranom nastavio se smanjivati uz postotak srednje vrijednosti promjene u odnosu na početni od -39,15% (±39,08) u usporedbi s -0,87% (±9,25) u skupini na standardnoj skrbi.

Povećanje volumena enteralne prehrane i unosa kalorija enteralnom prehranom
Na temelju podataka o enteralnoj prehrani koju su propisali liječnici, u populaciji predviđenoj za liječenje srednja vrijednost postotka promjene u volumenu enteralne prehrane u odnosu na početnu vrijednost iznosila je u 12. tjednu 25,82% (±41,59) u usporedbi s 53,65% (±57,01) u skupini na standardnoj skrbi. Odgovarajuće povećanje unosa kalorija enteralnom prehranom iznosilo je 58,80% (±64,20) u usporedbi s 57,02% (±55,25) u skupini na standardnoj skrbi.

Skraćivanje trajanja infuzije
U 12. tjednu, u populaciji predviđenoj za liječenje, srednja vrijednost smanjenja u broju dana po tjednu na parenteralnoj prehrani u odnosu na početni broj na temelju podataka o parenteralnoj prehrani koju su propisali liječnici, iznosila je -1,36 (±2,37) dana po tjednu, što je odgovaralo postotku smanjenja od -24,49% (±42,46). U skupini na standardnoj skrbi nije bilo promjena u odnosu na početne vrijednosti. Četiri ispitanika (26,7%) na preporučenoj dozi teduglutida postigla su smanjenje potrebe za parenteralnom prehranom od najmanje tri dana.

U 12. tjednu, na temelju podataka iz dnevnika prehrane ispitanika, ispitanici su pokazali srednju vrijednost postotka smanjenja od 35,55% (±35,23) sati na dan u usporedbi s početnim vrijednostima,

što je odgovaralo smanjenju u satima/danima primjene parenteralne prehrane od -4,18 (±4,08), dok su ispitanici u skupini na standardnoj skrbi pokazali minimalnu promjenu u tom parametru u istoj vremenskoj točki.

U 59 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 1 do 17 godina koji su ovisili o parenteralnoj potpori provedeno je dodatno randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje u trajanju od 24 tjedna. Cilj je bio procijeniti sigurnost/podnošljivost, farmakokinetiku i djelotvornost teduglutida. Ispitane su dvije doze teduglutida: 0,025 mg/kg na dan (n=24) i 0,05 mg/kg na dan (n=26); 9 ispitanika bilo je uključeno u skupinu na standardnoj skrbi. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi u obje dozne skupine. Niže prikazani rezultati odnose se na populaciju predviđenu za liječenje koja je primala preporučenu dozu od 0,05 mg/kg na dan.

Potpuno ukidanje parenteralne prehrane
U troje (3) pedijatrijskih ispitanika u skupini liječenoj dozom od 0,05 mg/kg postignut je dodatni ishod tj. potpuno ukidanje parenteralne potpore do 24. tjedna.

Smanjenje volumena parenteralne prehrane
Na temelju podataka iz dnevnika ispitanika, njih 18 (69,2%) u skupini liječenoj dozom od 0,05 mg/kg na dan postiglo je primarni ishod od ≥ 20% smanjenja volumena parenteralne/intravenske prehrane (PN/IV) na kraju liječenja u usporedbi s onim na početku; u skupini na standardnoj skrbi, ovu mjeru ishoda postigao je 1 ispitanik (11,1%).

Srednja vrijednost promjene volumena parenteralne prehrane od početnog do onog u 24. tjednu, na temelju podataka iz dnevnika ispitanika, iznosila je -23,30 (±17,50) ml/kg na dan, što je odgovaralo postotnoj promjeni od -41,57% (±28,90); srednja vrijednost promjene u skupini na standardnoj skrbi iznosila je -6,03 (±4,5) ml/kg na dan (što je odgovaralo postotnoj promjeni od -10,21% [±13,59]).

Skraćenje trajanja infuzije
U 24. tjednu, trajanje infuzije bilo je skraćeno za -3,03 (±3,84) sata na dan u skupini liječenoj dozom od 0,05 mg/kg na dan, što je odgovaralo postotnoj promjeni od -26,09% (±36,14). Ta je promjena od početne vrijednosti u skupini na standardnoj skrbi iznosila -0,21 (±0,69) sati na dan (-1,75% [±5,89]).

Na temelju podataka iz dnevnika ispitanika, srednja vrijednost smanjenja broja dana na parenteralnoj prehrani po tjednu od početka do 24. tjedna iznosila je -1,34 (±2,24) dana po tjednu, što odgovara postotnom smanjenju od -21,33% (±34,09). U skupini na standardnoj skrbi nije bilo smanjenja broja dana na parenteralnoj prehrani / intravenskoj infuziji po tjednu.

Odrasli

Teduglutid je ispitan u 17 bolesnika sa SKC-om raspoređenih u pet terapijskih skupina koje su primale doze od 0,03, 0,10 ili 0,15 mg/kg teduglutida jedanput dnevno, ili 0,05 ili 0,075 mg/kg dvaput dnevno tijekom 21 dana u otvorenom, multicentričnom ispitivanju za utvrđivanje raspona doze. Liječenje je rezultiralo porastom gastrointestinalne apsorpcije tekućine za približno 750-1000 ml/dan s poboljšanom apsorpcijom makronutrijenata i elektrolita; smanjenjem stomalnog ili fekalnog izlučivanja tekućine i makronutrijenata te poboljšanim ključnim strukturalnim i funkcionalnim adaptacijama crijevne sluznice. Strukturalne adaptacije bile su prolaznog karaktera, i vraćale su se na početne vrijednosti unutar tri tjedna po prekidu liječenja.

U ključnom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III u bolesnika sa SKC-om kojima je bila potrebna parenteralna prehrana, 43 bolesnika odabrana slučajnim odabirom primala su 0,05 mg/kg/dan teduglutida, a 43 bolesnika placebo do 24 tjedna.

Udio bolesnika liječenih teduglutidom kod kojih je parenteralna prehrana smanjena za 20% do 100% u tjednu 20 i 24 bio je statistički značajno različit u odnosu na placebo (27 od 43 ispitanika, 62,8% naspram 13 od 43 bolesnika, 30,2%, p=0,002). Nakon 24 tjedana, liječenje teduglutidom dovelo je do smanjenja potrebe za parenteralnom prehranom od 4,4 l/tjedan (od vrijednosti 12,9 litara prije početka terapije) naspram 2,3 l/tjedan (od vrijednosti 13,2 l prije početka primjene) u skupini na placebu.

Dvadeset jedan (21) bolesnik liječen teduglutidom (48,8%) naspram 9 koji su primali placebo (20,9%) smanjio je primjenu parenteralne prehrane (p=0,008) barem za jedan dan.

Devedeset sedam posto (97%) bolesnika (37 od 39 bolesnika liječenih teduglutidom) koji su završili placebom kontrolirano ispitivanje uključeno je u dugotrajni produžetak ispitivanja u kojem su svi bolesnici primali 0,05 mg/kg teduglutida dnevno tijekom dodatne 2 godine. U produžetku ispitivanja sudjelovalo je ukupno 88 bolesnika, od kojih je 39 prethodno liječeno placebom i 12 koji su bili uključeni, ali ne i randomizirani u prethodnom ispitivanju; 65 od 88 bolesnika završilo je produžetak ispitivanja. U svim skupinama izloženima teduglutidu i dalje su postojali dokazi povećanog odgovora na liječenje do 2,5 godine u smislu smanjenja volumena parenteralne prehrane, povećanje broja dana tjedno bez parenteralne prehrane i postizanja ukidanja parenteralne potpore.

Tridesetoro (30) od 43 bolesnika liječenih teduglutidom iz ključnog ispitivanja koji su ušli u produžetak ispitivanja završilo je ukupno 30 mjeseci liječenja. Od tog broja, 28 bolesnika (93%) postiglo je 20% ili veće smanjenje parenteralne potpore. Od bolesnika koji su odgovorili u ključnom ispitivanju i koji su završili produžetak ispitivanja, 21 od 22 (96%) održalo je odgovor na teduglutid nakon dodatne 2 godine kontinuiranog liječenja.

Srednje smanjenje parenteralne prehrane (n=30) bilo je 7,55 l/tjedno (smanjenje za 65,6% od početne vrijednosti). Parenteralna potpora ukinuta je kod 10 ispitanika tijekom liječenja teduglutidom u trajanju od 30 mjeseci. Ispitanici su nastavili liječenje teduglutidom čak i ako im više nije trebala parenteralna prehrana. Tih 10 ispitanika trebalo je potporu parenteralnom prehranom od 1,2 do 15,5 godina, a prije liječenja teduglutidom trebali su potporu parenteralnom prehranom od 3,5 l/tjedno do 13,4 l/tjedno. Na kraju ispitivanja, od 30 ispitanika koji su završili ispitivanje njih 21 (70%), 18 (60%) i 18 (60%) postiglo je smanjenje od 1 dana, 2 dana odnosno 3 dana tjedno na parenteralnoj potpori.

Od 39 ispitanika koji su primali placebo, 29 je završilo 24-mjesečno liječenje teduglutidom. Srednje smanjenje parenteralne prehrane bilo je 3,11 l/tjedno (dodatno smanjenje od 28,3%). Šesnaestoro (16; 55,2%) od 29 ispitanika koji su završili ispitivanje postiglo je 20% ili veće smanjenje parenteralne prehrane. Na kraju ispitivanja, 14 (48,3%), 7 (24,1%) i 5 (17,2%) bolesnika postiglo je smanjenje parenteralne prehrane od 1 dana, 2 dana odnosno 3 dana tjedno. Parenteralna potpora ukinuta je kod 2 ispitanika tijekom liječenja teduglutidom.

Od 12 ispitanika koji nisu randomizirani u ključnom ispitivanju, 6 je završilo 24 mjeseca liječenja teduglutidom. Srednje smanjenje parenteralne prehrane bilo je 4,0 l/tjedno (39,4% smanjenje u odnosu na početnu vrijednost – početak produžetka ispitivanja), a 4 od 6 ispitanika koji su završili ispitivanje (66,7%) postiglo je 20% ili veće smanjenje parenteralne potpore. Na kraju ispitivanja 3 (50%), 2 (33%) i 2 (33%) ispitanika postiglo je smanjenje od 1 dana, 2 dana odnosno 3 dana tjedno na parenteralnoj prehrani. Jednom bolesniku ukinuta je parenteralna potpora tijekom liječenja teduglutidom.

U drugom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 na bolesnicima sa SKC-om, koji su ovisili o parenteralnoj prehrani, ispitanici su primali 0,05 mg/kg/dan (n=35) ili 0,10 mg/kg/dan (n=32) teduglutida ili placebo (n=16) do 24 tjedna.

Primarna analiza djelotvornosti rezultata ispitivanja nije pokazala statistički značajnu razliku između skupina koje su primale 0,10 mg/kg/dan teduglutida i placebo, dok je udio bolesnika koji su primali preporučenu dozu teduglutida od 0,05 mg/kg/dan i postigli smanjenje parenteralne prehrane od barem 20% u tjednima 20 i 24 bio statistički značajno veći u odnosu na placebo (46% naspram 6,3%, p< 0,01). Liječenje teduglutidom rezultiralo je smanjenjem potrebe za parenteralnom prehranom za 2,5 l/tjedno (od 9,6 litara prije početka liječenja) naspram 0,9 l/tjedno (od 10,7 litara prije početka liječenja) za placebo nakon 24 tjedana.

Liječenje teduglutidom potaknulo je povećanje apsorpcijskog epitela značajnim povećanjem visine resica u tankom crijevu.

Šezdeset pet (65) bolesnika uključeno je u ispitivanje praćenja SKC-a s trajanjem do 28 dodatnih tjedana liječenja. Bolesnici koji su prethodno primali teduglutid nastavili su s tom otprije utvrđenom dozom za čitavog trajanja faze produžetka, dok su bolesnici koji su prethodno primali placebo randomizirani na aktivno liječenje s 0,05 ili 0,10 mg/kg/dan.

Među bolesnicima koji su u prvotnom ispitivanju postigli smanjenje parenteralne prehrane od barem 20% u tjednima 20 i 24, 75% je održalo odgovor na teduglutid do 1 godine kontinuiranog liječenja.

Srednje smanjenje tjednog volumena parenteralne prehrane iznosilo je nakon jednogodišnje kontinuirane primjene teduglutida 4,9 l/tjedan (52% manje nego na početku terapije).

U 2 bolesnika koja su primala preporučenu dozu teduglutida, parenteralna prehrana bila je ukinuta do 24. tjedna. U ispitivanju u svrhu praćenja parenteralna je prehrana ukinuta u još jednog dodatnog bolesnika.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Revestive u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju SKC-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Teduglutid se brzo apsorbira s mjesta supkutane injekcije i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi približno 3-5 sati nakon primjene bez obzira na dozu. Apsolutna bioraspoloživost supkutanog teduglutida je visoka (88%). Nakon višestruke supkutane primjene nije zabilježena akumulacija teduglutida.

Distribucija

Nakon supkutane primjene, teduglutid ima prividni volumen distribucije od 26 litara kod bolesnika sa SKC-om.

Biotransformacija

Metabolizam teduglutida nije potpuno poznat. S obzirom da je teduglutid peptid, vjerojatno slijedi načelni mehanizam metabolizma peptida.

Eliminacija

Teduglutid ima terminalno poluvrijeme eliminacije od približno 2 sata. Nakon intravenske primjene plazmatski klirens teduglutida bio je približno 127 ml/hr/kg što odgovara brzini glomerularne filtracije (GFR). Eliminacija putem bubrega potvrđena je u ispitivanju farmakokinetike kod ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega. Nakon višestruke supkutane primjene nije zabilježena akumulacija teduglutida.

Linearnost doze

Stopa i razmjeri apsorpcije teduglutida proporcionalni su dozi nakon pojedinačne i uzastopne supkutane primjene u dozama do 20 mg.

Farmakokinetika u podskupinama bolesnika

Pedijatrijska populacija

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje na temelju farmakokinetičkih uzoraka prikupljenih u populaciji nakon dnevne supkutane doze od 0,05 mg/kg pokazalo je da je nakon supkutane primjene

C_{max} teduglutida, koji je pokretač odgovora u pogledu djelotvornosti, bio sličan u svim dobnim skupinama (od 4 mjeseca korigirane gestacijske dobi do 17 godina). Ipak, u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 mjeseca do 17 godina zabilježena je manja izloženost (AUC) i kraći poluvijek u usporedbi s odraslim bolesnicima. Farmakokinetički profil teduglutida u toj pedijatrijskoj populaciji, procijenjeno prema klirensu i volumenu distribucije, razlikovao se od onog opaženog u odraslih nakon korekcije za tjelesnu težinu. Posebice se smanjuje klirens s porastom dobi od navršenog 4. mjeseca do odrasle dobi. Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega i završnim stadijem bolesti bubrega (ESRD).

Spol

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene klinički značajne razlike između spolova.

Stariji

U ispitivanjima faze 1 nije utvrđena razlika u farmakokinetici teduglutida između zdravih ispitanika mlađih od 65 godina u odnosu na starije od 65 godina. Iskustvo s osobama u dobi od 75 i više godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju faze 1 ispitan je utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku teduglutida nakon supkutane primjene 20 mg teduglutida. Maksimalna izloženost i ukupna izloženost teduglutidu nakon jednokratne supkutane primjene doze od 20 mg bila je niža (10-15%) u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre u odnosu na podudarne zdrave kontrolne ispitanike.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju faze 1 ispitan je utjecaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku teduglutida nakon supkutane primjene 10 mg teduglutida. S progresivnim zatajenjem bubrega sve do i uključujući završni stadij zatajenja bubrega primarni farmakokinetički parametri teduglutida povećali su se do faktora 2,6 (AUC_{inf}) i 2,1 (C_{max}) u odnosu na zdrave ispitanike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima subkronične i kronične toksičnosti uočena je hiperplazija žučnog mjehura, jetrenih žučnih vodova i gušteračnih vodova. Ta su opažanja možda povezana s očekivanom i ciljanom farmakologijom teduglutida, a bila su do različitog stupnja reverzibilna unutar razdoblja oporavka od 8 do 13 tjedana nakon kronične primjene.

Reakcije na mjestu primjene

U pretkliničkim ispitivanjima zabilježene su teške granulomatozne upale povezane s mjestom primjene injekcije.

Kancerogenost/mutagenost

Teduglutid je bio negativan kad je ispitan u standardnoj skupini testova genotoksičnosti.

U ispitivanju kancerogenosti na štakorima, benigne novotvorine povezane s liječenjem uključivale su tumore epitela žučovoda u mužjaka izloženih plazmatskoj koncentraciji teduglutida koja za 32, odnosno 155 puta premašuje onu koja se postiže kod bolesnika primjenom preporučene dnevne doze (incidencija 1 na 44, odnosno 4 na 48). Adenomi sluznice jejunuma opaženi su kod 1 od 50 mužjaka, odnosno 5 od 50 mužjaka izloženih plazmatskim koncentracijama teduglutida približno 10, odnosno 155 puta većima od one koja se postiže kod bolesnika primjenom preporučene dnevne doze. Dodatno, zabilježen je adenokarcinom jejunuma kod mužjaka štakora koji je primao najnižu ispitivanu dozu (margina plazmatske izloženosti kod životinje u odnosu na ljude od otprilike 10 puta).

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti teduglutida provedena su na štakorima i kunićima u dozama od 0, 2, 10 i 50 mg/kg/dan primijenjenim potkožno. Teduglutid nije bio povezan s djelovanjem na reprodukciju, *in utero* ili na razvojne parametre izmjerene u ispitivanjima plodnosti, embriofetalnog razvoja i pred- i postnatalnog razvoja. Farmakokinetički podaci pokazali su da je kod fetusa kunića i dojenih mladunaca štakora izloženost teduglutidu bila vrlo niska.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

L-histidin
manitol
natrijev fosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

4 godine

Rekonstituirani lijek

Za lijek u upotrebi dokazano je da je kemijski i fizikalno stabilan 24 sata na temperaturi do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah, osim ako način rekonstitucije ne isključuje rizik od kontaminacije mikrobima.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika. Očekuje se da to ne bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se rekonstitucija provodi u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak

Bočica (staklo) od 3 ml s gumenim čepom (brombutil), koja sadrži 1,25 mg teduglutida.

Otapalo

Napunjena štrcaljka (staklo) s klipom (brombutil), koja sadrži 0,5 ml otapala.

Pakiranje s 28 bočica praška i 28 napunjenih štrcaljki.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Broj bočica potrebnih za primjenu jedne doze treba odrediti na temelju tjelesne težine svakog pojedinog bolesnika i preporučene doze od 0,05 mg/kg/dan. Pri svakom posjetu liječnik treba izvagati bolesnika, odrediti dnevnu dozu koju treba primjenjivati do sljedećeg posjeta te s tim upoznati bolesnika.

Tablica s volumenima koje treba sadržavati injekcija na temelju doze preporučene za određenu tjelesnu težinu pedijatrijskih bolesnika, nalazi se u dijelu 4.2.

Na napunjenu štrcaljku treba dodati iglu za rekonstituciju.

Prašak u bočici treba otopiti dodavanjem cijelog sadržaja otapala iz napunjene štrcaljke.

Bočica se ne smije tresti, ali može je se provrtjeti među dlanovima i jednom nježno preokrenuti gore-dolje. Kad se u bočici stvori bistra bezbojna otopina, treba je uvući u štrcaljku od 1 ml (ili od 0,5 ml ili manju za pedijatrijsku primjenu) s gradacijom od 0,02 ml ili manje (nije priložena u pakiranju).

Ako su potrebne dvije bočice, postupak treba ponoviti za drugu bočicu, te u štrcaljku za injekciju s otopinom iz prve bočice uvući dodatnu otopinu. Volumen koji premašuje propisanu dozu u mililitrima treba istisnuti i odbaciti.

Otopinu treba primijeniti potkožno u čisto područje na trbuhu ili, ako to nije moguće, u bedro (vidjeti u dijelu 4.2 pod Način primjene) koristeći tanku iglu za potkožnu injekciju prikladnu za pedijatrijsku primjenu.

Detaljne upute o pripremi i ubrizgavanju lijeka Revestive dostupne su u uputi o lijeku.

Otopina se ne smije koristiti ako je zamućena ili sadrži čestice.

Samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sve igle i štrcaljke treba odložiti u spremnik za oštre predmete.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/787/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. kolovoza 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Revestive 5 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 5 mg teduglutida*.
Nakon rekonstitucije svaka bočica sadrži 5 mg teduglutida u 0,5 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 10 mg/ml.

*analog glukagonu sličnog peptida-2 (GLP-2) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama *Escherichia coli*

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
Prašak je bijeli, a otapalo bistro i bezbojno.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Revestive indiciran je za liječenje bolesnika od navršena 4 mjeseca korigirane gestacijske dobi nadalje sa sindromom kratkog crijeva (SKC). Bolesnici trebaju biti stabilni nakon razdoblja adaptacije crijeva poslije operacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u liječenju SKC-a.

Liječenje ne smije započeti sve dok se ne može razumno pretpostaviti da je bolesnik stabilan nakon razdoblja adaptacije crijeva. Prije početka liječenja potrebno je optimizirati i stabilizirati intravenski unos tekućine i hranjivih tvari.

Kliničke procjene liječnika trebaju uzeti u obzir i pojedinačne ciljeve liječenja i sklonosti bolesnika. Liječenje treba prekinuti ako se ne postigne nikakvo opće poboljšanje stanja bolesnika. Učinkovitost i sigurnost kod svih bolesnika treba konstantno pažljivo pratiti sukladno kliničkim smjernicama.

<u>Doziranje</u>

Odrasli

Preporučena doza lijeka Revestive je 0,05 mg/kg tjelesne težine jedanput dnevno. Volumeni injekcije prema tjelesnoj težini navedeni su u nastavku u tablici 1. Zbog heterogenosti populacije sa SKC-om, kod nekih se bolesnika dnevna doza može oprezno titrirati na niže kako bi se poboljšala podnošljivost terapije. Ako se propusti doza, treba je primijeniti isti dan što je prije moguće.

Učinak liječenja treba procijeniti nakon 6 mjeseci. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da se u nekih bolesnika odgovor na liječenje može pojaviti i poslije toga vremena (npr. u onih s još prisutnim debelim crijevom u kontinuitetu ili distalnim/terminalnim ileumom); ako se ukupno poboljšanje ne postigne nakon 12 mjeseci, potrebu za nastavkom liječenja treba ponovno razmotriti.

Preporučuje se daljnje liječenje za bolesnike kojima je ukinuta parenteralna prehrana.

Tablica 1: Volumen injekcije prema tjelesnoj težini za odrasle

Tjelesna težina	**Jačina 5 mg** Volumen injekcije
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

Pedijatrijska populacija (≥ 1 godine)

Liječenje treba započeti pod nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u liječenju sindroma kratkog crijeva u pedijatrijskih bolesnika.

Preporučena doza lijeka Revestive u djece i adolescenata (u dobi od 1 do 17 godina) jednaka je onoj za odrasle (0,05 mg/kg tjelesne težine jedanput dnevno). Volumeni injekcije prema tjelesnoj težini kad se upotrebljava bočica jačine 5 mg navedeni su u nastavku u tablici 2. Za pedijatrijsku primjenu postoji i bočica jačine 1,25 mg (za bolesnike tjelesne težine < 20 kg).

Ako se propusti doza, treba je primijeniti što je prije moguće istoga dana. Preporučuje se liječenje u trajanju od 6 mjeseci, a nakon toga je potrebno procijeniti učinak liječenja. U djece u dobi ispod dvije godine potrebno je procijeniti učinak liječenja nakon 12 tjedana. Nema podataka za pedijatrijske bolesnike nakon 6 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Tablica 2: Volumen injekcije prema tjelesnoj težini za pedijatrijsku populaciju (≥ 1 godine)

Tjelesna težina	**Jačina 5 mg** Volumen injekcije
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥ 50 kg	Vidjeti tablicu 1 u dijelu “Odrasli”.

Pedijatrijska populacija (u dobi od navršena 4 mjeseca do manje od 12 mjeseci)

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 4 mjeseca do manje od 12 mjeseci treba primijeniti bočicu lijeka Revestive jačine 1,25 mg. Za informacije o doziranju pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za Revestive 1,25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Posebne skupine bolesnika

Stariji
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. U odraslih ili pedijatrijskih bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min) i bubrežnim zatajenjem u završnoj fazi, dnevnu dozu treba smanjiti za 50% (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Na temelju ispitivanja provedenog kod ispitanika s Child-Pugh stadijem B, u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. Lijek Revestive nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija (< 4 mjeseca)
Trenutno nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 4 mjeseca korigirane gestacijske dobi.

Način primjene

Rekonstituiranu otopinu treba primijeniti supkutanom injekcijom jedanput dnevno, izmjenjujući mjesto primjene između 1 od 4 kvadranta trbuha. Ako je primjena u trbuh otežana zbog boli, ožiljaka ili otvrdnuća tkiva, može se primijeniti i u bedro. Revestive se ne smije primjenjivati intravenski niti intramuskularno.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili tetraciklin koji je preostao u tragovima.

Aktivna zloćudna bolest ili sumnja na nju.

Bolesnici s anamnezom zloćudnih bolesti gastrointestinalnog trakta, uključujući hepatobilijarni sustav i gušteraču, u posljednjih pet godina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izrazito se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Revestive zabilježi naziv i serijski broj lijeka, kako bi se sačuvala poveznica između bolesnika i serije lijeka.

Odrasli

Kolorektalni polipi

U vrijeme početka terapije lijekom Revestive potrebno je učiniti kolonoskopiju i odstraniti polipe. Tijekom prve 2 godine liječenja lijekom Revestive preporučuje se kontrolna kolonoskopija (ili druge metode slikovnog prikaza) jednom godišnje. Naknadne kolonoskopije preporučuju se u razmacima od najmanje pet godina. Kod svakog bolesnika treba na temelju bolesnikovih karakteristika (npr. dobi, bolesti u podlozi) procijeniti jesu li potrebne češće kontrole. Vidjeti također dio 5.1. Ako se pronađe polip, preporučuje se slijediti važeće smjernice o praćenju polipa. U slučaju maligne bolesti, terapiju lijekom Revestive mora se prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Gastrointestinalne novotvorine uključujući hepatobilijarni sustav

U ispitivanju kancerogenosti na štakorima pronađeni su benigni tumori u tankom crijevu i ekstrahepatičnim žučnim vodovima. U bolesnika sa sindromom kratkog crijeva (SKC) također je uočen nastanak malih intestinalnih polipa unutar nekoliko mjeseci nakon početka liječenja teduglutidom. Stoga se prije početka i tijekom liječenja teduglutidom proporučuje endoskopija gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta ili neka druga vrsta snimanja. Ako se utvrdi novotvorina, treba je ukloniti. U slučaju maligne bolesti terapiju teduglutidom mora se prekinuti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Žučni mjehur i žučni vodovi

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su slučajevi kolecistitisa, kolangitisa i kolelitijaze. U slučaju pojave simptoma vezanih za žučni mjehur i žučne vodove, treba ponovno procijeniti potrebu za daljnjim liječenjem lijekom Revestive.

Bolesti gušterače

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su nuspojave poput kroničnog i akutnog pankreatitisa, stenoze glavnog gušteračnog voda, infekcije gušterače i povišenja amilaza i lipaza u krvi. Ako se pojave nuspojave vezane uz gušteraču, treba ponovno procijeniti potrebu za daljnjim liječenjem lijekom Revestive.

Praćenje tankog crijeva, žučnog mjehura, žučnih vodova i gušterače

Bolesnike sa SKC-om treba sukladno kliničkim smjernicama pomno nadzirati. To obično uključuje praćenje funkcije tankog crijeva, žučnog mjehura i žučnih vodova te gušterače kako bi se uočili znakovi i simptomi, a prema potrebi učinile dodatne laboratorijske pretrage te pretrage odgovarajućom tehnikom slikovnog prikaza.

Opstrukcija crijeva

U kliničkim ispitivanjima su prijavljeni slučajevi opstrukcije crijeva. U slučaju ponavljajuće opstrukcije crijeva treba ponovno procijeniti potrebu za daljnjim liječenjem lijekom Revestive.

Preopterećenje tekućinom i ravnoteža elektrolita

Kako bi se izbjegli preopterećenje tekućinom i dehidracija, potrebna je pažljiva prilagodba parenteralne potpore u bolesnika koji primaju Revestive. Tijekom liječenja potrebno je pažljivo pratiti ravnotežu elektrolita i status tekućina, posebice tijekom početnog odgovora na terapiju te tijekom prekida liječenja lijekom Revestive.

Preopterećenje tekućinom
U kliničkim ispitivanjima opaženo je preopterećenje tekućinom. Preopterećenje tekućinom kao nuspojava događalo se najčešće u prva 4 tjedna terapije, a s vremenom se smanjilo.

Zbog povećane apsorpcije tekućine, bolesnike s kardiovaskularnim bolestima poput insuficijencije srca i hipertenzije treba pratiti s obzirom na preopterećenje tekućinom, a naročito tijekom započinjanja terapije. Bolesnicima treba savjetovati da se obrate liječniku u slučaju naglog porasta težine, oticanja lica, oticanja gležnjeva i/ili dispneje. Preopterećenje tekućinom uglavnom se može spriječiti primjerenom i pravovremenom procjenom potreba za parenteralnom prehranom. Te procjene treba provoditi češće u prvim mjesecima liječenja.

U kliničkim ispitivanjima opaženo je kongestivno zatajenje srca. U slučaju značajnog pogoršanja kardiovaskularne bolesti, treba procijeniti potrebu za daljnjim liječenjem lijekom Revestive.

Dehidracija
Bolesnici sa sindromom kratkog crijeva podložni su dehidraciji koja može dovesti do akutnog zatajenja bubrega.
U bolesnika koji primaju Revestive, parenteralnu potporu treba pažljivo smanjivati i ona se ne smije prekinuti naglo. Nakon smanjenja parenteralne potpore potrebno je procijeniti status bolesnika s obzirom na tekućine i, prema potrebi, provesti odgovarajuću prilagodbu.

Istodobno uzimanje lijekova

Bolesnike koji istodobno uzimaju peroralne lijekove za koje je potrebno titrirati dozu ili imaju usku terapijsku širinu treba pažljivo nadzirati zbog potencijalnog povećanja apsorpcije (vidjeti dio 4.5).

Posebna klinička stanja

Revestive nije ispitivan u bolesnika s teškim, klinički nestabilnim pratećim bolestima (npr. kardiovaskularnim, dišnim, bubrežnim, zaraznim, endokrinim, jetrenim ili središnjeg živčanog sustava) ili u bolesnika sa zloćudnim bolestima u posljednjih pet godina (vidjeti dio 4.3). Pri propisivanju lijeka Revestive potreban je oprez.

Oštećenje funkcije jetre

Revestive nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Podaci o primjeni u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne ukazuju na potrebu ograničavanja primjene.

Prekid terapije

Zbog rizika od dehidracije, prekid liječenja lijekom Revestive treba provoditi pažljivo.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti također opće mjere opreza za odrasle navedene u ovom dijelu.

Kolorektalni polipi/novotvorine

Prije nego što započne terapija lijekom Revestive, u sve djece i adolescenata treba provesti testiranje stolice na okultno krvarenje. Ako se u stolici pronađe krv neobjašnjenog uzroka, potrebna je kolonoskopija/sigmoidoskopija. Kasnija testiranja stolice na okultno krvarenje u djece i adolescenata treba provoditi jednom godišnje sve dok primaju Revestive.

Preporučuje se napraviti kolonoskopiju/sigmoidoskopiju kod sve djece i adolescenata nakon jedne godine liječenja, a potom, kod daljnje kontinuirane primjene lijeka Revestive, jednom svakih 5 godina te ako imaju novo ili neobjašnjeno gastrointestinalno krvarenje.

Pomoćne tvari

Revestive sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Potreban je oprez kad se lijek Revestive primjenjuje osobama s poznatom preosjetljivošću na tetraciklin (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena faramakokinetička ispitivanja interakcija. *In vitro* ispitivanje ukazuje da teduglutid ne inhibira citokrom P450 enzime. Na temelju farmakodinamičkog djelovanja teduglutida, postoji mogućnost povećane apsorpcije lijekova koji se istodobno uzimaju (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Revestive u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Revestive tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se teduglutid u majčino mlijeko. Kod štakora je srednja koncentracija teduglutida u mlijeku iznosila manje od 3% plazmatske koncentracije kod majke nakon pojedinačne supkutane injekcije od 25 mg/kg. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Revestive tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju teduglutida na plodnosti kod ljudi. Podaci na životinjama ne upućuju na oštećenje plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Revestive malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u kliničkim ispitivanjima prijavljeni su slučajevi sinkope (vidjeti dio 4.8). Takvi događaji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su prikupljene iz 2 placebom kontrolirana klinička ispitivanja teduglutida kod 109 bolesnika sa SKC-om liječenih dozom od 0,05 mg/kg/dan i 0,10 mg/kg/dan do 24 tjedna. Približno

52% bolesnika liječenih teduglutidom imalo je nuspojave (naspram 36% bolesnika koji su dobivali placebo). Najčešće prijavljene nuspojave bile su abdominalna bol i distenzija (45%), infekcije dišnog sustava (28%) (uključujući nazofaringitis, gripu, infekciju gornjeg dijela dišnog sustava i infekciju donjeg dijela dišnog sustava), mučnina (26%), reakcije na mjestu primjene (26%), glavobolja (16%) i povraćanje (14%). Približno 38% liječenih bolesnika sa stomom imalo je komplikacije gastrointestinale stome. Većina tih reakcija bile su blage ili umjerene.

Kod bolesnika koji su do 30 mjeseci u dugotrajnom otvorenom produžetku ispitivanja bili izloženi dozi teduglutida od 0,05 mg/kg/dan nisu ustanovljeni novi sigurnosni signali.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su u nastavku navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti.
Sve nuspojave opažene nakon stavljanja lijeka u promet otisnute su *kosim pismom*.

Učestalost **Organski sustav**	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije	infekcije dišnog sustava*	*bolest slična gripi*		
Poremećaji imunološkog sustava				*preosjetljivost*
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit preopterećenje tekućinom		
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja			
Srčani poremećaji		kongestivno zatajenje srca		
Krvožilni poremećaji			sinkopa	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj dispneja		
Poremećaji probavnog sustava	distenzija abdomena bol u abdomenu mučnina povraćanje	kolorektalni polip stenoza debelog crijeva flatulencija opstrukcija crijeva stenoza gušteračnog voda pankreatitis† stenoza tankog crijeva	*mali intestinalni polip*‡	*želučani polip*
Poremećaji jetre i žuči		kolecistitis akutni kolecistitis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu primjene§	periferni edem		*zadržavanje tekućine*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	komplikacija gastrointestinalne stome			

Učestalost Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
*****Uključuje sljedeće preporučene pojmove: nazofarignitis, gripa, infekcije gornjeg dijela dišnog sustava i infekcije donjeg dijela dišnog sustava. †Uključuje sljedeće preporučene pojmove: pankreatitis, *akutni pankreatitis* i kronični pankreatitis. ‡Lokacije uključuju duodenum, jejunum i ileum. §Uključuje sljedeće preporučene pojmove: hematom na mjestu primjene injekcije, eritem na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, oticanje na mjestu primjene injekcije i krvarenje na mjestu primjene injekcije.				

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

Sukladno potencijalnim značajkama imunogenosti lijekova koji sadrže peptide, primjena lijeka Revestive može potencijalno potaknuti stvaranje antitijela. Na temelju objedinjenih podataka dvaju ispitivanja u odraslih sa SKC-om (6-mjesečno randomizirano placebom kontrolirano ispitivanje nakon kojega je slijedilo 24-mjesečno otvoreno ispitivanje), razvoj antitijela protiv teduglutida u ispitanika koji su supkutano primali 0,05 mg/kg teduglutida jedanput na dan bio je 3% (2/60) u 3. mjesecu, 17% (13/77) u 6. mjesecu, 24% (16/67) u 12. mjesecu, 33% (11/33) u 24. mjesecu i 48% (14/29) u 30. mjesecu. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika sa SKC-om koji su teduglutid primali ≥ 2 godine, 28% bolesnika razvilo je antitijela na protein *E.coli* (rezidualni protein stanica domaćina iz proizvodnje). Stvaranje antitijela nije bilo povezano s klinički značajnim sigurnosnim nalazima, smanjenjem djelotvornosti ili promijenjenom farmakokinetikom lijeka Revestive.

Reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene injekcije javile su se kod 26% bolesnika sa SKC-om liječenih teduglutidom u usporedbi s 5% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Reakcije su uključivale hematom na mjestu primjene injekcije, eritem na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije, oticanje na mjestu primjene injekcije i krvarenje na mjestu primjene injekcije (vidjeti također dio 5.3). Većina reakcija bila je umjerene težine i nijedna od njih nije dovela do prekida primjene lijeka.

C-reaktivni protein

Umjereno povećanje C-reaktivnog proteina od otprilike 25 ml/l primijećeno je u prvih sedam dana liječenja teduglutidom te se smanjivalo tijekom svakodnevne primjene injekcija. Nakon 24 tjedna liječenja teduglutidom, u bolesnika je zabilježeno malo ukupno povećanje C-reaktivnog proteina od prosječno približno 1,5 ml/l. Te promjene nisu bile povezane s bilo kakvim promjenama ostalih laboratorijskih parametara ili bilo kakvim prijavljenim kliničkim simptomima. Nakon dugotrajnog liječenja teduglutidom do 30 mjeseci, nije bilo klinički značajnih srednjih povećanja C-reaktivnog proteina u odnosu na početne vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

U dva završena klinička ispitivanja bilo je uključeno 87 pedijatrijskih ispitanika (u dobi od 1 do 17 godina) i izloženo teduglutidu tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci. Nijedan ispitanik nije prekinuo ispitivanje zbog štetnog događaja. Sveukupno gledano, sigurnosni profil teduglutida (uključujući vrstu i učestalost nuspojava te imunogenost) bio je u djece i adolescenata (u dobi od 1 do 17 godina) sličan onome u odraslih osoba.

Sigurnosni profil prijavljen u tri završena klinička ispitivanja u pedijatrijskih ispitanika (u dobi od 4 do < 12 mjeseci korigirane gestacijske dobi) bio je u skladu sa sigurnosnim profilom opaženim u prethodnim pedijatrijskim ispitivanjima te nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi.

Dostupni su ograničeni podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji. Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 4 mjeseca.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Maksimalna doza teduglutida ispitana tijekom kliničkog razvoja lijeka iznosila je 86 mg/dan tijekom 8 dana. Nisu zabilježene neočekivane sistemske nuspojave (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja bolesnik treba biti pod pažljivim nadzorom liječnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX08.

Mehanizam djelovanja

Prirodni ljudski glukagonu sličan peptid-2 (GLP-2) je peptid kojeg luče L stanice crijeva i za kojeg je poznato da povećava crijevni i portalni protok krvi, inhibira sekreciju želučane kiseline, te smanjuje motilitet crijeva. Teduglutid je analog GLP-2. U nekoliko pretkliničkih ispitivanja pokazano je da teduglutid štiti integritet sluznice potičući obnovu i normalni rast crijeva povećanjem visine resica i dubine kripti.

Farmakodinamički učinci

Slično kao GLP-2, teduglutid čine 33 aminokiseline sa supstitucijom alanina na drugom mjestu N-terminalnog dijela glicinom. Supstitucija jedne aminokiseline u odnosu na prirodni GLP-2 rezultira otpornošću na degradaciju enzimom dipeptidil peptidaza-IV (DPP-IV) *in vivo* te ima za posljedicu produljeni poluživot. Teduglutid povećava visinu crijevnih resica i dubinu kripti crijevnog epitela.

Na temelju opažanja iz pretkliničkih ispitivanja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3) i predloženog mehanizma djelovanja s trofičkim učincima na crijevnu sluznicu, čini se da postoji rizik od pospješivanja novotvorine tankog i/ili debelog crijeva. Provedena klinička ispitivanja nisu mogla isključiti niti potvrditi takav povećani rizik. Za trajanja ispitivanja javilo se nekoliko slučajeva benignih kolorektalnih polipa, no učestalost nije bila povećana u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebom. Uz potrebnu kolonoskopiju i odstranjivanje polipa prije započinjanja terapije (vidjeti dio 4.4), za svakog bolesnika treba procijeniti potrebu za planiranjem povećanog nadzora na temelju bolesnikovih karakteristika (npr. dob i bolest u podlozi, prethodno javljanje polipa itd.).

Klinička djelotvornost

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska populacija u dobi od 4 mjeseca do manje od 12 mjeseci

Navedeni podaci o djelotvornosti dobiveni su iz 1 kontroliranog i 1 nekontroliranog ključnog ispitivanja u trajanju od 28 tjedana i 2 produžetka ispitivanja u trajanju do 9 ciklusa (24 tjedna po ciklusu) liječenja teduglutidom. Ta su ispitivanja obuhvatila dojenčad u dobi od 4 mjeseca do

< 12 mjeseci korigirane gestacijske dobi: 10 dojenčadi (2 dojenčadi u dobi od 4 do < 6 mjeseci, 8 u dobi od 6 do < 12 mjeseci) u kontroliranom ispitivanju (5 u skupini koja je primala teduglutid i 5 u skupini na standardnoj skrbi) i 2 dojenčadi u nekontroliranom ispitivanju (oba su primala lijek). U kontroliranom ključnom ispitivanju 6 od 10 dojenčadi završilo je ispitivanje i nastavilo s produžetkom ispitivanja (5 ih je primalo lijek, a 1 nije). U nekontroliranom ključnom ispitivanju 2 dojenčadi završilo je ispitivanje i nastavilo s drugim produžetkom ispitivanja (oboje je primalo lijek). Dojenčad je u tim ispitivanjima primala dozu teduglutida od 0,05 mg/kg/dan. Unatoč ograničenoj veličini uzorka u ključnim ispitivanjima i produžecima ispitivanja, opažena su klinički značajna, numerička smanjenja zahtjeva za parenteralnom potporom.

Kontrolirano ključno ispitivanje

Potpuno ukidanje parenteralne potpore
Niti jedan ispitanik nije postigao enteralnu autonomiju, tj. potpuno ukidanje parenteralne potpore tijekom ključnih ispitivanja ili produžetaka ispitivanja.

Smanjenje volumena parenteralne prehrane
Na temelju podataka iz dnevnika ispitanika u kontroliranom ključnom ispitivanju, u 3 (60,0%) ispitanika uključena u skupinu koja je primala teduglutid i 1 (20,0%) ispitanika u skupini na standardnoj skrbi došlo je do smanjenja volumena parenteralne prehrane od najmanje 20% na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja (za 2 ispitanika u skupini na standardnoj skrbi nedostajali su podaci). U skupini koja je primala teduglutid, srednja vrijednost promjene volumena parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -21,5±28,91 ml/kg/dan (-24,8%). U skupini na standardnoj skrbi, srednja vrijednost promjene u volumenu parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -9,5±7,50 ml/kg/dan (-16,8%).

Smanjenje unosa kalorija parenteralnom prehranom
Na temelju podataka iz dnevnika ispitanika u kontroliranom ključnom ispitivanju, srednja postotna promjena kalorijskog unosa parenteralnom prehranom na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -27,0±29,47% u ispitanika u skupini koja je primala teduglutid i -13,7±21,87% u skupini na standardnoj skrbi.

Skraćivanje trajanja infuzije
U skupini koja je primala teduglutid u kontroliranom ključnom ispitivanju, promjena na temelju dnevnika za trajanje infuzije parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -3,1±3,31 sati na dan (-28,9%) i -1,9±2,01 dana na tjedan (-28,5%). U skupini na standardnoj skrbi, promjena u dnevniku trajanja infuzije parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -0,3±0,63 sata na dan (-1,9%), a nije opažena promjena u broju dana na parenteralnoj prehrani po tjednu.

Nekontrolirano ključno ispitivanje

Potpuno ukidanje parenteralne prehrane
Niti jedan ispitanik dojenče nije postigao potpuno ukidanje parenteralne prehrane.

Smanjenje volumena parenteralne prehrane
Među 2 dojenčadi koja je bila uključena te je dovršila ispitivanje, smanjenje volumena parenteralne prehrane od ≥ 20% zabilježeno je u 1 dojenčeta tijekom liječenja teduglutidom. Srednja vrijednost promjene volumena parenteralne prehrane na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -26,2±13,61 ml/kg/dan (-26,7%).

Smanjenje unosa kalorija parenteralnom prehranom
U dojenčadi, srednja vrijednost promjene kalorijskog unosa parenteralnom prehranom na kraju liječenja u odnosu na početak liječenja bila je -13,8±3,17 kcal/kg/dan (-25,7%).

Skraćivanje trajanja infuzije
Tijekom ispitivanja u 2 dojenčadi nije bilo promjene u broju sati na dan na parenteralnoj prehrani.

Pedijatrijska populacija u dobi od 1 do 17 godina

Navedeni podaci o djelotvornosti dobiveni su iz 2 kontrolirana ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika u trajanju do 24 tjedna. Ova su ispitivanja uključila 101 bolesnika u sljedećim dobnim skupinama: 5 bolesnika u dobi od 1-2 godine, 56 bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina, 32 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina, 7 bolesnika u dobi od 12 do < 17 godina i 1 bolesnika u dobi od 17 do < 18 godina. Unatoč ograničenoj veličini uzorka, koja nije omogućila značajne statističke usporedbe, klinički značajna, numerička smanjenja zahtjeva za parenteralnom potporom opažena su u svim dobnim skupinama.

Teduglutid je ispitan u 12-tjednom, otvorenom kliničkom ispitivanju u 42 pedijatrijska ispitanika u dobi od 1 do 14 godina sa SKC-om koji su ovisili o parenteralnoj prehrani. Ciljevi ispitivanja bili su procijeniti sigurnost, podnošljivost i djelotvornost teduglutida u usporedbi sa standardnom skrbi. Tijekom 12 tjedana ispitivane su 3 doze teduglutida: 0,0125 mg/kg/dan (n=8), 0,025 mg/kg/dan (n=14) i 0,05 mg/kg/dan (n=15). U skupinu na standardnoj skrbi bilo je uključeno 5 ispitanika.

Potpuno ukidanje parenteralne prehrane
Tri ispitanika (3/15, 20%) na preporučenoj dozi teduglutida prestali su s parenteralnom prehranom do 12. tjedna. Nakon razdoblja bez terapije (engl. *Wash-out*) u trajanju od 4 tjedna, dva od tih bolesnika ponovno su započela s potporom parenteralnom prehranom.

Smanjenje volumena parenteralne prehrane
Na temelju podataka o parenteralnoj prehrani koju su propisali liječnici, srednja vrijednost promjene u volumenu parenteralne prehrane od početka do 12. tjedna u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) iznosila je -2,57 (±3,56) l tjedno, što odgovara srednjoj vrijednosti smanjenja od -39,11% (±40,79), u usporedbi s 0,43 (±0,75) l tjedno, što odgovara povećanju od 7,38% (±12,76) u skupini na standardnoj skrbi. U 16. tjednu (4 tjedna nakon završetka liječenja) smanjenja volumena parenteralne prehrane još su bila očita, ali manje nego ona opažena u 12. tjednu, kada su ispitanici još uvijek primali teduglutid (srednja vrijednost smanjenja od -31,80% (±39,26) u usporedbi s povećanjem od 3,92% (±16,62) u skupini na standardnoj skrbi).

Smanjenje unosa kalorija parenteralnom prehranom
U 12. tjednu u populaciji predviđenoj za liječenje srednja vrijednost promjene u unosu kalorija parenteralnom prehranom u odnosu na početak iznosila je, na temelju podataka o parenteralnoj prehrani koju su propisali liječnici, -35,11% (±53,04). Sukladna promjena u skupini na standardnoj skrbi iznosila je 4,31% (±5,36). U 16. tjednu unos kalorija parenteralnom prehranom nastavio se smanjivati uz srednju postotnu promjenu u odnosu na početni od -39,15% (±39,08) u usporedbi s -0,87% (±9,25) u skupini na standardnoj skrbi.

Povećanje volumena enteralne prehrane i unosa kalorija enteralnom prehranom
Na temelju podataka o enteralnoj prehrani koju su propisali liječnici, u populaciji predviđenoj za liječenje srednja postotna promjena u volumenu enteralne prehrane u odnosu na početnu vrijednost iznosila je u 12. tjednu 25,82% (±41,59) u usporedbi s 53,65% (±57,01) u skupini na standardnoj skrbi. Odgovarajuće povećanje unosa kalorija enteralnom prehranom iznosilo je 58,80% (±64,20) u usporedbi s 57,02% (±55,25) u skupini na standardnoj skrbi.

Skraćivanje trajanja infuzije
U 12. tjednu, u populaciji predviđenoj za liječenje, srednja vrijednost smanjenja u broju dana po tjednu na parenteralnoj prehrani u odnosu na početni broj na temelju podataka o parenteralnoj prehrani koju su propisali liječnici, iznosila je -1,36 (±2,37) dana po tjednu, što je odgovaralo postotku smanjenja od -24,49% (±42,46). U skupini na standardnoj skrbi nije bilo promjena u odnosu na početne vrijednosti. Četiri ispitanika (26,7%) na preporučenoj dozi teduglutida postigla su smanjenje potrebe za parenteralnom prehranom od najmanje tri dana.

U 12. tjednu, na temelju podataka iz dnevnika prehrane ispitanika, ispitanici su pokazali srednju vrijednost postotka smanjenjenja od 35,55% (±35,23) sati na dan u usporedbi s početnim

vrijednostima, što je odgovaralo smanjenju u satima/danima primjene parenteralne prehrane od -4,18 (±4,08), dok su ispitanici u skupini na standardnoj skrbi pokazali minimalnu promjenu u tom parametru u istoj vremenskoj točki.

U 59 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 1 do 17 godina koji su ovisili o parenteralnoj potpori provedeno je dodatno randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje u trajanju od 24 tjedna. Cilj je bio procijeniti sigurnost/podnošljivost, farmakokinetiku i djelotvornost teduglutida. Ispitane su dvije doze teduglutida: 0,025 mg/kg na dan (n=24) i 0,05 mg/kg na dan (n=26); 9 ispitanika bilo je uključeno u skupinu na standardnoj skrbi. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi u obje dozne skupine. Niže prikazani rezultati odnose se na populaciju predviđenu za liječenje koja je primala preporučenu dozu od 0,05 mg/kg na dan.

Potpuno ukidanje parenteralne prehrane
U troje (3) pedijatrijskih ispitanika u skupini liječenoj dozom od 0,05 mg/kg postignut je dodatni ishod tj. potpuno ukidanje parenteralne potpore do 24. tjedna.

Smanjenje volumena parenteralne prehrane
Na temelju podataka iz dnevnika ispitanika, njih 18 (69,2%) u skupini liječenoj dozom od 0,05 mg/kg na dan postiglo je primarni ishod od ≥ 20% smanjenja volumena parenteralne/intravenske prehrane (PN/IV) na kraju liječenja u usporedbi s onim na početku; u skupini na standardnoj skrbi, ovu mjeru ishoda postigao je 1 ispitanik (11,1%).

Srednja vrijednost promjene volumena parenteralne prehrane od početnog do onog u 24. tjednu, na temelju podataka iz dnevnika ispitanika, iznosila je -23,30 (±17,50) ml/kg na dan, što je odgovaralo postotnoj promjeni od -41,57% (±28,90); srednja vrijednost promjene u skupini na standardnoj skrbi iznosila je -6,03 (±4,5) ml/kg na dan (što je odgovaralo postotnoj promjeni od -10,21% [±13,59]).

Skraćenje trajanja infuzije
U 24. tjednu trajanje infuzije bilo je skraćeno za -3,03 (±3,84) sata dnevno u skupini liječenoj dozom od 0,05 mg/kg na dan, što je odgovaralo postotnoj promjeni od -26,09% (±36,14). Ta je promjena u odnosu na početak u skupini na standardnoj skrbi iznosila -0,21 (±0,69) sati dnevno (-1,75% [±5,89]).

Na temelju podataka iz dnevnika ispitanika, srednja vrijednost smanjenja broja dana na parenteralnoj prehrani po tjednu od početka do 24. tjedna iznosila je -1,34 (±2,24) dana po tjednu, što odgovara postotnom smanjenju od -21,33% (±34,09). U skupini na standardnoj skrbi nije bilo smanjenja broja dana na parenteralnoj prehrani / intravenskoj infuziji po tjednu.

Odrasli

Teduglutid je ispitan u 17 bolesnika sa SKC-om raspoređenih u pet terapijskih skupina koje su primale doze od 0,03, 0,10 ili 0,15 mg/kg teduglutida jedanput dnevno, ili 0,05 ili 0,075 mg/kg dvaput dnevno tijekom 21 dana u otvorenom, multicentričnom ispitivanju za utvrđivanje raspona doze. Liječenje je rezultiralo porastom gastrointestinalne apsorpcije tekućine za približno 750-1000 ml/dan s poboljšanom apsorpcijom makronutrijenata i elektrolita; smanjenjem stomalnog ili fekalnog izlučivanja tekućine i makronutrijenata te poboljšanim ključnim strukturalnim i funkcionalnim adaptacijama crijevne sluznice. Strukturalne adaptacije bile su prolaznog karaktera, i vraćale su se na početne vrijednosti unutar tri tjedna po prekidu liječenja.

U ključnom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III u bolesnika sa SKC-om kojima je bila potrebna parenteralna prehrana, 43 bolesnika odabrana slučajnim odabirom primala su 0,05 mg/kg/dan teduglutida, a 43 bolesnika placebo do 24 tjedna.

Udio bolesnika liječenih teduglutidom kod kojih je parenteralna prehrana smanjena za 20% do 100% u tjednu 20 i 24 bio je statistički značajno različit u odnosu na placebo (27 od 43 ispitanika, 62,8% naspram 13 od 43 bolesnika, 30,2%, p=0,002). Nakon 24 tjedana, liječenje teduglutidom dovelo je do smanjenja potrebe za parenteralnom prehranom od 4,4 l/tjedan (od vrijednosti 12,9 litara prije početka terapije) naspram 2,3 l/tjedan (od vrijednosti 13,2 l prije početka primjene) u skupini na placebu.

Dvadeset jedan (21) bolesnik liječen teduglutidom (48,8%) naspram 9 koji su primali placebo (20,9%) smanjio je primjenu parenteralne prehrane (p=0,008) barem za jedan dan.

Devedeset sedam posto (97%) bolesnika (37 od 39 bolesnika liječenih teduglutidom) koji su završili placebom kontrolirano ispitivanje uključeno je u dugotrajni produžetak ispitivanja u kojem su svi bolesnici primali 0,05 mg/kg teduglutida dnevno tijekom dodatne 2 godine. U produžetku ispitivanja sudjelovalo je ukupno 88 bolesnika, od kojih je 39 prethodno liječeno placebom i 12 koji su bili uključeni, ali ne i randomizirani u prethodnom ispitivanju; 65 od 88 bolesnika završilo je produžetak ispitivanja. U svim skupinama izloženima teduglutidu i dalje su postojali dokazi povećanog odgovora na liječenje do 2,5 godine u smislu smanjenja volumena parenteralne prehrane, povećanje broja dana tjedno bez parenteralne prehrane i postizanja ukidanja parenteralne potpore.

Tridesetoro (30) od 43 bolesnika liječenih teduglutidom iz ključnog ispitivanja koji su ušli u produžetak ispitivanja završilo je ukupno 30 mjeseci liječenja. Od tog broja, 28 bolesnika (93%) postiglo je 20% ili veće smanjenje parenteralne potpore. Od bolesnika koji su odgovorili u ključnom ispitivanju i koji su završili produžetak ispitivanja, 21 od 22 (96%) održalo je odgovor na teduglutid nakon dodatne 2 godine kontinuiranog liječenja.

Srednje smanjenje parenteralne prehrane (n=30) bilo je 7,55 l/tjedno (smanjenje za 65,6% od početne vrijednosti). Parenteralna potpora ukinuta je kod 10 ispitanika tijekom liječenja teduglutidom u trajanju od 30 mjeseci. Ispitanici su nastavili liječenje teduglutidom čak i ako im više nije trebala parenteralna prehrana. Tih 10 ispitanika trebalo je potporu parenteralnom prehranom od 1,2 do 15,5 godina, a prije liječenja teduglutidom trebali su potporu parenteralnom prehranom od 3,5 l/tjedno do 13,4 l/tjedno. Na kraju ispitivanja, od 30 ispitanika koji su završili ispitivanje njih 21 (70%), 18 (60%) i 18 (60%) postiglo je smanjenje od 1 dana, 2 dana odnosno 3 dana tjedno na parenteralnoj potpori.

Od 39 ispitanika koji su primali placebo, 29 je završilo 24-mjesečno liječenje teduglutidom. Srednje smanjenje parenteralne prehrane bilo je 3,11 l/tjedno (dodatno smanjenje od 28,3%). Šesnaestoro (16; 55,2%) od 29 ispitanika koji su završili ispitivanje postiglo je 20% ili veće smanjenje parenteralne prehrane. Na kraju ispitivanja, 14 (48,3%), 7 (24,1%) i 5 (17,2%) bolesnika postiglo je smanjenje parenteralne prehrane od 1 dana, 2 dana odnosno 3 dana tjedno. Parenteralna potpora ukinuta je kod 2 ispitanika tijekom liječenja teduglutidom.

Od 12 ispitanika koji nisu randomizirani u ključnom ispitivanju, 6 je završilo 24 mjeseca liječenja teduglutidom. Srednje smanjenje parenteralne prehrane bilo je 4,0 l/tjedno (39,4% smanjenje u odnosu na početnu vrijednost – početak produžetka ispitivanja), a 4 od 6 ispitanika koji su završili ispitivanje (66,7%) postiglo je 20% ili veće smanjenje parenteralne potpore. Na kraju ispitivanja 3 (50%), 2 (33%) i 2 (33%) ispitanika postiglo je smanjenje od 1 dana, 2 dana odnosno 3 dana tjedno na parenteralnoj prehrani. Jednom bolesniku ukinuta je parenteralna potpora tijekom liječenja teduglutidom.

U drugom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 na bolesnicima sa SKC-om, koji su ovisili o parenteralnoj prehrani, ispitanici su primali 0,05 mg/kg/dan (n=35) ili 0,10 mg/kg/dan (n=32) teduglutida ili placebo (n=16) do 24 tjedna.

Primarna analiza djelotvornosti rezultata ispitivanja nije pokazala statistički značajnu razliku između skupina koje su primale 0,10 mg/kg/dan teduglutida i placebo, dok je udio bolesnika koji su primali preporučenu dozu teduglutida od 0,05 mg/kg/dan i postigli smanjenje parenteralne prehrane od barem 20% u tjednima 20 i 24 bio statistički značajno veći u odnosu na placebo (46% naspram 6,3%, p< 0,01). Liječenje teduglutidom rezultiralo je smanjenjem potrebe za parenteralnom prehranom za 2,5 l/tjedno (od 9,6 litara prije početka liječenja) naspram 0,9 l/tjedno (od 10,7 litara prije početka liječenja) za placebo nakon 24 tjedana.

Liječenje teduglutidom potaknulo je povećanje apsorpcijskog epitela značajnim povećanjem visine resica u tankom crijevu.

Šezdeset pet (65) bolesnika uključeno je u ispitivanje praćenja SKC-a s trajanjem do 28 dodatnih tjedana liječenja. Bolesnici koji su prethodno primali teduglutid nastavili su s tom otprije utvrđenom dozom za čitavog trajanja faze produžetka, dok su bolesnici koji su prethodno primali placebo randomizirani na aktivno liječenje s 0,05 ili 0,10 mg/kg/dan.

Među bolesnicima koji su u prvotnom ispitivanju postigli smanjenje parenteralne prehrane od barem 20% u tjednima 20 i 24, 75% je održalo odgovor na teduglutid do 1 godine kontinuiranog liječenja.

Srednje smanjenje tjednog volumena parenteralne prehrane iznosilo je nakon jednogodišnje kontinuirane primjene teduglutida 4,9 l/tjedan (52% manje nego na početku terapije).

U 2 bolesnika koja su primala preporučenu dozu teduglutida, parenteralna prehrana bila je ukinuta do 24. tjedna. U ispitivanju u svrhu praćenja parenteralna je prehrana ukinuta u još jednog dodatnog bolesnika.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Revestive u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju SKC-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Teduglutid se brzo apsorbira s mjesta supkutane injekcije i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi približno 3-5 sati nakon primjene bez obzira na dozu. Apsolutna bioraspoloživost supkutanog teduglutida je visoka (88%). Nakon višestruke supkutane primjene nije zabilježena akumulacija teduglutida.

Distribucija

Nakon supkutane primjene, teduglutid ima prividni volumen distribucije od 26 litara kod bolesnika sa SKC-om.

Biotransformacija

Metabolizam teduglutida nije potpuno poznat. S obzirom da je teduglutid peptid, vjerojatno slijedi načelni mehanizam metabolizma peptida.

Eliminacija

Teduglutid ima terminalno poluvrijeme eliminacije od približno 2 sata. Nakon intravenske primjene plazmatski klirens teduglutida bio je približno 127 ml/hr/kg što odgovara brzini glomerularne filtracije (GFR). Eliminacija putem bubrega potvrđena je u ispitivanju farmakokinetike kod ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega. Nakon višestruke supkutane primjene nije zabilježena akumulacija teduglutida.

Linearnost doze

Stopa i razmjeri apsorpcije teduglutida proporcionalni su dozi nakon pojedinačne i uzastopne supkutane primjene u dozama do 20 mg.

Farmakokinetika u podskupinama bolesnika

Pedijatrijska populacija

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje na temelju farmakokinetičkih uzoraka prikupljenih u populaciji nakon dnevne supkutane doze od 0,05 mg/kg pokazalo je da je nakon supkutane primjene

C_{max} teduglutida, koji je pokretač odgovora u pogledu djelotvornosti, bio sličan u svim dobnim skupinama (od 4 mjeseca korigirane gestacijske dobi do 17 godina). Ipak, u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 mjeseca do 17 godina zabilježena je manja izloženost (AUC) i kraći poluvijek u usporedbi s odraslim bolesnicima. Farmakokinetički profil teduglutida u toj pedijatrijskoj populaciji, procijenjeno prema klirensu i volumenu distribucije, razlikovao se od onog opaženog u odraslih nakon korekcije za tjelesnu težinu. Posebice se smanjuje klirens s porastom dobi od navršenog 4. mjeseca do odrasle dobi. Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega i završnim stadijem bolesti bubrega (ESRD).

Spol

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene klinički značajne razlike između spolova.

Stariji

U ispitivanjima faze 1 nije utvrđena razlika u farmakokinetici teduglutida između zdravih ispitanika mlađih od 65 godina u odnosu na starije od 65 godina. Iskustvo s osobama u dobi od 75 i više godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju faze 1 ispitan je utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku teduglutida nakon supkutane primjene 20 mg teduglutida. Maksimalna izloženost i ukupna izloženost teduglutidu nakon jednokratne supkutane primjene doze od 20 mg bila je niža (10-15%) u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre u odnosu na podudarne zdrave kontrolne ispitanike.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju faze 1 ispitan je utjecaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku teduglutida nakon supkutane primjene 10 mg teduglutida. S progresivnim zatajenjem bubrega sve do i uključujući završni stadij zatajenja bubrega primarni farmakokinetički parametri teduglutida povećali su se do faktora 2,6 (AUC_{inf}) i 2,1 (C_{max}) u odnosu na zdrave ispitanike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima subkronične i kronične toksičnosti uočena je hiperplazija žučnog mjehura, jetrenih žučnih vodova i gušteračnih vodova. Ta su opažanja možda povezana s očekivanom i ciljanom farmakologijom teduglutida, a bila su do različitog stupnja reverzibilna unutar razdoblja oporavka od 8 do 13 tjedana nakon kronične primjene.

Reakcije na mjestu primjene

U pretkliničkim ispitivanjima zabilježene su teške granulomatozne upale povezane s mjestom primjene injekcije.

Kancerogenost/mutagenost

Teduglutid je bio negativan kad je ispitan u standardnoj skupini testova genotoksičnosti.

U ispitivanju kancerogenosti na štakorima, benigne novotvorine povezane s liječenjem uključivale su tumore epitela žučovoda u mužjaka izloženih plazmatskoj koncentraciji teduglutida koja za 32, odnosno 155 puta premašuje onu koja se postiže kod bolesnika primjenom preporučene dnevne doze (incidencija 1 na 44, odnosno 4 na 48). Adenomi sluznice jejunuma opaženi su kod 1 od 50 mužjaka, odnosno 5 od 50 mužjaka izloženih plazmatskim koncentracijama teduglutida približno 10, odnosno 155 puta većima od one koja se postiže kod bolesnika primjenom preporučene dnevne doze. Dodatno, zabilježen je adenokarcinom jejunuma kod mužjaka štakora koji je primao najnižu ispitivanu dozu (margina plazmatske izloženosti kod životinje u odnosu na ljude od otprilike 10 puta).

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti teduglutida provedena su na štakorima i kunićima u dozama od 0, 2, 10 i 50 mg/kg/dan primijenjenim potkožno. Teduglutid nije bio povezan s djelovanjem na reprodukciju, *in utero* ili na razvojne parametre izmjerene u ispitivanjima plodnosti, embriofetalnog razvoja i pred- i postnatalnog razvoja. Farmakokinetički podaci pokazali su da je kod fetusa kunića i dojenih mladunaca štakora izloženost teduglutidu bila vrlo niska.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

L-histidin
manitol
natrijev fosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

4 godine

Rekonstituirani lijek

Dokazano je da je lijek kemijski i fizikalno stabilan 3 sata na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta otopinu treba primijeniti odmah, osim ako način rekonstitucije ne isključuje rizik od kontaminacije mikrobima.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika. Očekuje se da to ne bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se rekonstitucija provodi u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak

Bočica (staklo) od 3 ml s gumenim čepom (brombutil), koja sadrži 5 mg teduglutida.

Otapalo

Napunjena štrcaljka (staklo) s klipom (brombutil), koja sadrži 0,5 ml otapala.

Pakiranja s 1 bočicom praška s 1 napunjenom štrcaljkom ili s 28 bočica praška s 28 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Broj bočica potrebnih za primjenu jedne doze treba odrediti na temelju tjelesne težine svakog pojedinog bolesnika i preporučene doze od 0,05 mg/kg/dan. Pri svakom posjetu liječnik treba izvagati bolesnika, odrediti dnevnu dozu koju treba primjenjivati do sljedećeg posjeta te s tim upoznati bolesnika.

Tablice s volumenima koje treba sadržavati injekcija na temelju doze preporučene za određenu tjelesnu težinu u odraslih bolesnika i u pedijatrijskih bolesnika, nalaze se u dijelu 4.2.

Na napunjenu štrcaljku treba dodati iglu za rekonstituciju.

Prašak u bočici treba otopiti dodavanjem cijelog sadržaja otapala iz napunjene štrcaljke.

Bočica se ne smije tresti, ali može je se provrtjeti među dlanovima i jednom nježno preokrenuti gore-dolje. Kad se u bočici stvori bistra bezbojna otopina, treba je uvući u štrcaljku od 1 ml (ili od 0,5 ml ili manju za pedijatrijsku primjenu) s gradacijom od 0,02 ml ili manje (nije priložena u pakiranju).

Ako su potrebne dvije bočice, postupak treba ponoviti za drugu bočicu, te u štrcaljku za injekciju s otopinom iz prve bočice uvući dodatnu otopinu. Volumen koji premašuje propisanu dozu u mililitrima treba istisnuti i odbaciti.

Otopinu treba primijeniti potkožno u čisto područje na trbuhu ili, ako to nije moguće, u bedro (vidjeti u dijelu 4.2 pod Način primjene) koristeći tanku iglu za potkožnu injekciju.

Detaljne upute o pripremi i ubrizgavanju lijeka Revestive dostupne su u uputi o lijeku.

Otopina se ne smije koristiti ako je zamućena ili sadrži čestice.

Samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sve igle i štrcaljke treba odložiti u spremnik za oštre predmete.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. kolovoza 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	**Do datuma**
Međunarodni registar za sindrom kratkog crijeva Neintervencijsko ispitivanje za prikupljanje dodatnih podataka o sigurnosti s ciljem daljeg razjašnjavanja potencijala i identifikacije rizika kako je navedeno u RMP-u, na temelju protokola odobrenog od strane CHMP-a. Interim podatke iz neintervencijskog ispitivanja treba dostaviti svake druge godine. Završno izvješće ispitivanja	 Bit će dostavljena četiri interim izvješća unutar šest mjeseci od datuma zaključavanja baze podataka (tj. Q4 2016, Q4 2018, Q4 2020 i Q4 2022). Q2 2033

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Revestive 1,25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
teduglutid
Za djecu i adolescente

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica praška sadrži 1,25 mg teduglutida. Nakon pripreme za primjenu, svaka bočica sadrži 1,25 mg teduglutida u 0,5 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 2,5 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: L-histidin, manitol, natrijev fosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat.
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
28 bočica praška koje sadrže 1,25 mg teduglutida
28 napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,5 ml otapala

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Otopinu treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/787/003 28 bočica

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Revestive 1,25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Revestive 5 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
teduglutid

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica praška sadrži 5 mg teduglutida. Nakon pripreme za primjenu, svaka bočica sadrži 5 mg teduglutida u 0,5 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 10 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: L-histidin, manitol, natrijev fosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH).
Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom koja sadrži 5 mg teduglutida
1 napunjena štrcaljka koja sadrži 0,5 ml otapala
28 bočica s praškom koje sadrže 5 mg teduglutida
28 napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,5 ml otapala

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Ne zamrzavati.
Otopinu treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/787/002 1 bočica
EU/1/12/787/001 28 bočica

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Revestive 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Revestive 1,25 mg prašak za otopinu za injekciju
teduglutid
Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,25 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Revestive 5 mg prašak za otopinu za injekciju
teduglutid
Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU S OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Revestive

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

Za pripremu otopine za primjenu

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Revestive 1,25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
teduglutid
Za djecu i adolescente

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima u Vašega djeteta.
- Ako u djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetova liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Revestive i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Revestive
3. Kako primjenjivati Revestive
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Revestive
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Revestive i za što se koristi

Revestive sadrži djelatnu tvar teduglutid. Ona poboljšava apsorpciju hranjivih tvari i tekućine iz djetetova preostalog gastrointestinalnog trakta (crijeva).

Revestive se koristi za liječenje djece i adolescenata (u dobi od 4 mjeseca i više) sa sindromom kratkog crijeva. Sindrom kratkog crijeva je poremećaj koji je posljedica nemogućnosti apsorpcije hranjivih tvari i tekućine iz crijeva. Često je uzrokovan kirurškim odstranjenjem cijelog ili dijela tankog crijeva.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Revestive

Nemojte primjenjivati Revestive

- ako je Vaše dijete alergično na teduglutid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili na tetraciklin koji je preostao u tragovima
- ako Vaše dijete ima ili se sumnja da ima rak
- ako je Vaše dijete u posljednjih pet godina liječeno od raka probavnog sustava, uključujući jetru, žučni mjehur ili žučne vodove te gušteraču.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovu liječniku prije nego primijenite Revestive:
- ako Vaše dijete ima jako smanjenu funkciju jetre. Liječnik će to uzeti u obzir kad propisuje ovaj lijek.
- ako Vaše dijete boluje od određenih kardiovaskularnih bolesti (koje zahvaćaju srce i/ili krvne žile) poput visokog krvnog tlaka (hipertenzije) ili ima oslabljeno srce (insuficijencija srca). Znakovi i simptomi uključuju iznenadno dobivanje na težini, oticanje lica, oteknuće gležnjeva i/ili nedostatak zraka.
- ako Vaše dijete ima druge teške bolesti koje nisu dobro kontrolirane. Liječnik će to uzeti u obzir kad propisuje ovaj lijek.
- ako Vaše dijete ima smanjenu funkciju bubrega. Možda će liječnik Vašem djetetu trebati dati manju dozu ovog lijeka.

Kada Vaše dijete započne liječenje ili tijekom liječenja lijekom Revestive, liječnik mu može prilagoditi količinu tekućina ili prehrane koju intravenski prima.

Medicinski pregledi prije i tijekom liječenja lijekom Revestive
Prije nego što započne liječenje ovim lijekom, Vašem će se djetetu napraviti test kojim će se provjeriti ima li krvi u stolici. Vašem će djetetu također napraviti kolonoskopiju (postupak koji se provodi da bi se vidjela unutrašnjost debelog crijeva i završnog dijela crijeva (rektuma) kako bi se provjerilo postoje li polipi (male abnormalne izrasline) te ih se odstranilo) ako u stolici ima krv neobjašnjenog uzroka. Ako se ustanovi postojanje polipa prije nego što započne liječenje lijekom Revestive, liječnik će odlučiti smije li Vaše dijete primati ovaj lijek. Revestive se ne smije primati ako se kolonoskopijom otkrije rak. Ako Vaše dijete nastavi liječenje lijekom Revestive, liječnik će i nadalje provoditi kolonoskopiju. Liječnik će pratiti tjelesne tekućine i elektrolite Vašeg djeteta jer neravnoteža može dovesti do preopterećenja tekućinom ili dehidracije.

Liječnik će obratiti posebnu pozornost i pratiti funkciju tankog crijeva Vašega djeteta te nadzirati dijete kako bi uočio moguće znakove i simptome koji ukazuju na teškoće sa žučnim mjehurom, žučnim vodovima ili gušteračom.

Djeca i adolescenti

Djeca mlađa od 4 mjeseca
Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 4 mjeseca. To je zato što su iskustva s primjenom lijeka Revestive u toj dobnoj skupini ograničena.

Drugi lijekovi i Revestive

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove.

Revestive može utjecati na apsorpciju drugih lijekova iz crijeva i stoga na njihovo djelovanje. Liječnik će Vašem djetetu možda morati promijeniti dozu drugih lijekova.

Trudnoća i dojenje

Ako je Vaše dijete trudno ili doji, primjena lijeka Revestive se ne preporučuje.

Ako je Vaše dijete trudno ili doji, mislite da bi moglo biti trudno ili planira imati dijete, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primi ovaj lijek.

Upravljanje vozilima, vožnja bicikla i rukovanje strojevima

Ovaj lijek može u Vašeg djeteta izazvati omaglicu. Ako se to dogodi, Vaše dijete ne smije upravljati vozilima, voziti bicikl ili rukovati strojevima dok se ne bude osjećalo bolje.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Revestive

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.
Potreban je oprez ako je Vaše dijete preosjetljivo na tetraciklin (pogledajte dio „**Nemojte primjenjivati Revestive“**).

3. Kako primjenjivati Revestive

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s djetetovim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Doziranje
Preporučena dnevna doza za Vaše dijete je od 0,05 mg po kilogramu tjelesne težine. Doza se daje u mililitrima (ml) otopine.

Liječnik će na temelju djetetove tjelesne težine odrediti dozu koja mu je primjerena. Reći će Vam koju dozu trebate ubrizgati. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Kako primjenjivati Revestive
Revestive treba ubrizgati pod kožu (supkutano) jedanput dnevno. Injekciju može dati dijete samo sebi ili to može učiniti druga osoba, primjerice djetetov liječnik, njegov/njezin pomoćnik ili patronažna medicinska sestra. Ako injekcije primjenjujete Vi ili ih primjenjuje njegovatelj, liječnik ili medicinska sestra moraju Vas ili njegovatelja za to primjereno obučiti. Detaljan opis postupka davanja injekcija možete naći na kraju ove upute.

Izrazito se preporučuje da svaki put kad Vaše dijete primi dozu lijeka Revestive zabilježite naziv i serijski broj lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenoj seriji lijeka.

Ako primijenite više lijeka Revestive nego što ste trebali

Ako ubrizgate više lijeka Revestive nego što Vam je rekao djetetov liječnik, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti Revestive

Ako ste zaboravili primijeniti ovaj lijek (ili to ne možete učiniti u uobičajeno vrijeme), primijenite ga čim je moguće toga dana. U istom danu ne smijete primijeniti više od jedne injekcije. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Revestive

Nastavite svome djetetu primjenjivati ovaj lijek sve dok ga djetetov liječnik propisuje. Ne prekidajte primjenu bez savjetovanja s liječnikom, jer nagli prestanak liječenja može u Vašega djeteta izazvati promjene u ravnoteži tekućine.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah potražite liječničku pomoć ako se jave neke od sljedećih nuspojava:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- Kongestivno zatajenje srca. Javite se liječniku ako Vaše dijete osjeća umor, nedostatak zraka ili ako mu otiču gležnjevi, noge ili lice.
- Upala gušterače (pankreatitis). Javite se liječniku ili u hitnu medicinsku službu ako Vaše dijete osjeti jaku bol u trbuhu i dobije vrućicu.
- Začepljenje crijeva (intestinalna opstrukcija). Javite se liječniku ili u hitnu medicinsku službu ako Vaše dijete osjeti jaku bol u trbuhu, povraća i ima zatvor.
- Smanjeni dotok žuči iz žučnog mjehura i/ili upala žučnog mjehura. Javite se liječniku ili u hitnu medicinsku službu ako se Vašem djetetu pojavi žutilo kože i bjeloočnica, svrbež, tamna boja mokraće i svijetla boja stolice ili bol u gornjem desnom ili srednjem dijelu trbuha.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- Nesvjestica. Ako su brzina otkucaja srca i disanje normalni i Vaše dijete brzo dođe k svijesti, obratite se liječniku. U svim drugim slučajevima, potražite pomoć što je prije moguće.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcije dišnog sustava (bilo kakva infekcija sinusa, grla, dišnih puteva ili pluća)
- glavobolja
- bol u trbuhu, nadutost trbuha, mučnina, oticanje stome (umjetnog otvora za pražnjenje stolice), povraćanje
- crvenilo, bol ili oteklina na mjestu primjene injekcije.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- gripa ili simptomi slični gripi
- smanjeni apetit
- oticanje šaka i/ili stopala
- teškoće sa spavanjem, tjeskoba
- kašalj, nedostatak zraka
- polipi (male neprirodne izrasline) u debelom crijevu Vašega djeteta
- vjetrovi (flatulencija)
- suženje ili začepljenost gušteračnog voda Vašega djeteta što može prouzročiti upalu gušterače
- upala žučnog mjehura.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- polipi (male neprirodne izrasline) u tankom crijevu Vašega djeteta.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- zadržavanje tekućine
- polipi (male neprirodne izrasline) u želucu Vašega djeteta.

Primjena u djece i adolescenata

Općenito gledano, nuspojave u djece i adolescenata slične su onima opaženima u odraslih.

Iskustva s primjenom u djece mlađe od 4 mjeseca su ograničena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svoga djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetova liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Revestive

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici i napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ i „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme. Međutim, dokazano je da je otopina kemijski i fizikalno stabilna 24 sata na temperaturi od 25 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina zamućena ili sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.
Sve igle i štrcaljke odložite u spremnik za oštre predmete.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Revestive sadrži

- Djelatna tvar je teduglutid. Jedna bočica praška sadrži 1,25 mg teduglutida. Nakon pripreme otopine, svaka bočica sadrži 1,25 mg teduglutida u 0,5 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 2,5 mg/ml.
- Drugi sastojci su L-histidin, manitol, natrijev fosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat.
- Otapalo sadrži vodu za injekcije.

Kako Revestive izgleda i sadržaj pakiranja

Revestive je prašak i otapalo za otopinu za injekciju (1,25 mg teduglutida u bočici, 0,5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki).

Prašak je bijeli, a otapalo prozirno i bezbojno.

Revestive je dostupan u pakiranju s 28 bočica praška i 28 napunjenih štrcaljki.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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

France
Takeda France SAS
Tél: + 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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

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

Κύπρος
A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

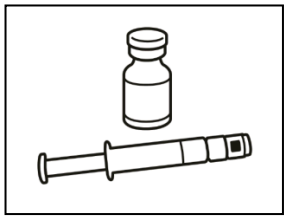
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Upute za pripremu i primjenu lijeka Revestive

Važne informacije:

- Pročitajte uputu o lijeku prije primjene lijeka Revestive.
- Revestive se ubrizgava pod kožu (supkutana injekcija).
- Ne primjenjujte Revestive u venu (intravenski) niti u mišić (intramuskularno).
- Čuvajte Revestive izvan pogleda i dohvata djece.
- Revestive se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici i napunjenoj štrcaljki. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzavati.
- S mikrobiološkog stajališta, otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme. Međutim, dokazano je da je otopina kemijski i fizikalno stabilna 24 sata na temperaturi od 25 °C.
- Revestive se ne smije primijeniti ako primijetite da je otopina zamućena ili sadrži čestice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.
- Sve igle i štrcaljke odložite u spremnik za oštre predmete.



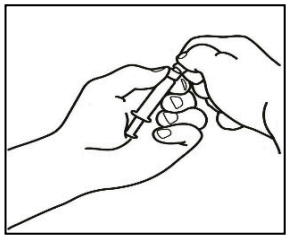
Sadržaj pakiranja:
- 28 bočica s 1,25 mg teduglutida u obliku praška
- 28 napunjenih štrcaljki s otapalom

Potrebna oprema koja nije uključena u pakiranje:
- Igle za pripremu otopine (veličine 22G, duljine 1½" (0,7 x 40 mm))
- Injekcijske štrcaljke od 0.5 ili 1 ml (mjerna ljestvica s razmacima od 0,02 ml ili manje). ***Za djecu se može upotrijebiti injekcijska štrcaljka od 0,5 ml (ili manja).***
- Tanke injekcijske igle za potkožnu injekciju (npr. veličine 26G, duljine 5/8" (0,45 x 16 mm) ili manje igle za djecu, prema potrebi)
- Alkoholne maramice
- Alkoholom natopljeni jastučići gaze
- Neprobojan spremnik za sigurno odlaganje iskorištenih štrcaljki i igala

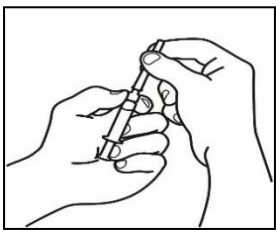
NAPOMENA: Prije početka osigurajte čistu radnu površinu i operite ruke prije postupka.

1. Sastavite napunjenu štrcaljku

Nakon što pripremite sve što Vam je potrebno, sastavite napunjenu štrcaljku. Sljedeći opis prikazuje kako to učiniti.



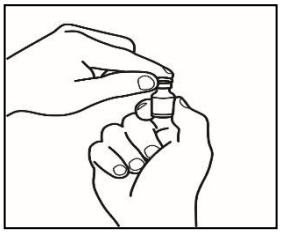
1.1 Uzmite napunjenu štrcaljku s otapalom i uklonite gornji dio bijelog plastičnog zatvarača kako biste na nju mogli postaviti iglu za pripremu otopine.



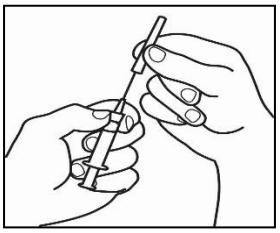
1.2 Namjestite iglu za pripremu otopine (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) na sastavljenu napunjenu štrcaljku i zavrnite je u smjeru kazaljke na satu.

2. Otopite prašak

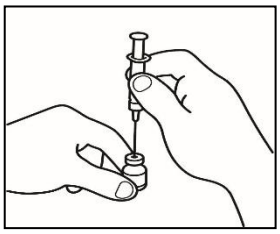
Sada ste spremni otopiti prašak s otapalom.



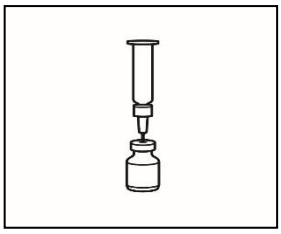
2.1 Uklonite plavi poklopac na podizanje s bočice s praškom, prebrišite vrh alkoholnom maramicom i pustite da se osuši. Ne dodirujte vrh bočice.



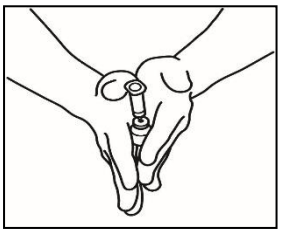
2.2 Uklonite poklopac s igle za pripremu otopine na sastavljenoj napunjenoj štrcaljki s otapalom bez da dodirujete vrh igle.



2.3 Uzmite bočicu s praškom, umetnite iglu za pripremu otopine pričvršćenu na sastavljenoj napunjenoj štrcaljki kroz sredinu gumenog čepa i nježno do kraja pritisnite klip kako biste ubrizgali sav sadržaj otapala u bočicu.

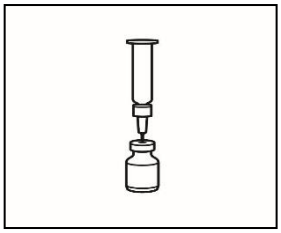


2.4 Iglu za pripremu otopine i praznu štrcaljku ostavite u bočici. Ostavite bočicu da miruje približno 30 sekundi.



2.5 Nježno vrtite bočicu između dlanova oko 15 sekundi. Zatim bočicu pažljivo okrenite jedanput naopačke, s tim da igla za pripremu otopine i prazna štrcaljka i dalje ostanu u bočici.

NAPOMENA: Ne tresite bočicu. Protresanje bočice može stvoriti pjenu, koja otežava izvlačenje otopine iz bočice.



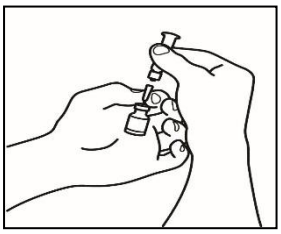
2.6 Ostavite bočicu da miruje oko dvije minute.

2.7 Provjerite ima li u bočici neotopljenog praška. Ako opazite zaostali prašak, ponovite korake 2.5 i 2.6. Ne tresite bočicu. Ako i dalje ima neotopljenog praška, bacite bočicu i ponovno započnite pripremu s novom bočicom.

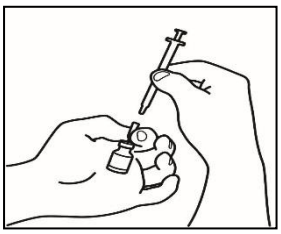
NAPOMENA: Pripremljena otopina mora biti bistra. Ako je otopina mutna ili sadrži vidljive čestice, ne smijete je ubrizgati.

NAPOMENA: Pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah. Treba je držati na temperaturi nižoj od 25°C, a vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od dvadeset i četiri sata.

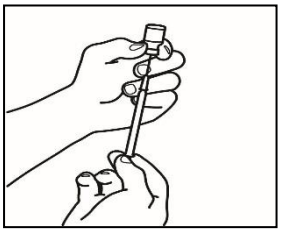
3. Pripremite injekcijsku štrcaljku



3.1 Odvojite štrcaljku za pripremu od igle za pripremu koja je još uvijek u bočici, i bacite štrcaljku za pripremu.

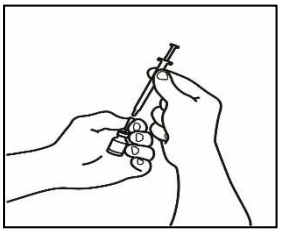


3.2 Uzmite injekcijsku štrcaljku i pričvrstite je na iglu za pripremu koja je još uvijek u bočici.

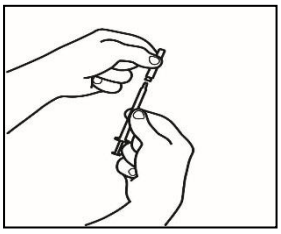


3.3 Okrenite bočicu naopačke te pomaknite vrh igle blizu čepa i pažljivim povlačenjem klipa prema dolje uvucite sav lijek u štrcaljku.

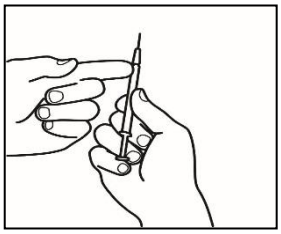
NAPOMENA: Ako Vam je djetetov liječnik rekao da su potrebne dvije bočice, pripremite drugu napunjenu štrcaljku s otapalom i drugu bočicu s praškom na način prikazan glavnim koracima 1 i 2. Uvucite tekućinu iz druge bočice u istu štrcaljku ponavljanjem koraka 3.



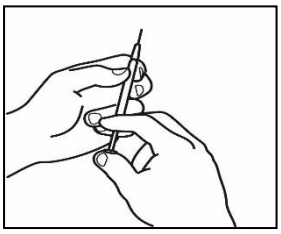
3.4 Odvojite injekcijsku štrcaljku od igle za pripremu, a iglu ostavite u bočici. Bacite bočicu i iglu za pripremu zajedno u spremnik za oštre predmete.



3.5 Uzmite iglu za injekciju, ali s igle nemojte skidati plastični poklopac. Pričvrstite iglu na injekcijsku štrcaljku koja sadrži lijek.

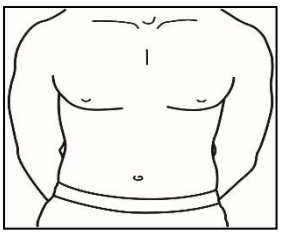


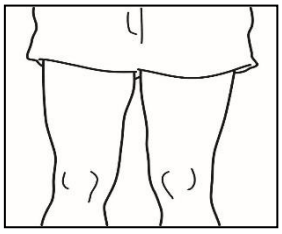
3.6 Provjerite ima li mjehurića zraka. Ako su mjehurići zraka prisutni, lagano lupkajte prstom po štrcaljki dok se ne podignu na vrh. Zatim pažljivo gurajte klip prema gore da istisnete zrak.



3.7 Djetetov liječnik izračunao je dozu za Vaše dijete u ml. Dok je poklopac još uvijek na igli, istisnite sav suvišni volumen iz štrcaljke tako da u njoj ostane količina koja odgovara dozi.

4. Ubrizgajte otopinu



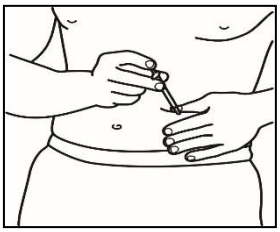


4.1 Odaberite područje na trbuhu svoga djeteta ili, ako na trbuhu osjeća bol ili mu je tkivo otvrdnulo, nađite mjesto na bedru na koje ćete lako dati injekciju (vidjeti sliku).

NAPOMENA: Ne koristite svaki dan isto mjesto – mijenjajte mjesto primjene injekcije (koristite gornju, donju, lijevu i desnu stranu djetetova trbuha) kako biste izbjegli da dijete osjeća nelagodu. Izbjegavajte područja koja su upaljena, otečena, na kojima postoji ožiljak, madež ili oštećenje kože.



4.2 Mjesto na koži djeteta koje ste odabrali za davanje injekcije očistite alkoholnom maramicom, kružnim pokretima prema van. Pričekajte da se to područje osuši na zraku.



4.3 Uklonite plastični poklopac s igle na pripremljenoj injekcijskoj štrcaljki. Jednom rukom nježno uhvatite očišćenu kožu na mjestu predviđenom za davanje injekcije. Drugom rukom držite štrcaljku kao što biste držali olovku. Okrenite zglob prema nazad i brzo zabodite iglu pod kutom od 45°.

4.4 Lagano povucite klip. Ako se u štrcaljki pojavi krv, izvucite iglu i zamijenite iglu na injekcijskoj štrcaljki novom, iste veličine. I dalje možete iskoristiti lijek koji je u štrcaljki. Pokušajte dati injekciju na drugo mjesto na očišćenom području kože.

4.5 Polako ubrizgajte lijek ravnomjerno pritišćući klip sve dok ne ubrizgate sav lijek i štrcaljka ostane prazna.

4.6 Izvucite iglu ravno iz kože i bacite iglu i štrcaljku zajedno u spremnik za oštre predmete. Može se javiti blago krvarenje. Ako je potrebno, lagano pritisnite mjesto primjene injekcije alkoholom natopljenim jastučićem ili gazom veličine 2x2 cm dok krvarenje ne prestane.

4.7 Odložite sve igle i štrcaljke u spremnik za oštre predmete ili spremnik čvrstih stijenki (npr. plastičnu bocu od deterdženta sa zatvaračem). Taj spremnik mora biti neprobojan (odozgo i sa strane). Ako trebate spremnik za oštre predmete, obratite se djetetovu liječniku.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Revestive 5 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
teduglutid

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Revestive i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Revestive
3. Kako primjenjivati Revestive
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Revestive
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Revestive i za što se koristi

Revestive sadrži djelatnu tvar teduglutid. Ona poboljšava apsorpciju hranjivih tvari i tekućine iz preostalog gastrointestinalnog trakta (crijeva).
Revestive se koristi za liječenje odraslih, djece i adolescenata (u dobi od 4 mjeseca i više) sa sindromom kratkog crijeva. Sindrom kratkog crijeva je poremećaj koji je posljedica nemogućnosti apsorpcije hranjivih tvari i tekućine iz crijeva. Često je uzrokovan kirurškim odstranjenjem cijelog ili dijela tankog crijeva.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Revestive

Nemojte primjenjivati Revestive

- ako ste alergični na teduglutid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) ili na tetraciklin koji je preostao u tragovima
- ako imate ili se sumnja da imate rak
- ako ste u posljednjih pet godina liječeni od raka probavnog sustava, uključujući jetru, žučni mjehur ili žučne vodove te gušteraču.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Revestive:
- ako imate jako smanjenu funkciju jetre. Liječnik će to uzeti u obzir kad propisuje ovaj lijek.
- ako bolujete od određenih kardiovaskularnih bolesti (koje zahvaćaju srce i/ili krvne žile) poput visokog krvnog tlaka (hipertenzije) ili imate oslabljeno srce (insuficijencija srca). Znakovi i

simptomi uključuju iznenadno dobivanje na težini, oticanje lica, oteknuće gležnjeva i/ili nedostatak zraka.
- ako imate druge teške bolesti koje nisu dobro kontrolirane. Liječnik će to uzeti u obzir kad propisuje ovaj lijek.
- ako imate smanjenu funkciju bubrega. Liječnik će Vam možda trebati dati manju dozu ovog lijeka.

Kada započnete liječenje ili tijekom liječenja lijekom Revestive, liječnik Vam može prilagoditi količinu tekućina ili prehrane koju intravenski primate.

Medicinski pregledi prije i tijekom liječenja lijekom Revestive
Prije početka liječenja ovim lijekom, liječnik će trebati napraviti kolonoskopiju (postupak za pregled unutrašnjosti debelog crijeva i završnog dijela crijeva (rektuma)) kako bi provjerio postoje li polipi (male abnormalne izrasline) i odstranio ih. Taj se pregled preporučuje jednom godišnje tijekom prve dvije godine nakon početka liječenja, a zatim u razmacima od najmanje pet godina. Ako se prije ili tijekom liječenja lijekom Revestive pronađu polipi, liječnik će odlučiti smijete li nastaviti liječenje ovim lijekom. Revestive se ne smije primati ako se kolonoskopijom otkrije rak. Liječnik će pratiti Vaše tjelesne tekućine i elektrolite jer neravnoteža može dovesti do preopterećenja tekućinom ili dehidracije.

Liječnik će obratiti posebnu pozornost i pratiti funkciju tankog crijeva te nadzirati znakove i simptome koji ukazuju na teškoće sa žuči, žučnim vodovima ili gušteračom.

Djeca i adolescenti

Medicinski pregledi prije i tijekom liječenja lijekom Revestive
Prije nego što započnete liječenje ovim lijekom, morat ćete obaviti testiranje kojim će se provjeriti imate li krvi u stolici. Također ćete morati obaviti kolonoskopiju (postupak koji se provodi da bi se vidjela unutrašnjost debelog crijeva i završnog dijela crijeva (rektuma) kako bi se provjerilo postoje li polipi (male abnormalne izrasline) te ih se odstranilo) ako u stolici imate krv neobjašnjenog uzroka. Ako se ustanovi postojanje polipa prije nego što započnete liječenje lijekom Revestive, liječnik će odlučiti smijete li primati ovaj lijek. Revestive se ne smije primati ako se kolonoskopijom otkrije rak. Ako nastavite liječenje lijekom Revestive, liječnik će i nadalje provoditi kolonoskopiju. Liječnik će pratiti tjelesne tekućine i elektrolite Vašeg djeteta jer neravnoteža može dovesti do preopterećenja tekućinom ili dehidracije.

Djeca mlađa od 4 mjeseca
Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 4 mjeseca. To je zato što su iskustva s primjenom lijeka Revestive u toj dobnoj skupini ograničena.

Drugi lijekovi i Revestive

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Revestive može utjecati na apsorpciju drugih lijekova iz crijeva i stoga na njihovo djelovanje. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu drugih lijekova.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, primjena lijeka Revestive se ne preporučuje.
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može izazvati omaglicu. Ako Vam se to dogodi, ne upravljajte vozilima i strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Revestive

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.
Potreban je oprez ako ste preosjetljivi na tetraciklin (pogledajte dio „**Nemojte primjenjivati Revestive“**).

3. Kako primjenjivati Revestive

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Doziranje
Preporučena dnevna doza je 0,05 mg po kilogramu tjelesne težine. Doza se daje u mililitrima (ml) otopine.

Liječnik će na temelju Vaše tjelesne težine odrediti dozu koja je primjerena za Vas. Reći će Vam koju dozu trebate ubrizgati. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Primjena u djece i adolescenata
Revestive se može primjenjivati u djece i adolescenata (od navršena 4 mjeseca nadalje). Primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik.

Kako primjenjivati Revestive
Revestive treba ubrizgati pod kožu (supkutano) jedanput dnevno. Injekciju si možete dati sami ili to može učiniti druga osoba, primjerice liječnik, njegov/njezin pomoćnik ili patronažna medicinska sestra. Ako injekcije primjenjujete sami ili Vam ih primjenjuje njegovatelj, liječnik ili medicinska sestra moraju Vas ili Vašeg njegovatelja za to primjereno obučiti. Detaljan opis postupka davanja injekcija možete naći na kraju ove upute.

Izrazito se preporučuje da svaki put kada Vi ili Vaše dijete primite dozu lijeka Revestive, zabilježite naziv i serijski broj lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenoj seriji lijeka.

Ako primijenite više lijeka Revestive nego što ste trebali

Ako ubrizgate više lijeka Revestive nego što Vam je rekao liječnik, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti Revestive

Ako ste zaboravili primijeniti ovaj lijek (ili to ne možete učiniti u uobičajeno vrijeme), primijenite ga čim je moguće toga dana. U istom danu ne smijete primijeniti više od jedne injekcije. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Revestive

Nastavite primjenjivati ovaj lijek sve dok Vam ga liječnik propisuje. Ne prekidajte primjenu bez savjetovanja s liječnikom, jer nagli prestanak liječenja može izazvati promjene u ravnoteži tekućine.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah potražite liječničku pomoć ako se jave neke od sljedećih nuspojava:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- Kongestivno zatajenje srca. Javite se liječniku ako osjećate umor, nedostatak zraka ili ako Vam otiču gležnjevi, noge ili lice.
- Upala gušterače (pankreatitis). Javite se liječniku ili u hitnu medicinsku službu ako osjetite jaku bol u trbuhu i dobijete vrućicu.
- Začepljenje crijeva (intestinalna opstrukcija). Javite se liječniku ili u hitnu medicinsku službu ako osjetite jaku bol u trbuhu, povraćate i imate zatvor.
- Smanjeni dotok žuči iz žučnog mjehura i/ili upala žučnog mjehura. Javite se liječniku ili u hitnu medicinsku službu ako se pojavi žutilo kože i bjeloočnica, svrbež, tamna boja mokraće i svijetla boja stolice ili bol u gornjem desnom ili srednjem dijelu trbuha.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- Nesvjestica. Ako su brzina otkucaja srca i disanje normalni i brzo dođete k svijesti, obratite se liječniku. U svim drugim slučajevima, potražite pomoć što je prije moguće.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- infekcije dišnog sustava (bilo kakva infekcija sinusa, grla, dišnih puteva ili pluća)
- glavobolja
- bol u trbuhu, nadutost trbuha, mučnina, oticanje stome (umjetnog otvora za pražnjenje stolice), povraćanje
- crvenilo, bol ili oteklina na mjestu primjene injekcije

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- gripa ili simptomi slični gripi
- smanjeni apetit
- oticanje šaka i/ili stopala
- teškoće sa spavanjem, tjeskoba
- kašalj, nedostatak zraka
- polipi (male neprirodne izrasline) u debelom crijevu
- vjetrovi (flatulencija)
- suženje ili začepljenost gušteračnog voda što može prouzročiti upalu gušterače
- upala žučnog mjehura

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- polipi (male neprirodne izrasline) u tankom crijevu

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- zadržavanje tekućine
- polipi (male neprirodne izrasline) u želucu

Primjena u djece i adolescenata

Općenito gledano, nuspojave u djece i adolescenata slične su onima opaženima u odraslih.

Iskustva s primjenom u djece mlađe od 4 mjeseca su ograničena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Revestive

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici i napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ i „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Ne zamrzavati.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme. Međutim, dokazano je da je otopina kemijski i fizikalno stabilna 3 sata na temperaturi od 25 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je otopina zamućena ili sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša. Sve igle i štrcaljke odložite u spremnik za oštre predmete.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Revestive sadrži

- Djelatna tvar je teduglutid. Jedna bočica praška sadrži 5 mg teduglutida. Nakon pripreme otopine, svaka bočica sadrži 5 mg teduglutida u 0,5 ml otopine, što odgovara koncentraciji od 10 mg/ml.
- Drugi sastojci su L-histidin, manitol, natrijev fosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH).
- Otapalo sadrži vodu za injekcije.

Kako Revestive izgleda i sadržaj pakiranja

Revestive je prašak i otapalo za otopinu za injekciju (5 mg teduglutida u bočici, 0,5 ml otapala u napunjenoj štrcaljki).

Prašak je bijeli, a otapalo prozirno i bezbojno.

Revestive je dostupan u pakiranju s 1 bočicom praška i 1 napunjenom štrcaljkom ili s 28 bočica praška i 28 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
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
Tél: + 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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

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

Κύπρος
A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

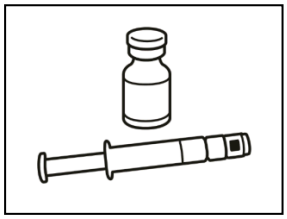
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Upute za pripremu i primjenu lijeka Revestive

Važne informacije:

- Pročitajte uputu o lijeku prije primjene lijeka Revestive.
- Revestive se ubrizgava pod kožu (supkutana injekcija).
- Ne primjenjujte Revestive u venu (intravenski) niti u mišić (intramuskularno).
- Čuvajte Revestive izvan pogleda i dohvata djece.
- Revestive se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici i napunjenoj štrcaljki. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
- Ne zamrzavati.
- S mikrobiološkog stajališta, otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme. Međutim, dokazano je da je otopina kemijski i fizikalno stabilna 3 sata na temperaturi od 25 °C.
- Revestive se ne smije primijeniti ako primijetite da je otopina zamućena ili sadrži čestice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.
- Sve igle i štrcaljke odložite u spremnik za oštre predmete.



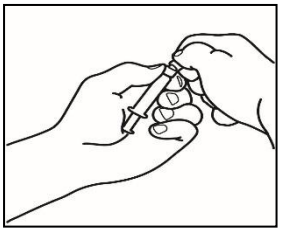
Sadržaj pakiranja:
- 1 ili 28 bočica s 5 mg teduglutida u obliku praška
- 1 ili 28 napunjenih štrcaljki s otapalom

Potrebna oprema koja nije uključena u pakiranje:
- Igle za pripremu otopine (veličine 22G, duljine 1½" (0,7 x 40 mm))
- Injekcijske štrcaljke od 0.5 ili 1 ml (mjerna ljestvica s razmacima od 0,02 ml ili manje). ***Za djecu se može upotrijebiti injekcijska štrcaljka od 0,5 ml (ili manja).***
- Tanke injekcijske igle za potkožnu injekciju (npr. veličine 26G, duljine 5/8" (0,45 x 16 mm) ili manje igle za djecu, prema potrebi)
- Alkoholne maramice
- Alkoholom natopljeni jastučići gaze
- Neprobojan spremnik za sigurno odlaganje iskorištenih štrcaljki i igala

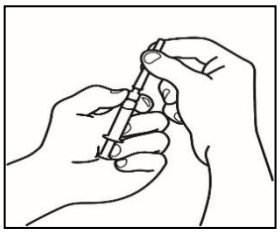
NAPOMENA: Prije početka osigurajte čistu radnu površinu i operite ruke prije postupka.

1. Sastavite napunjenu štrcaljku

Nakon što pripremite sve što Vam je potrebno, sastavite napunjenu štrcaljku. Sljedeći opis prikazuje kako to učiniti.



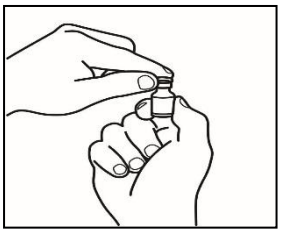
1.1 Uzmite napunjenu štrcaljku s otapalom i uklonite gornji dio bijelog plastičnog zatvarača na napunjenoj štrcaljki kako biste na nju mogli postaviti iglu za pripremu otopine.



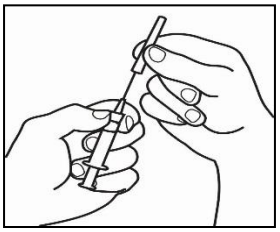
1.2 Namjestite iglu za pripremu otopine (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) na sastavljenu napunjenu štrcaljku i zavrnite je u smjeru kazaljke na satu.

2. Otopite prašak

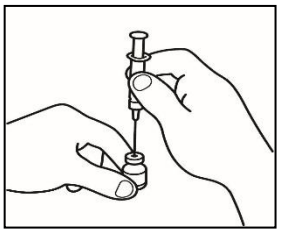
Sada ste spremni otopiti prašak s otapalom.



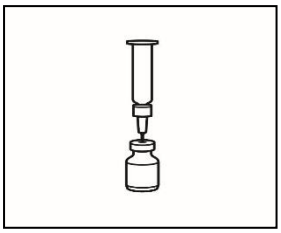
2.1 Uklonite zeleni poklopac na podizanje s bočice s praškom, prebrišite vrh alkoholnom maramicom i pustite da se osuši. Ne dodirujte vrh bočice.



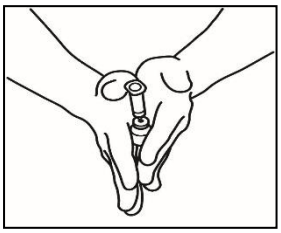
2.2 Uklonite poklopac s igle za pripremu otopine na sastavljenoj napunjenoj štrcaljki s otapalom bez da dodirujete vrh igle.



2.3 Uzmite bočicu s praškom, umetnite iglu za pripremu otopine pričvršćenu na sastavljenoj napunjenoj štrcaljki kroz sredinu gumenog čepa i nježno do kraja pritisnite klip kako biste ubrizgali sav sadržaj otapala u bočicu.

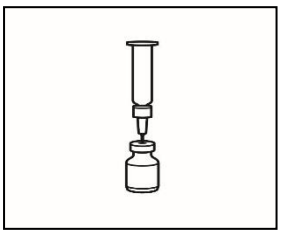


2.4 Iglu za pripremu otopine i praznu štrcaljku ostavite u bočici. Ostavite bočicu da miruje približno 30 sekundi.



2.5 Nježno vrtite bočicu između dlanova oko 15 sekundi. Zatim bočicu pažljivo okrenite jedanput naopačke, s tim da igla za pripremu otopine i prazna štrcaljka i dalje ostanu u bočici.

NAPOMENA: Ne tresite bočicu. Protresanje bočice može stvoriti pjenu, koja otežava izvlačenje otopine iz bočice.



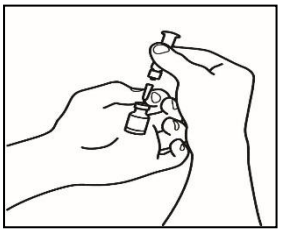
2.6 Ostavite bočicu da miruje oko dvije minute.

2.7 Provjerite ima li u bočici neotopljenog praška. Ako opazite zaostali prašak, ponovite korake 2.5 i 2.6. Ne tresite bočicu. Ako i dalje ima neotopljenog praška, bacite bočicu i ponovno započnite pripremu s novom bočicom.

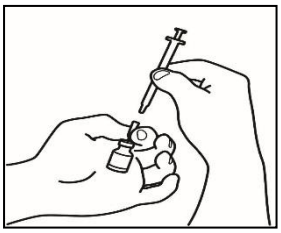
NAPOMENA: Pripremljena otopina mora biti bistra. Ako je otopina mutna ili sadrži vidljive čestice, ne smijete je ubrizgati.

NAPOMENA: Pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah. Treba je držati na temperaturi nižoj od 25 °C, a vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od tri sata.

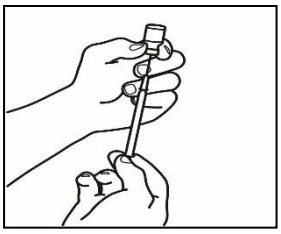
3. Pripremite injekcijsku štrcaljku



3.1 Odvojite štrcaljku za pripremu od igle za pripremu koja je još uvijek u bočici, i bacite štrcaljku za pripremu.

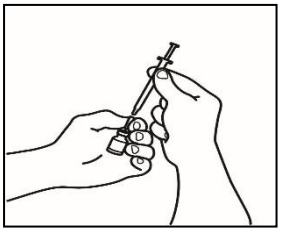


3.2 Uzmite injekcijsku štrcaljku i pričvrstite je na iglu za pripremu koja je još uvijek u bočici.

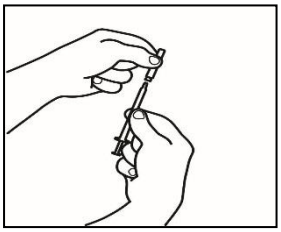


3.3 Okrenite bočicu naopačke te pomaknite vrh igle blizu čepa i pažljivim povlačenjem klipa prema dolje uvucite sav lijek u štrcaljku.

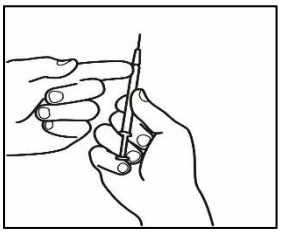
NAPOMENA: Ako Vam je liječnik rekao da su Vam potrebne dvije bočice, pripremite drugu napunjenu štrcaljku s otapalom i drugu bočicu s praškom na način prikazan glavnim koracima 1 i 2. Uvucite tekućinu iz druge bočice u istu štrcaljku ponavljanjem koraka 3.



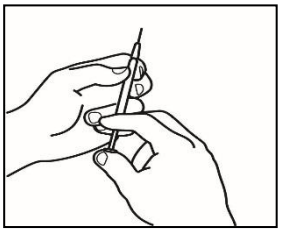
3.4 Odvojite injekcijsku štrcaljku od igle za pripremu, a iglu ostavite u bočici. Bacite bočicu i iglu za pripremu zajedno u spremnik za oštre predmete.



3.5 Uzmite iglu za injekciju, ali s igle nemojte skidati plastični poklopac. Pričvrstite iglu na injekcijsku štrcaljku koja sadrži lijek.

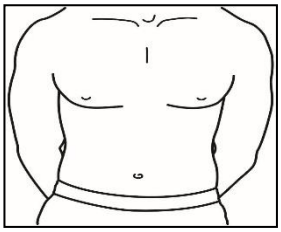


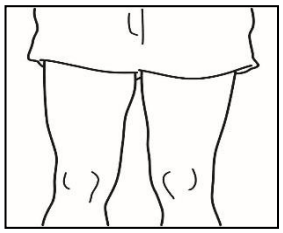
3.6 Provjerite ima li mjehurića zraka. Ako su mjehurići zraka prisutni, lagano lupkajte prstom po štrcaljki dok se ne podignu na vrh. Zatim pažljivo gurajte klip prema gore da istisnete zrak.



3.7 Vaš liječnik je izračunao Vašu dozu u ml. Dok je poklopac još uvijek na igli, istisnite sav suvišni volumen iz štrcaljke tako da u njoj ostane količina koja odgovara Vašoj dozi.

4. Ubrizgajte otopinu



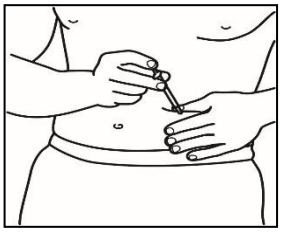


4.1 Odaberite područje na trbuhu ili, ako na trbuhu osjećate bol ili Vam je tkivo otvrdnulo, nađite mjesto na bedru na koje ćete si lako dati injekciju (vidjeti sliku).

NAPOMENA: Ne koristite svaki dan isto mjesto – mijenjajte mjesto primjene injekcije (koristite gornju, donju, lijevu i desnu stranu trbuha) kako biste izbjegli nelagodu. Izbjegavajte područja koja su upaljena, otečena, na kojima imate ožiljak, madež ili oštećenje kože.



4.2 Mjesto na koži koje ste odabrali za davanje injekcije očistite alkoholnom maramicom, kružnim pokretima prema van. Pričekajte da se to područje osuši na zraku.



4.3 Uklonite plastični poklopac s igle na pripremljenoj injekcijskoj štrcaljki. Jednom rukom nježno uhvatite očišćenu kožu na mjestu predviđenom za davanje injekcije. Drugom rukom držite štrcaljku kao što biste držali olovku. Okrenite zglob prema nazad i brzo zabodite iglu pod kutom od 45°.

4.4 Lagano povucite klip. Ako se u štrcaljki pojavi krv, izvucite iglu i zamijenite iglu na injekcijskoj štrcaljki novom, iste veličine. I dalje možete iskoristiti lijek koji je u štrcaljki. Pokušajte dati injekciju na drugo mjesto na očišćenom području kože.

4.5 Polako ubrizgajte lijek ravnomjerno pritišćući klip sve dok ne ubrizgate sav lijek i štrcaljka ostane prazna.

4.6 Izvucite iglu ravno iz kože i bacite iglu i štrcaljku zajedno u spremnik za oštre predmete. Može se javiti blago krvarenje. Ako je potrebno, lagano pritisnite mjesto primjene injekcije alkoholom natopljenim jastučićem ili gazom veličine 2x2 cm dok krvarenje ne prestane.

4.7 Odložite sve igle i štrcaljke u spremnik za oštre predmete ili spremnik čvrstih stijenki (npr. plastičnu bocu od deterdženta sa zatvaračem). Taj spremnik mora biti neprobojan (odozgo i sa strane). Ako trebate spremnik za oštre predmete, obratite se liječniku.