

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Revestive 1,25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 1,25 mg teduglutidu*.

Po rekonštitúcii každá injekčná liekovka obsahuje 1,25 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, čo zodpovedá koncentrácii 2,5 mg/ml.

*Analog peptidu podobného glukagónu-2 (*glucagon-like peptide-2*, GLP-2) produkovaný v bunkách *Escherichia coli* DNA rekombinantnou technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biely a rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Revestive je indikovaný na liečbu pacientov vo veku 1 rok a viac so syndrómom krátkeho čreva (*Short Bowel Syndrome*, SBS). Pacienti musia byť stabilizovaní po období črevnej adaptácie po operácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom profesionálneho lekára so skúsenosťou s liečbou SBS.

Liečba sa nesmie začať, kým sa opodstatnene nepredpokladá, že pacient je stabilizovaný po období črevnej adaptácie. Pred začatím liečby sa musí optimalizovať a stabilizovať nutričná podpora a intravenózne prísun tekutín.

Pri klinickom hodnotení lekárom je potrebné zvážiť jednotlivé liečebné ciele a preferencie pacienta. Pokiaľ sa nedosiahne celkové zlepšenie stavu pacienta, liečba sa musí zastaviť. Účinnosť a bezpečnosť u všetkých pacientov je potrebné priebežne starostlivo sledovať podľa klinických liečebných postupov.

Dávkovanie

Pediatrická populácia (≥ 1 rok)

Liečba sa má začať pod dohľadom profesionálneho lekára so skúsenosťou s liečbou pediatrických pacientov so syndrómom krátkeho čreva (SBS).

Odporúčaná dávka Revestive u detí a dospievajúcich (vo veku od 1 do 17 rokov) je 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti raz denne. Injekčný objem k telesnej hmotnosti, pri použití injekčnej liekovky so

silou 1,25 mg, je uvedený nižšie v tabuľke 1. Pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou >20 kg sa majú použiť injekčné liekovky so silou 5 mg.

V prípade vynechania dávky sa musí táto dávka injektovať čo najskôr v ten istý deň. Odporúča sa liečebné obdobie 12 týždňov, po ktorom sa musí hodnotiť účinok liečby. K dispozícii nie sú žiadne údaje u pediatrických pacientov po 12 týždňoch.

Tabuľka 1

Telesná hmotnosť	Sila 1,25 mg Injekčný objem
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	použiť injekčnú liekovku so silou 5 mg

Bezpečnosť a účinnosť Revestive u detí mladších ako 1 rok neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Pediatrickým pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upraviť dávku.

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu je nižší ako 50 ml/min) a koncovým štádiom ochorenia obličiek musí byť denná dávka znížená o 50 % (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pediatrickým pacientom s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku, na základe štúdie vykonanej u dospelých ľudí s ochorením klasifikovaným ako typ B podľa Childovho-Pughovho skóre. Revestive nebol skúmaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Rekonštituovaný roztok sa musí podať subkutánne injekciou jedenkrát denne, striedaním miest do jedného zo štyroch abdominálnych kvadrantov. V prípade, že sa injekcia nemôže podať do brucha kvôli bolesti, zjazveniu alebo tvrdnutiu tkaniva, môže sa tiež podať do stehna. Revestive sa nesmie podať intravenózne alebo intramuskulárne.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na stopové množstvá tetracyklínu.

Akútna alebo suspektná malignita.

Pacienti s nádorovým ochorením gastrointestinálneho traktu v anamnéze, vrátane hepatobiliárneho systému a pankreasu v priebehu posledných piatich rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri každom podaní Revestivu sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby sa uchovala spojitosť medzi pacientom a šaržou lieku.

Dospelí

Kolorektálne polypy

Na začiatku liečby Revestivom sa má vykonať kolonoskopia s odstránením polypov. Počas prvých 2 rokov liečby Revestivom sa odporúča raz ročne vykonať kontrolné kolonoskopie (alebo alternatívne zobrazovacie vyšetrenie). Ďalšie kolonoskopie sa odporúča vykonávať v minimálne päť ročných intervaloch. Individuálne posúdenie, či je nutná zvýšená frekvencia dohľadu nad pacientom, sa musí vykonať na základe charakteristík pacienta (napr. vek, základné ochorenie). Pozri tiež časť 5.1. Ak sa zistí polyp, odporúča sa dodržiavať súčasné odporúčania na sledovanie polypov. V prípade zhubného nádoru sa musí liečba Revestivom ukončiť (pozri časť 4.3).

Neoplázia gastrointestinálneho traktu vrátane hepatobiliárneho traktu

V štúdiu karcinogenity na potkanoch sa v tenkom čreve a v extrahepatálnych žľčovodoch našli benígne nádory. Tieto pozorovania neboli potvrdené klinickými štúdiami s trvaním viac ako jeden rok. Ak je neoplázia zistená, musí sa odstrániť. V prípade zhubného nádoru sa musí liečba Revestivom ukončiť (pozri časti 4.3 a 5.3).

Žlčník a žľčovody

V klinických štúdiách sa hlásili prípady cholecystitídy, cholangitídy a cholelitiázy. V prípade výskytu príznakov súvisiacich so žlčníkom alebo žľčovodom sa musí prehodnotiť potreba pokračovania liečby Revestivom.

Ochorenia pankreasu

V klinických štúdiách sa hlásili nežiaduce udalosti týkajúce sa pankreasu, napr. chronická a akútna pankreatitída, zúženie vývodu podžalúdkovej žľazy, infekcia pankreasu a zvýšené hladiny amylázy a lipázy v krvi. V prípade výskytu nežiaducich udalostí týkajúcich sa pankreasu sa musí prehodnotiť potreba pokračovania liečby Revestivom.

Sledovanie tenkého čreva, žlčníka a žľčových ciest a pankreasu

Pacienti s SBS majú byť pod starostlivým dohľadom podľa klinických liečebných pokynov. Zvyčajne to zahŕňa monitorovanie funkcie tenkého čreva, žlčníka a žľčových ciest a pankreasu na prejavy a príznaky a keď je to indikované, ďalšie laboratórne vyšetrenia a zodpovedajúce zobrazovacie techniky.

Nepriechodnosť čriev

V klinických štúdiách sa hlásili prípady nepriechodnosti čriev. V prípade opätovného výskytu nepriechodnosti čriev sa musí prehodnotiť potreba pokračovania liečby Revestivom.

Preťaženie tekutinami

V klinických skúšaní bolo pozorované preťaženie tekutinami. Nežiaduce udalosti súvisiace s preťažením tekutinami sa vyskytli najčastejšie počas prvých 4 týždňov liečby a časom klesali.

Vzhľadom na zvýšenú absorpciu tekutín sa musia pacienti s kardiovaskulárnym ochorením, ako napr. insuficiencia srdca a hypertenzia, sledovať s ohľadom na preťaženie tekutinami, najmä počas začiatkovej fázy liečby. Pacienti musia byť poučení, aby v prípade náhleho zvýšenia telesnej hmotnosti, opuchu členkov a/alebo dyspnoe kontaktovali svojho lekára. Preťaženiu tekutinami sa vo všeobecnosti môže predísť vhodným a včasným zhodnotením potrieb parenterálnej výživy. Toto zhodnotenie sa musí počas prvých mesiacov liečby vykonávať častejšie.

V klinických skúšaní bolo pozorované kongestívne srdcové zlyhanie. V prípade významného zhoršenia kardiovaskulárneho ochorenia sa musí prehodnotiť potreba pokračovania liečby Revestivom.

Manažment tekutín počas liečby Revestivom

Parenterálna podpora u pacientov užívajúcich Revestive sa musí znižovať opatrne a nesmie sa vysadiť náhle. Po redukcii parenterálnej podpory sa musí vyhodnotiť stav hydratácie pacienta a podľa potreby sa má vykonať zodpovedajúca úprava.

Súbežne podávané lieky

Pacienti, ktorí súbežne užívajú perorálne lieky vyžadujúce titrovanie dávky alebo lieky s úzkym terapeutickým indexom, sa musia pozorne sledovať vzhľadom na možné zvýšenie absorpcie (pozri časť 4.5).

Osobitné klinické stavy

Revestive sa neskúmal u pacientov so závažnými, klinicky nestabilnými súbežnými ochoreniami, (napr. kardiovaskulárne, respiračné, ochorenia obličiek, infekčné, endokrinné, ochorenia pečene alebo CNS) alebo u pacientov so zhubnými nádormi počas posledných piatich rokov (pozri časť 4.3). Pri predpisovaní Revestivu sa musí postupovať s opatnosťou.

Porucha funkcie pečene

Revestive sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Údaje z používania u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nenaznačujú potrebu obmedzeného používania.

Ukončenie liečby

Pri ukončovaní liečby Revestivom sa musí postupovať s opatnosťou kvôli riziku dehydratácie.

Pediatrická populácia

Pozrite tiež všeobecné opatrenia pre dospelých v tejto časti.

Kolorektálne polypy/neoplázie

Pred začatím liečby Revestivom sa musí vykonať u všetkých detí a dospelých test na okultné krvácanie v stolici. Testovanie musí následne pokračovať každoročne po dobu užívania Revestivu.

Pred začatím liečby Revestivom musia deti a dospelí vo veku 12 rokov a staršie podstúpiť kolonoskopiu/sigmoidoskopiu, ak nebola vykonaná počas posledného roku. Deti do 12 rokov musia tiež podstúpiť takéto vyšetrenie, ak majú nevysvetliteľnú krv v stolici. Kolonoskopia je odporúčaná pre všetky deti a dospelých po jednom roku liečby a následne aspoň raz za 5 rokov pri kontinuálnej liečbe Revestivom.

Pomocné látky

Revestive obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku. To znamená, že obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Potrebná je opatnosť pri podávaní Revestivu osobám so známou precitlivosťou na tetracyklín (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie liekových interakcií. Štúdia *in vitro* naznačuje, že teduglutid neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 zodpovedné za metabolizmus liekov. Na základe farmakodynamického účinku teduglutidu existuje možnosť zvýšenej absorpcie súbežne užívaných liekov (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Revestivu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Revestivu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa teduglutid vylučuje do ľudského mlieka. U potkanov bola priemerná koncentrácia teduglutidu v mlieku menej ako 3 % plazmatickej koncentrácie u matky po jednorazovej subkutánnej injekcii 25 mg/kg. Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Revestivu počas dojčenia.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinkoch teduglutidu na fertilitu ľudí. Údaje u zvierat nenaznačujú žiadnu poruchu fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Revestive má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli a obsluhovať stroje. Avšak v klinických štúdiách boli hlásené prípady výskytu synkopy (pozri časť 4.8). Takéto príhody môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá, jazdiť na bicykli alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie sa získali z 2 placebom kontrolovaných klinických štúdií s teduglutidom u 109 dospelých pacientov s SBS liečených dávkami 0,05 mg/kg/deň a 0,10 mg/kg/deň až 24 týždňov. Nežiaduce reakcie sa objavili u približne 52 % pacientov liečených teduglutidom (oproti 36 % z pacientov, ktorým sa podávalo placebo). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť brucha a nafúknutie brucha (45 %), infekcie dýchacích ciest (28 %) (vrátane zápalu nosohltana, chrípky, infekcie horných dýchacích ciest a infekcie dolných dýchacích ciest), nauzea (26 %), reakcie v mieste podania injekcie (26 %), bolesť hlavy (16 %) a vracanie (14 %). U približne 38 % liečených pacientov so stómiou sa objavili gastrointestinálne komplikácie stómie. Väčšina týchto reakcií bola mierna až stredne závažná.

U pacientov vystavených pôsobeniu dávky teduglutidu 0,05 mg/kg/deň po dobu do 30 mesiacov sa v dlhodobej nezaslepanej predĺženej štúdií nezistili žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie sú uvedené nižšie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Všetky nežiaduce účinky zistené po uvedení lieku na trh sú napísané *kurzívou*.

Frekvencia	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Trieda orgánového systému				
Infekcie a nákazy	Infekcia dýchacích ciest*	<i>Chrípke podobné ochorenie</i>		
Poruchy imunitného systému				<i>Hypersenzitivita</i>
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla Preťaženie tekutinami		
Psychické poruchy		Úzkosť Insomnia		

Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			
Poruchy srdca		Kongestívne zlyhanie srdca		
Poruchy ciev			Synkopa	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ Dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nafúknutie brucha Bolesť brucha Nauzea Vracanie	Kolorektálny polyp Stenóza hrubého čreva Nadúvanie Nepriechodnosť čriev Stenóza pankreatického vývodu Pankreatitída [†] Stenóza tenkého čreva	Duodenálny polyp	<i>Polyp žaludku</i>
Poruchy pečene a žľových ciest		Cholecystitída Akútna cholecystitída		
Celková porucha a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste podania injekcie [‡]	Periférny edém		<i>Zadržovanie tekutín</i>
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Gastrointestinálne komplikácie stómie			
* Zahŕňa nasledujúce preferované termíny: zápal nosohltana, chrípka, infekcia horných dýchacích ciest a infekcia dolných dýchacích ciest. [†] Zahŕňa nasledujúce preferované termíny: pankreatitída, <i>akútna pankreatitída</i> a chronická pankreatitída. [‡] Zahŕňa nasledujúce preferované termíny: hematóm v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie a krvácanie v mieste podania injekcie.				

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Imunogenicitá

V súlade s prípadnými imunogénnymi vlastnosťami liekov obsahujúcich peptidy môže podanie Revestivu potenciálne vyvolať tvorbu protilátok. Na základe integrovaných dát z dvoch skúšaní u dospelých s SBS (6 mesačné randomizované, placebom kontrolované skúšanie, nasledované 24 mesačným otvoreným skúšaním) bol vývoj protilátok proti teduglutidu u jedincov, ktorí dostávali podkožným podaním 0,05 mg / kg teduglutidu raz denne 3 % (2 / 60) v 3. mesiaci, 17 % (13 / 77) v 6. mesiaci, 24 % (16 / 67) v 12. mesiaci, 33 % (11 / 33) v 24. mesiaci a 48 % (14 / 29) v 30. mesiaci. V štúdiách fázy 3 s pacientmi s SBS, ktorí dostávali teduglutid ≥ 2 roky vyvinulo 28 % pacientov protilátky proti proteínu *E. coli* (zvyškový proteín hostiteľskej bunky z výroby). Tvorba protilátok nesúvisela s klinicky významnými bezpečnostnými zisteniami, zníženou účinnosťou alebo zmenenou farmakokinetikou Revestivu.

Reakcie v mieste podania injekcie

U 26 % pacientov s SBS liečených teduglutidom sa objavili reakcie v mieste podania injekcie v porovnaní s 5 % pacientov v skupine s placebom. Reakcie zahŕňali hematóm v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie a krvácanie v mieste podania injekcie (pozri tiež časť 5.3). Väčšina reakcií bola stredne závažná a žiadna z udalostí nevedla k vysadeniu lieku.

C-reaktívny proteín

Mierne zvýšenie C-reaktívneho proteínu približne o 25 mg/l bolo pozorované počas prvých siedmich dní liečby teduglutidom, ktorý pri podávaní injekcií denne neustále klesal. Po 24 týždňoch liečby s teduglutidom sa u pacientov ukázal v priemere malý celkový nárast C-reaktívneho proteínu o približne 1,5 mg/l. Tieto zmeny neboli spojené so žiadnymi inými zmenami ostatných laboratórnych parametrov a ani so žiadnymi hlásenými klinickými príznakmi. Po dlhodobej liečbe teduglutidom po

dobu do 30 mesiacov sa nevyskytli žiadne klinicky významné priemerné zvýšené hodnoty C-reaktívneho proteínu oproti východiskovej hodnote.

Pediatrická populácia

V jednej ukončenej klinickej štúdií bolo zahrnutých 37 pediatrických subjektov (vo veku od 1 do 14 rokov), ktorých liečba teduglutidom trvala 12 týždňov. Žiadny subjekt neprerušil štúdiu v dôsledku nežiaducej udalosti. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil teduglutidu u detí a dospievajúcich (vo veku 1-17 rokov) podobný ako u dospelých. Nasledujúce udalosti boli hlásené s vyššou frekvenciou u detských pacientov v porovnaní s dospelými: únava (veľmi časté), bolestivá defekácia (veľmi časté) a závrat (časté). Avšak databáza údajov o bezpečnosti u detí a dospievajúcich je obmedzená.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie nie sú doteraz k dispozícii. Pre deti do 1 roku veku nie sú dostupné žiadne údaje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Maximálna dávka teduglutidu, ktorá sa skúmala počas klinického vývoja bola 86 mg/deň počas 8 dní. Nepozorovali sa žiadne neočakávané systémové nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania musí pacienta pozorne sledovať zdravotnícky pracovník.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX08

Mechanizmus účinku

Prirodzene sa vyskytujúci ľudský peptid podobný glukagónu-2 (GLP-2) je peptid vylučovaný L bunkami čreva, ktorý, ako je známe, zvyšuje prietok krvi črevami a portálny prietok krvi, inhibuje sekréciu žalúdočnej kyseliny a znižuje motilitu čriev. Teduglutid je analógom GLP-2. V niekoľkých predklinických štúdiách sa preukázalo, že teduglutid udržiava integritu sliznice podporovaním obnovy a normálneho rastu čreva prostredníctvom zvýšenia výšky klkov a hĺbky črevnej žľazy.

Farmakodynamické účinky

Podobne ako GLP-2, teduglutid je tvorený reťazcom 33 aminokyselín, v ktorom je aminokyselina alanín nahradená glycinom v polohe 2 N-konca. Samotná substitúcia aminokyseliny v porovnaní s prirodzeným GLP-2 vedie k rezistencii voči degradácii enzýmom dipeptidylpeptidázou-IV (DDP-IV) *in vivo*, čo má za následok predĺžený polčas. Teduglutid zvyšuje výšku klkov a hĺbku črevnej žľazy epitelu čreva.

Na základe zistení z predklinických štúdií (pozri časti 4.4 a 5.3) a navrhovaného mechanizmu účinku trofických účinkov na črevnú sliznicu sa zdá, že existuje riziko podpory neoplázie tenkého a/alebo hrubého čreva. Vykonané klinické štúdie toto zvýšené riziko nepotvrdili, ani nevyvrátili. Počas skúšaní sa vyskytlo niekoľko prípadov benígnych kolorektálnych polypov, avšak frekvencia nebola vyššia ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Okrem nutnosti vykonania kolonoskopie na odstránenie polypov na začiatku liečby (pozri časť 4.4) musí byť každý pacient posúdený s ohľadom na potrebu zvýšeného dozoru na základe charakteristiky pacienta (napr. vek a základné ochorenie, predchádzajúci výskyt polypov atď.).

Klinická účinnosť

Pediatrická populácia

Teduglutid bol skúmaný v 12-týždňovej otvorenej klinickej štúdií so 42 pediatrickými subjektmi vo veku od 1 do 14 rokov s SBS, ktorí boli závislí na parenterálnej výžive. Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť teduglutidu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou. Po dobu 12 týždňov sa skúmali tri (3) dávky teduglutidu; 0,0125 mg/kg/deň (n = 8); 0,025 mg/kg/deň (n = 14) a 0,05 mg/kg/deň (n = 15). Päť (5) subjektov bolo zahrnutých do kohorty štandardnej starostlivosti.

Kompletné odstavenie

Trom subjektom (3/15, 20 %) na odporúčanej dávke teduglutidu bola do 12. týždňa vysadená parenterálna výživa. Po 4-týždňovom vymývacom období bola u dvoch z týchto pacientov znovu začatá parenterálna nutričná podpora.

Zníženie objemu parenterálnej výživy

V 12. týždni bola v populácii ITT, na základe údajov predpísaných lekármi, zaznamenaná priemerná zmena v objeme parenterálnej výživy $-2,57 (\pm 3,56)$ l/týždeň oproti východiskovej hodnote, čo zodpovedá $-39,11 \% (\pm 40,79)$ priemernému poklesu v porovnaní s $0,43 (\pm 0,75)$ l/týždeň, čo zodpovedá $7,38 \% (\pm 12,76)$ nárastu v kohorte so štandardnou starostlivosťou. V 16. týždni (4 týždne po ukončení liečby) bolo zníženie objemu parenterálnej výživy ešte viditeľné, ale menej, než aké bolo pozorované v 12. týždni, keď sa ešte subjektom podával teduglutid (priemerný pokles o $-31,80 \% (\pm 39,26)$, v porovnaní s $3,92 \% (\pm 16,62)$ nárastom v skupine štandardnej starostlivosti.

Zníženie počtu kalórií v parenterálnej výžive

V 12. týždni bola v populácii ITT, na základe údajov predpísaných lekármi, zaznamenaná priemerná zmena spotreby kalórií v parenterálnej výžive $-35,11 \% (\pm 53,04)$ oproti východiskovej hodnote. Zodpovedajúca zmena v kohorte so štandardnou starostlivosťou bola $4,31 \% (\pm 5,36)$. V 16. týždni spotreba kalórií v parenterálnej výžive naďalej klesala, a to s priemernou percentuálnou zmenou $-39,15 \% (\pm 39,08)$ oproti východiskovej hodnote v porovnaní s $0,87 \% (\pm 9,25)$ v kohorte štandardnej starostlivosti.

Zvýšenie objemu enterálnej výživy

V 12. týždni bola v populácii ITT na základe stanovených údajov zaznamenaná priemerná percentuálna zmena objemu enterálnej výživy oproti východiskovej hodnote $25,82 \% (\pm 41,59)$ v porovnaní s $53,65 \% (\pm 57,01)$ v kohorte so štandardnou starostlivosťou. V 16. týždni kohorta s teduglutidom ako aj kohorta so štandardnou starostlivosťou preukázali nárast objemu enterálnej výživy.

Zvýšenie počtu kalórií v enterálnej výžive

Zvýšenie objemu enterálnej výživy zodpovedalo zvýšeniu počtu enterálnych kalórií, ktoré bolo najvyššie pri podaní odporúčanej dávky. V 12. týždni bol v populácii ITT zaznamenaný percentuálny nárast $58,80 \% (\pm 64,20)$ oproti východiskovému stavu predpísaných enterálnych kalórií v porovnaní s $57,02 \% (\pm 55,25)$ v kohorte so štandardnou starostlivosťou. V 16. týždni pokračoval nárast príjmu kalórií v enterálnej výžive s percentuálnym nárastom oproti východiskovej hodnote $64,57 \% (\pm 57,53)$ v porovnaní s $59,63 \% (\pm 52,62)$ v kohorte so štandardnou starostlivosťou.

Skrátenie doby infúzie

V 12. týždni bol v populácii ITT na základe údajov predpísaných lekármi, zaznamenaný priemerný pokles v počte dní/týždňov na parenterálnej výžive $-1,36 (\pm 2,37)$ dní/týždeň oproti východiskovej hodnote, čo zodpovedá percentuálnemu poklesu $-24,49 \% (\pm 42,46)$. V kohorte so štandardnou starostlivosťou nebola zaznamenaná žiadna zmena oproti východiskovej hodnote. Štyri subjekty (26,7 %) na odporúčanej dávke teduglutidu dosiahli najmenej tri dni so znížením potreby parenterálnej výživy.

V 12. týždni došlo na základe údajov z denníka subjektu k priemernému percentuálnemu poklesu o $35,55 \% (\pm 35,23)$ hodín denne v porovnaní s východiskovou hodnotou, čo zodpovedalo poklesu

-4,18 (\pm 4,08) v hodinách/deň pri použití parenterálnej výživy, zatiaľ čo subjekty v kohorte so štandardnou starostlivosťou vykázali minimálnu zmenu tohto parametra v rovnakom čase.

V tomto skúšaní neboli pozorované žiadne nové neočakávané signály ohľadom bezpečnosti.

Dospelí

Teduglutid sa skúmal u 17 pacientov s SBS, ktorí boli rozdelení do piatich liečebných skupín používajúcich teduglutid v dávkach 0,03; 0,10 alebo 0,15 mg/kg raz denne alebo 0,05 alebo 0,075 mg/kg dvakrát denne v 21-dňovej otvorenej, multicentrickej štúdií na stanovenie rozmedzia dávky. Liečba viedla k zvýšenej absorpcii tekutín v gastrointestinálnom trakte na približne 750 - 1000 ml/deň so zlepšením absorpcie makro živín a elektrolytov, so znížením tekutiny v oblasti stómie alebo tekutiny v stolici a vylúčovania makro živín a k zvýšeniu kľúčových štrukturálnych a funkčných adaptácií v sliznici čreva. Štrukturálne adaptácie boli prechodného charakteru a na východiskové hladiny sa vrátili do troch týždňov po ukončení liečby.

V pivotnej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 u pacientov s SBS, ktorí vyžadovali parenterálnu výživu, bolo 43 pacientov randomizovaných na dávku teduglutidu 0,05 mg/kg/deň a 43 pacientov na placebo po dobu až 24 týždňov.

Podiel pacientov liečených teduglutidom, ktorí dosiahli 20 % až 100 % zníženie parenterálnej výživy v 20 a 24 týždni sa štatisticky významne odlišoval od placeba (27 zo 43 pacientov, 62,8 % oproti 13 zo 43 pacientov, 30,2 %, $p = 0,002$). Liečba teduglutidom viedla v 24 týždni k zníženiu potrieb parenterálnej výživy o 4,4 l/ týždeň (z východiskových 12,9 litrov pred liečbou) oproti 2,3 l/týždeň (z východiskových 13,2 litra pred liečbou) pri placebe. Dvadsaťjeden (21) pacientov liečených teduglutidom (48,8 %) oproti 9 u placeba (20,9 %) dosiahlo minimálne jednodňové zníženie v podaní parenterálnej výživy ($p = 0,008$).

Deväťdesiatšesť percent (97 %) pacientov (37 z 39 pacientov liečených teduglutidom), ktorí ukončili placebom kontrolovanú štúdiu, bolo vybraných, aby pokračovali v dlhodobej rozšírenej štúdií, v ktorej všetci pacienti dostávali 0,05 mg/kg Revestivu denne počas ďalších maximálne 2 rokov. Tejto rozšírenej štúdie sa zúčastnilo celkovo 88 pacientov, z ktorých 39 bolo podávané placebo a 12 bolo zaradených, ale nie randomizovaných, v predchádzajúcej štúdií; 65 z 88 pacientov absolvovalo rozšírenú štúdiu. V nej sa naďalej preukazovala zvýšená reakcia na liečbu po dobu 2,5 roka vo všetkých skupinách vystavených pôsobeniu teduglutidu, týkajúca sa zníženia objemu parenterálnej výživy, nárastu ďalších dní bez parenterálnej výživy týždenne a dosiahnutia vysadenia parenterálnej podpory.

Tridsať (30) zo 43 pacientov liečených teduglutidom v hlavnej štúdií, ktorí vstúpili do rozšírenej štúdie, absolvovalo spolu 30 mesiacov liečby. Z nich 28 pacientov (93 %) dosiahlo najmenej 20% zníženie parenterálnej podpory. Z pacientov reagujúcich na liečbu v hlavnej štúdií, ktorí absolvovali rozšírenú štúdiu, si 21 z 22 (96 %) udržalo reakciu na teduglutid po dobu ďalších 2 rokoch nepretržitej liečby.

Priemerné zníženie parenterálnej výživy ($n=30$) bolo 7,55 l/týždeň (65,6% zníženie oproti východiskovej hodnote). U desiatich (10) pacientov sa vysadila parenterálna podpora počas užívania teduglutidu po dobu 30 mesiacov. Jedinci boli udržiavaní na teduglutide, aj keď sa už nevyžadovala parenterálna výživa. Týchto 10 jedincov v minulosti potrebovalo podpornú parenterálnu výživu po dobu 1,2 až 15,5 roka a pred liečbou teduglutidom potrebovali 3,5 l/týždeň až 13,4 l/týždeň podpornej parenterálnej výživy. Na konci štúdie 21 (70 %), 18 (60 %) a 18 (60 %) z 30 pacientov, ktorí absolvovali štúdiu, dosiahlo zníženie o 1, 2 alebo 3 dni parenterálnej podpory za týždeň, v príslušnom poradí.

Z 39 jedincov užívajúcich placebo 29 dokončilo 24 mesiacov liečby teduglutidom. Priemerné zníženie parenterálnej výživy bolo 3,11 l/týždeň (dodatočné 28,3% zníženie). Šestnásť (16;55,2 %) z 29 pacientov, ktorí absolvovali liečbu, dosiahlo najmenej 20% zníženie parenterálnej výživy. Na konci štúdie 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) a 5 (17,2 %) pacientov dosiahlo zníženie parenterálnej výživy o 1, 2 alebo 3 dni týždenne, v príslušnom poradí. U dvoch (2) jedincov bola vysadená parenterálna podpora počas užívania teduglutidu.

Z 12 jedincov, ktorí neboli randomizovaní do hlavnej štúdie, 6 jedincov dokončilo 24 mesiacov liečby teduglutidom. Priemerné zníženie parenterálnej výživy bolo 4,0 l/týždeň (39,4% zníženie oproti východiskovej hodnote – začiatok rozšírenej štúdie) a 4 zo 6 jedincov, ktorí absolvovali liečbu, (66,7 %) dosiahli najmenej 20% zníženie parenterálnej podpory. Na konci štúdie 3 (50 %), 2 (33 %) a 2 (33 %) pacienti dosiahli zníženie parenterálnej výživy o 1, 2 alebo 3 dni týždenne, v príslušnom poradí. U jedného jedinca bola vysadená parenterálna podpora počas užívania teduglutidu.

V ďalšej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 u pacientov s SBS, ktorí vyžadovali parenterálnu výživu, pacienti dostávali dávku 0,05 mg/kg/deň (n=35), dávku 0,10 mg/kg/deň (n=32) teduglutidu alebo placebo (n = 16) až 24 týždňov.

Primárna analýza výsledkov štúdie vzhľadom na účinnosť nepreukázala žiadny štatisticky významný rozdiel medzi skupinou na teduglutide 0,10 mg/kg/deň a placebom, zatiaľ čo podiel jedincov, ktorí dostávali odporúčanú dávku teduglutidu 0,05 mg/kg/deň a ktorí dosiahli minimálne 20 % redukciu parenterálnej výživy v 20. a 24. týždni, bol štatisticky signifikantne odlišný oproti placebo (46 % oproti 6,3 %, $p < 0,01$). Liečba teduglutidom viedla k zníženiu požiadaviek parenterálnej výživy o 2,5 l/týždeň (z východiskových 9,6 litra pred liečbou) oproti 0,9 l/týždeň (z východiskových 10,7 litra pred liečbou) pri placebe v 24. týždni.

Liečba teduglutidom indukovala expanziu absorpčného epitelu signifikantným zvýšením výšky klkov v tenkom čreve.

Šesťdesiatpäť (65) pacientov vstúpilo do následnej SBS štúdie až na ďalších 28 týždňov liečby. Pacienti používajúci teduglutid si udržali svoje predchádzajúce zaradenie dávky počas predĺženého obdobia, zatiaľ čo pacienti, ktorí dostávali placebo, boli randomizovaní na aktívnu liečbu, buď 0,05 alebo 0,10 mg/kg/deň.

Z pacientov, ktorí dosiahli minimálne 20 % redukciu parenterálnej výživy v 20. a 24. týždni v úvodnej štúdií, si 75 % udržalo túto odpoveď na teduglutid po maximálne 1 roku nepretržitej liečby.

Priemerné zníženie týždenného objemu parenterálnej výživy bolo 4,9 l/týždeň (52% zníženie z východiskovej hodnoty) po jednom roku nepretržitej liečby teduglutidom.

Dvaja (2) pacienti na odporúčanej dávke teduglutidu boli odstavení z parenterálnej výživy do 24. týždňa. V následnej štúdií bol od parenterálnej výživy odstavený ďalší jeden pacient.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Revestivom v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách pediatrickej populácie na liečbu SBS (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia teduglutidu z miesta podania subkutánnej injekcie bola rýchla s maximálnymi plazmatickými hladinami, ktoré sa objavili približne 3 – 5 hodín po podaní dávky pri všetkých hladinách dávky. Absolútna biologická dostupnosť subkutánneho teduglutidu je vysoká (88 %). Po opakovaných subkutánných podaniach sa nepozorovala žiadna kumulácia teduglutidu.

Distribúcia

Po subkutánnom podaní je zjavný distribučný objem teduglutidu u pacientov s SBS 26 litrov.

Biotransformácia

Metabolizmus teduglutidu nie je celkom známy. Keďže teduglutid je peptid, je pravdepodobné, že podlieha základnému mechanizmu metabolizmu peptidov.

Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie teduglutidu je približne 2 hodiny. Po intravenóznom podaní teduglutidu bol plazmatický klírens približne 127 ml/hod/kg, ktorý je ekvivalentný rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR). V štúdií skúmajúcej farmakokinetiku u jedincov s poruchou funkcie obličiek sa potvrdila eliminácia obličkami. Po opakovaných subkutánných podaniach sa nepozorovala žiadna kumulácia teduglutidu.

Linearita dávky

Rýchlosť a rozsah absorpcie teduglutidu sú proporcionálne dávke pri jednorazových a opakovaných subkutánných dávkach až do 20 mg.

Farmakokinetika v podskupinách pacientov

Pediatrická populácia

Na základe populačného farmakokinetického modelovania bola vo všetkých vekových skupinách po subkutánnom podaní preukázaná podobná C_{max} teduglutidu. Avšak u pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov bola pozorovaná nižšia expozícia (AUC) a kratší polčas v porovnaní s dospelými. Farmakokinetický profil Revestivu v tejto pediatrickej populácii, ako bolo hodnotené podľa klírensu a objemu distribúcie, bol po korekcii na telesnú hmotnosť rozdielny od toho, ktorý bol pozorovaný u dospelých. Konkrétne klírens klesá so zvyšujúcim sa vekom od 1 roku až po dospelých. U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek a v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Pohlavie

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa pohlavia.

Starší pacienti

V štúdií fázy 1 sa nezistila žiadna odlišnosť vo farmakokinetike teduglutidu medzi zdravými jedincami mladšími ako 65 rokov oproti jedincom staršími ako 65 rokov. Skúsenosť u jedincov vo veku 75 rokov a starších je obmedzená.

Porucha funkcie pečene

V štúdií fázy 1 sa skúmal vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánnom podaní 20 mg teduglutidu. Maximálna expozícia a celkový rozsah expozície teduglutidu po jednorazových subkutánných dávkach 20 mg boli nižšie (10-15 %) u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií fázy 1 sa skúmal vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánnom podaní 10 mg teduglutidu. So zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek až do (a vrátane) terminálneho štádia ochorenia obličiek sa primárne farmakokinetické parametre teduglutidu zvyšovali až na 2,6-násobok (AUC_{inf}) a 2,1-násobok (C_{max}) v porovnaní so zdravými jedincami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách subchronickej a chronickej toxikológie sa pozorovali hyperplázie žlčníka, pečeneového/žlčového vývodu a pankreatického vývodu. Tieto pozorovania pravdepodobne súviseli s očakávaným zamýšľaným farmakologickým účinkom teduglutidu a líšili sa v stupni reverzibility v rámci obdobia 8 - 13 týždňov zotavovania sa po dlhodobom podávaní.

Reakcie v mieste vpichu

V predklinických štúdiách sa zistili závažné granulomatózne zápaly spojené s miestom vpichu.

Karcinogenita/mutagenita

Počas testovania v štandardných sériách testov na genotoxicitu bol teduglutid negatívny.

V štúdií karcinogenity na potkanoch, s liečbou súvisiace benigne novotvary zahŕňali nádory epitelu žlčového u samcov vystavených plazmatickým hladinám teduglutidu približne 32 a 155 krát vyšším ako u pacientov, ktorým bola podávaná odporúčaná denná dávka (výskyt 1 zo 44 a 4 zo 48 v príslušnom poradí). Adenómy sliznice lačníka boli pozorované u 1 z 50 samcov a 5 z 50 samcov vystavených plazmatickým hladinám teduglutidu približne 10 a 155 krát (v príslušnom poradí) vyšším ako u pacientov, ktorým bola podávaná odporúčaná denná dávka. Okrem toho bol pozorovaný jejunálny adenokarcinóm u samcov potkanov pri podaní najnižšej testovanej dávky (zvíra:človek rozdiel v plazmatickej expozícii približne 10 násobok).

Reprodukčná a vývinová toxicita

Štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity hodnotiace teduglutid sa vykonali na potkanoch a králikoch pri dávkach 0, 2, 10 a 50 mg/kg/deň subkutánne. Teduglutid sa nespájal s účinkami na reprodukčný výkon, na *in utero* alebo vývinové parametre merané v štúdiách na zistenie fertility, embryofetálneho vývinu a prenatálneho a postnatálneho vývinu. Farmakokinetické údaje preukázali, že expozícia teduglutidu je u plodov králika a dojčených mláďat potkana veľmi malá.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

L-histidín

manitol

nátriumfosfát monohydrát

dinátriumfosfát heptahydrát

Rozpúšťadlo

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

24 mesiacov

Rekonštituovaný liek

Chemická a fyzikálna stabilita sa pri použití preukázala počas 24 hodín pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, s výnimkou použitia rekonštitučnej metódy vylučujúcej riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa musí liek použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania po prvom otvorení zodpovedá používateľ. Za normálnych okolností to nebude dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla v riadených a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok

3 ml injekčná liekovka (sklo) s gumovým uzáverom (brómbutyl) s obsahom 1,25 mg teduglutidu.

Rozpúšťadlo

Naplnená injekčná striekačka (sklo) s piestom (brómbutyl) s obsahom 0,5 ml rozpúšťadla.

Veľkosť balenia: 28 injekčných liekoviek s práškom, s 28 naplnenými injekčnými striekačkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Určenie počtu injekčných liekoviek potrebných na podanie jednej dávky musí byť založené na individuálnej hmotnosti pacienta a odporúčanej dávke 0,05 mg/kg/deň. Lekár musí pri každej návšteve pacienta odvážiť, stanoviť dennú dávku, ktorá sa má podať do ďalšej kontroly a podľa toho informovať pacienta.

Tabuľka s injekčnými objemami na základe odporúčanej dávky na telesnú hmotnosť pre pediatrických pacientov je uvedená v časti 4.2.

Naplnená injekčná striekačka musí byť opatrená ihlou na rekonštitúciu.

Prášok v injekčnej liekovke sa musí potom rozpustiť pridaním všetkého rozpúšťadla z naplnenej injekčnej striekačky.

Injekčná liekovka sa nesmie pretrepávať, ale môže sa gúľať medzi dlaňami a raz jemne obrátiť hore dnom. Po príprave číreho bezfarebného injekčného roztoku v injekčnej liekovke sa má vzniknutý roztok odobrať do 1-ml injekčnej striekačky (alebo 0,5-ml alebo menšej injekčnej striekačky pre pediatrické použitie) s dielikmi po 0,02 ml alebo menej (nie je súčasťou balenia).

Ak sú potrebné dve injekčné liekovky, postup sa musí zopakovať pri druhej injekčnej liekovke a ďalší roztok treba natiahnuť do injekčnej striekačky obsahujúcej roztok z prvej injekčnej liekovky. Akýkoľvek objem presahujúci predpísanú dávku v ml treba odstrániť a zlikvidovať.

Roztok sa musí aplikovať subkutánne do vyčistenej oblasti na bruchu, alebo ak to nie je možné do stehna (pozri časť 4.2 Spôsob podávania) pomocou tenkej ihly na subkutánnu injekciu vhodnej na pediatrické použitie.

Podrobné pokyny na prípravu a injekciu Revestivu sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Roztok sa nesmie použiť ak je zakalený alebo obsahuje častice.

Len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Všetky ihly a injekčné striekačky majú byť zlikvidované v kontajneri určenom na likvidáciu ostrých predmetov.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko
Tel.: +800 6774 4357

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/787/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. augusta 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Revestive 5 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 5 mg teduglutidu*.

Po rekonštitúcii každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, čo zodpovedá koncentrácii 10 mg/ml.

*Analog peptidu podobného glukagónu-2 (*glucagon-like peptide-2*, GLP-2) produkovaný v bunkách *Escherichia coli* DNA rekombinantnou technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biely a rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Revestive je indikovaný na liečbu pacientov vo veku 1 rok a viac so syndrómom krátkeho čreva (*Short Bowel Syndrome*, SBS). Pacienti musia byť stabilizovaní po období črevnej adaptácie po operácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom profesionálneho lekára so skúsenosťou s liečbou SBS.

Liečba sa nesmie začať, kým sa opodstatnene nepredpokladá, že pacient je stabilizovaný po období črevnej adaptácie. Pred začatím liečby sa musí optimalizovať a stabilizovať nutričná podpora a intravenózne prísun tekutín.

Pri klinickom hodnotení lekárom je potrebné zvážiť jednotlivé liečebné ciele a preferencie pacienta. Pokiaľ sa nedosiahne celkové zlepšenie stavu pacienta, liečba sa musí zastaviť. Účinnosť a bezpečnosť u všetkých pacientov je potrebné priebežne starostlivo sledovať podľa klinických liečebných postupov.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka Revestivu je 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne. Injekčný objem k telesnej hmotnosti je uvedený nižšie v tabuľke 1. Vzhľadom k rozmanitosti populácie SBS možno u niektorých pacientov zvážiť starostlivo sledovanú titráciu dennej dávky k optimalizácii znášanlivosti liečby. Ak sa dávka vynechá, dávka sa musí injektovať čo najskôr v ten istý deň.

Liečebný účinok sa musí vyhodnotiť po 6 mesiacoch. U pacientov, ktorí prestali užívať parenterálnu výživu, sa odporúča pokračovanie liečby.

Tabuľka 1

Telesná hmotnosť	Sila 5 mg Injekčný objem
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

Pediatrická populácia (≥ 1 rok)

Liečba sa má začať pod dohľadom profesionálneho lekára so skúsenosťou s liečbou pediatrických pacientov so syndrómom krátkeho čreva (SBS).

Odporúčaná dávka Revestive u detí a dospelých (vo veku od 1 do 17 rokov) je rovnaká ako u dospelých (0,05 mg/kg telesnej hmotnosti raz denne). Injekčný objem k telesnej hmotnosti, pri použití injekčnej liekovky so silou 5 mg je uvedený nižšie v tabuľke 2. Injekčné liekovky so silou 1,25 mg sú tiež dostupné na pediatrické použitie (pacienti s telesnou hmotnosťou <20 kg).

V prípade vynechania dávky sa musí táto dávka injektovať čo najskôr v ten istý deň. Odporúča sa liečebné obdobie 12 týždňov, po ktorom sa musí hodnotiť účinok liečby. K dispozícii nie sú žiadne údaje u pediatrických pacientov po 12 týždňoch.

Tabuľka 2

Telesná hmotnosť	Sila 5 mg Injekčný objem
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	Pozrite tabuľku 1 v časti „Dospelí“.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Nie je potrebné upraviť dávku pacientom starším ako 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Dospelým alebo pediatrickým pacientom s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upraviť dávku. U dospelých alebo pediatrických pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu je nižší ako 50 ml/min) a koncovým štádiom ochorenia obličiek musí byť denná dávka znížená o 50 % (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pacientom s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku, na základe štúdie vykonanej u ľudí s ochorením klasifikovaným ako typ B podľa Childovho-Pughovho skóre. Revestive nebol skúmaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Revestive u detí vo veku menej ako 1 rok neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Rekonštituovaný roztok sa musí podať subkutánne injekciou jedenkrát denne, striedaním miest do jedného zo štyroch abdominálnych kvadrantov. V prípade, že sa injekcia nemôže podať do brucha kvôli bolesti, zjazveniu alebo tvrdnutiu tkaniva, môže sa tiež podať do stehna. Revestive sa nesmie podať intravenózne alebo intramuskulárne.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na stopové množstvá tetracyklínu.

Akútna alebo suspektná malignita.

Pacienti s nádorovým ochorením gastrointestinálneho traktu v anamnéze, vrátane hepatobiliárneho systému a pankreasu v priebehu posledných piatich rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri každom podaní Revestivu sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby sa uchovala spojitosť medzi pacientom a šaržou lieku.

Dospelí

Kolorektálne polypy

Na začiatku liečby Revestivom sa má vykonať kolonoskopia s odstránením polypov. Počas prvých 2 rokov liečby Revestivom sa odporúča raz ročne vykonať kontrolné kolonoskopie (alebo alternatívne zobrazovacie vyšetrenie). Ďalšie kolonoskopie sa odporúča vykonávať v minimálne päť ročných intervaloch. Individuálne posúdenie, či je nutná zvýšená frekvencia dohľadu nad pacientom, sa musí vykonať na základe charakteristík pacienta (napr. vek, základné ochorenie). Pozri tiež časť 5.1. Ak sa zistí polyp, odporúča sa dodržiavať súčasné odporúčania na sledovanie polypov. V prípade zhubného nádoru sa musí liečba Revestivom ukončiť (pozri časť 4.3).

Neoplázie gastrointestinálneho traktu vrátane hepatobiliárneho traktu

V štúdiu karcinogenity na potkanoch sa v tenkom čreve a v extrahepatálnych žľčovodoch našli benígne nádory. Tieto pozorovania neboli potvrdené klinickými štúdiami s trvaním viac ako jeden rok. Ak je

neoplázia zistená, musí sa odstrániť. V prípade zhubného nádoru sa musí liečba Revestivom ukončiť (pozri časti 4.3 a 5.3).

Žlčník a žľčovody

V klinických štúdiách sa hlásili prípady cholecystitídy, cholangitídy a cholelitiázy. V prípade výskytu príznakov súvisiacich so žlčníkom alebo žľčovodom sa musí prehodnotiť potreba pokračovania liečby Revestivom.

Ochorenia pankreasu

V klinických štúdiách sa hlásili nežiaduce udalosti týkajúce sa pankreasu, napr. chronická a akútna pankreatitída, zúženie vývodu podžalúdkovej žľazy, infekcia pankreasu a zvýšené hladiny amylázy a lipázy v krvi. V prípade výskytu nežiaducich udalostí týkajúcich sa pankreasu sa musí prehodnotiť potreba pokračovania liečby Revestivom.

Sledovanie tenkého čreva, žlčníka a žľčových ciest a pankreasu

Pacienti s SBS majú byť pod starostlivým dohľadom podľa klinických liečebných pokynov. Zvyčajne to zahŕňa monitorovanie funkcie tenkého čreva, žlčníka a žľčových ciest a pankreasu na prejavy a príznaky a keď je to indikované, ďalšie laboratórne vyšetrenia a zodpovedajúce zobrazovacie techniky.

Nepriechodnosť čriev

V klinických štúdiách sa hlásili prípady nepriechodnosti čriev. V prípade opätovného výskytu nepriechodnosti čriev sa musí prehodnotiť potreba pokračovania liečby Revestivom.

Preťaženie tekutinami

V klinických skúšaní bolo pozorované preťaženie tekutinami. Nežiaduce udalosti súvisiace s preťažením tekutinami sa vyskytli najčastejšie počas prvých 4 týždňov liečby a časom klesali.

Vzhľadom na zvýšenú absorpciu tekutín sa musia pacienti s kardiovaskulárnym ochorením, ako napr. insuficiencia srdca a hypertenzia, sledovať s ohľadom na preťaženie tekutinami, najmä počas začiatkovej fázy liečby. Pacienti musia byť poučení, aby v prípade náhleho zvýšenia telesnej hmotnosti, opuchu členkov a/alebo dyspnoe kontaktovali svojho lekára. Preťaženiu tekutinami sa vo všeobecnosti môže predísť vhodným a včasným zhodnotením potrieb parenterálnej výživy. Toto zhodnotenie sa musí počas prvých mesiacov liečby vykonávať častejšie.

V klinických skúšaní bolo pozorované kongestívne srdcové zlyhanie. V prípade významného zhoršenia kardiovaskulárneho ochorenia sa musí prehodnotiť potreba pokračovania liečby Revestivom.

Manažment tekutín počas liečby Revestivom

Parenterálna podpora u pacientov užívajúcich Revestive sa musí znižovať opatrne a nesmie sa vysadiť náhle. Po redukcii parenterálnej podpory sa musí vyhodnotiť stav hydratácie pacienta a podľa potreby sa má vykonať zodpovedajúca úprava.

Súbežne podávané lieky

Pacienti, ktorí súbežne užívajú perorálne lieky vyžadujúce titrovanie dávky alebo lieky s úzkym terapeutickým indexom, sa musia pozorne sledovať vzhľadom na možné zvýšenie absorpcie (pozri časť 4.5).

Osobitné klinické stavy

Revestive sa neskúmal u pacientov so závažnými, klinicky nestabilnými súbežnými ochoreniami, (napr. kardiovaskulárne, respiračné, ochorenia obličiek, infekčné, endokrinné, ochorenia pečene alebo CNS) alebo u pacientov so zhubnými nádormi počas posledných piatich rokov (pozri časť 4.3). Pri predpisovaní Revestivu sa musí postupovať s opatnosťou.

Porucha funkcie pečene

Revestive sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Údaje z používania

u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nenaznačujú potrebu obmedzeného používania.

Ukončenie liečby

Pri ukončovaní liečby Revestivom sa musí postupovať s opatrnosťou kvôli riziku dehydratácie.

Pediatrická populácia

Pozrite tiež všeobecné opatrenia pre dospelých v tejto časti.

Kolorektálne polypy/neoplázie

Pred začatím liečby Revestivom sa musí vykonať u všetkých detí a dospelých test na okultné krvácanie v stolici. Testovanie musí následne pokračovať každoročne po dobu užívania Revestivu.

Pred začatím liečby Revestivom musia deti a dospelí vo veku 12 rokov a staršie podstúpiť kolonoskopiu/sigmoidoskopiu, ak nebola vykonaná počas posledného roku. Deti do 12 rokov musia tiež podstúpiť takéto vyšetrenie, ak majú nevysvetliteľnú krv v stolici. Kolonoskopia je odporúčaná pre všetky deti a dospelých po jednom roku liečby a následne aspoň raz za 5 rokov pri kontinuálnej liečbe Revestivom.

Pomocné látky

Revestive obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku. To znamená, že obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Potrebná je opatrnosť pri podávaní Revestivu osobám so známou precitlivosťou na tetracyklín (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie liekových interakcií. Štúdia *in vitro* naznačuje, že teduglutid neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 zodpovedné za metabolizmus liekov. Na základe farmakodynamického účinku teduglutidu existuje možnosť zvýšenej absorpcie súbežne užívaných liekov (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Revestivu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Revestivu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa teduglutid vylučuje do ľudského mlieka. U potkanov bola priemerná koncentrácia teduglutidu v mlieku menej ako 3 % plazmatickej koncentrácie u matky po jednorazovej subkutánnej injekcii 25 mg/kg. Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Revestivu počas dojčenia.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinkoch teduglutidu na fertilitu ľudí. Údaje u zvierat nenaznačujú žiadnu poruchu fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Revestive má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak v klinických štúdiách boli hlásené prípady výskytu synkopy (pozri časť 4.8). Takéto príhody môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie sa získali z 2 placebom kontrolovaných klinických štúdií s teduglutidom u 109 pacientov s SBS liečených dávkami 0,05 mg/kg/deň a 0,10 mg/kg/deň až 24 týždňov. Nežiaduce reakcie sa objavili u približne 52 % pacientov liečených teduglutidom (oproti 36 % z pacientov, ktorým sa podávalo placebo). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť brucha a nafúknutie brucha (45 %), infekcie dýchacích ciest (28 %) (vrátane zápalu nosohltana, chrípky, infekcie horných dýchacích ciest a infekcie dolných dýchacích ciest), nauzea (26 %), reakcie v mieste podania injekcie (26 %), bolesť hlavy (16 %) a vracanie (14 %). U približne 38 % liečených pacientov so stómiou sa objavili gastrointestinálne komplikácie stómie. Väčšina týchto reakcií bola mierna až stredne závažná.

U pacientov vystavených pôsobeniu dávky 0,05 mg/kg/deň teduglutidu po dobu do 30 mesiacov sa v dlhodobej nezaslepanej predĺženej štúdii nezistili žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie sú uvedené nižšie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Všetky nežiaduce účinky zistené po uvedení lieku na trh sú napísané *kurzívou*.

Frekvencia	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Trieda orgánového systému				
Infekcie a nákazy	Infekcia dýchacích ciest*	<i>Chrípke podobné ochorenie</i>		
Poruchy imunitného systému				<i>Hypersenzitivita</i>
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla Preťaženie tekutinami		
Psychické poruchy		Úzkosť Insomnia		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			
Poruchy srdca		Kongestívne zlyhanie srdca		
Poruchy ciev			Synkopa	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ Dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nafúknutie brucha Bolesť brucha Nauzea Vracanie	Kolorektálny polyp Stenóza hrubého čreva Nadúvanie Nepriechodnosť čriev Stenóza pankreatického vývodu Pankreatitída [†] Stenóza tenkého čreva	Duodenálny polyp	<i>Polyp žaludku</i>
Poruchy pečene a žlčových ciest		Cholecystitída Akútna cholecystitída		

Celkového poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste podania injekcie ‡	Periférny edém		Zadržiavanie tekutín
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Gastrointestinálne komplikácie stómie			
<p>* Zahŕňa nasledujúce preferované termíny: zápal nosohltana, chrípka, infekcia horných dýchacích ciest a infekcia dolných dýchacích ciest.</p> <p>† Zahŕňa nasledujúce preferované termíny: pankreatitída, <i>akútna pankreatitída</i> a <i>chronická pankreatitída</i>.</p> <p>‡ Zahŕňa nasledujúce preferované termíny: hematóm v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie a krvácanie v mieste podania injekcie.</p>				

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Imunogenicitá

V súlade s prípadnými imunogénnymi vlastnosťami liekov obsahujúcich peptidy môže podanie Revestivu potenciálne vyvolať tvorbu protilátok. Na základe integrovaných dát z dvoch skúšaní u dospelých s SBS (6 mesačné randomizované, placebo kontrolované skúšanie, nasledované 24 mesačným otvoreným skúšaním) bol vývoj protilátok proti teduglutidu u jedincov, ktorí dostávali podkožným podaním 0,05 mg / kg teduglutidu raz denne 3 % (2 / 60) v 3. mesiaci, 17 % (13 / 77) v 6. mesiaci, 24 % (16 / 67) v 12. mesiaci, 33 % (11 / 33) v 24. mesiaci a 48 % (14 / 29) v 30. mesiaci. V štúdiách fázy 3 s pacientmi s SBS, ktorí dostávali teduglutid \geq 2 roky vyvinulo 28 % pacientov protilátky proti proteínu *E. coli* (zvyškový proteín hostiteľskej bunky z výroby). Tvorba protilátok nesúvisela s klinicky významnými bezpečnostnými zisteniami, zníženou účinnosťou alebo zmenenou farmakokinetikou Revestivu.

Reakcie v mieste podania injekcie

U 26 % pacientov s SBS liečených teduglutidom sa objavili reakcie v mieste podania injekcie v porovnaní s 5 % pacientov v skupine s placebo. Reakcie zahŕňali hematóm v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie a krvácanie v mieste podania injekcie (pozri tiež časť 5.3). Väčšina reakcií bola stredne závažná a žiadna z udalostí nevedla k vysadeniu lieku.

C-reaktívny proteín

Mierne zvýšenie C-reaktívneho proteínu približne o 25 mg/l bolo pozorované počas prvých siedmich dní liečby teduglutidom, ktorý pri podávaní injekcií denne neustále klesal. Po 24 týždňoch liečby s teduglutidom sa u pacientov ukázal v priemere malý celkový nárast C-reaktívneho proteínu približne o 1,5 mg/l. Tieto zmeny neboli spojené so žiadnymi inými zmenami ostatných laboratórnych parametrov a ani so žiadnymi hlásenými klinickými príznakmi. Po dlhodobej liečbe teduglutidom po dobu do 30 mesiacov sa nevyskytli žiadne klinicky významné priemerné zvýšené hodnoty C-reaktívneho proteínu oproti východiskovej hodnote.

Pediatrická populácia

V jednej ukončenej klinickej štúdií bolo zahrnutých 37 pediatrických subjektov (vo veku od 1 do 14 rokov), ktorých liečba teduglutidom trvala 12 týždňov. Žiadny subjekt neprerušil štúdiu v dôsledku nežiaducej udalosti. Vo všeobecnosti bol bezpečnostný profil teduglutidu u detí a dospievajúcich (vo veku 1-17 rokov) podobný ako u dospelých. Nasledujúce udalosti boli hlásené s vyššou frekvenciou u detských pacientov v porovnaní s dospelými: únava (veľmi časté), bolestivá defekácia (veľmi časté) a závrat (časté). Avšak databáza údajov o bezpečnosti u detí a dospievajúcich je obmedzená.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrickej populácie nie sú doteraz k dispozícii. Pre deti do 1 roku veku nie sú dostupné žiadne údaje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Maximálna dávka teduglutidu, ktorá sa skúmala počas klinického vývoja bola 86 mg/deň počas 8 dní. Nepozorovali sa žiadne neočakávané systémové nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania musí pacienta pozorne sledovať zdravotnícky pracovník.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX08

Mechanizmus účinku

Prirodzene sa vyskytujúci ľudský peptid podobný glukagónu-2 (GLP- 2) je peptid vylučovaný L bunkami čreva, ktorý, ako je známe, zvyšuje prietok krvi črevami a portálny prietok krvi, inhibuje sekréciu žalúdočnej kyseliny a znižuje motilitu čriev. Teduglutid je analógom GLP-2. V niekoľkých predklinických štúdiách sa preukázalo, že teduglutid udržiava integritu sliznice podporovaním obnovy a normálneho rastu čreva prostredníctvom zvýšenia výšky klkov a hĺbky črevnej žľazy.

Farmakodynamické účinky

Podobne ako GLP-2, teduglutid je tvorený reťazcom 33 aminokyselín, v ktorom je aminokyselina alanín nahradená glycinom v polohe 2 N-konca. Samotná substitúcia aminokyseliny v porovnaní s prirodzeným GLP-2 vedie k rezistencii voči degradácii enzýmom dipeptidylpeptidázou-IV (DDP-IV) *in vivo*, čo má za následok predĺžený polčas. Teduglutid zvyšuje výšku klkov a hĺbku črevnej žľazy epitelu čreva.

Na základe zistení z predklinických štúdií (pozri časti 4.4 a 5.3) a navrhovaného mechanizmu účinku trofických účinkov na črevnú sliznicu sa zdá, že existuje riziko podpory neoplázie tenkého a/alebo hrubého čreva. Vykonané klinické štúdie toto zvýšené riziko nepotvrdili, ani nevyvrátili. Počas skúšaní sa vyskytlo niekoľko prípadov benígnych kolorektálnych polypov, avšak frekvencia nebola vyššia ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Okrem nutnosti vykonania kolonoskopie na odstránenie polypov na začiatku liečby (pozri časť 4.4) musí byť každý pacient posúdený s ohľadom na potrebu zvýšeného dozoru na základe charakteristiky pacienta (napr. vek a základné ochorenie, predchádzajúci výskyt polypov atď.).

Klinická účinnosť

Dospelí

Teduglutid sa skúmal u 17 pacientov s SBS, ktorí boli rozdelení do piatich liečebných skupín používajúcich teduglutid v dávkach 0,03, 0,10 alebo 0,15 mg/kg raz denne alebo 0,05 alebo 0,075 mg/kg dvakrát denne v 21-dňovej otvorenej, multicentrickej štúdií na stanovenie rozmedzia dávky. Liečba viedla k zvýšenej absorpcii tekutín v gastrointestinálnom trakte na približne 750 - 1000 ml/deň so zlepšením absorpcie makro živín a elektrolytov, so znížením tekutiny v oblasti stómie alebo tekutiny v stolici a vylúčovania makro živín a k zvýšeniu kľúčových štrukturálnych a funkčných adaptácií v sliznici čreva. Štrukturálne adaptácie boli prechodného charakteru a na východiskové hladiny sa vrátili do troch týždňov po ukončení liečby.

V pivotnej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 u pacientov s SBS, ktorí vyžadovali parenterálnu výživu, bolo 43 pacientov randomizovaných na dávku teduglutidu 0,05 mg/kg/deň a 43 pacientov na placebo po dobu až 24 týždňov.

Podiel pacientov liečených teduglutidom, ktorí dosiahli 20 % až 100 % zníženie parenterálnej výživy v 20 a 24 týždni sa štatisticky významne odlišoval od placebo (27 zo 43 pacientov, 62,8 % oproti 13 zo 43 pacientov, 30,2 %, $p = 0,002$). Liečba teduglutidom viedla v 24 týždni k zníženiu potrieb parenterálnej výživy o 4,4 l/ týždeň (z východiskových 12,9 litrov pred liečbou) oproti 2,3 l/týždeň (z východiskových 13,2 litra pred liečbou) pri placebe. Dvadsaťjeden (21) pacientov liečených teduglutidom (48,8 %) oproti 9 u placebo (20,9 %) dosiahlo minimálne jednodňové zníženie v podaní parenterálnej výživy ($p = 0,008$).

Deväťdesiatšesť percent (97 %) pacientov (37 z 39 pacientov liečených teduglutidom), ktorý ukončili placebom kontrolovanú štúdiu, bolo vybraných, aby pokračovali v dlhodobej rozšírenej štúdii, v ktorej všetci pacienti dostávali 0,05 mg/kg Revestivu denne počas ďalších maximálne 2 rokov. Tejto rozšírenej štúdie sa zúčastnilo celkovo 88 pacientov, z ktorých 39 bolo podávané placebo a 12 bolo zaradených, ale nie randomizovaných, v predchádzajúcej štúdii; 65 z 88 pacientov absolvovalo rozšírenú štúdiu. V nej sa naďalej preukazovala zvýšená reakcia na liečbu po dobu 2,5 roka vo všetkých skupinách vystavených pôsobeniu teduglutidu, týkajúca sa zníženia objemu parenterálnej výživy, nárastu ďalších dní bez parenterálnej výživy týždenne a dosiahnutia vysadenia parenterálnej podpory.

Tridsať (30) zo 43 pacientov liečených teduglutidom v hlavnej štúdii, ktorí vstúpili do rozšírenej štúdie, absolvovalo spolu 30 mesiacov liečby. Z nich 28 pacientov (93 %) dosiahlo najmenej 20% zníženie parenterálnej podpory. Z pacientov reagujúcich na liečbu v hlavnej štúdii, ktorí absolvovali rozšírenú štúdiu si 21 z 22 (96 %) udržalo reakciu na teduglutid po dobu ďalších 2 rokoch nepretržitej liečby.

Priemerné zníženie parenterálnej výživy ($n=30$) bolo 7,55 l/týždeň (65,6% zníženie oproti východiskovej hodnote). U desiatich (10) pacientov sa vysadila parenterálna podpora počas užívania teduglutidu po dobu 30 mesiacov. Jedinci boli udržiavaní na teduglutidu, aj keď sa už nevyžadovala parenterálna výživa. Tých 10 jedincov v minulosti potrebovali podpornú parenterálnu výživu po dobu 1,2 až 15,5 roka a pred liečbou teduglutidom potrebovali 3,5 l/týždeň až 13,4 l/týždeň podpornej parenterálnej výživy. Na konci štúdie 21 (70 %), 18 (60 %) a 18 (60 %) z 30 pacientov, ktorí absolvovali štúdiu, dosiahlo zníženie o 1, 2 alebo 3 dni parenterálnej podpory za týždeň, v príslušnom poradí.

Z 39 jedincov užívajúcich placebo 29 dokončilo 24 mesiacov liečby teduglutidom. Priemerné zníženie parenterálnej výživy bolo 3,11 l/týždeň (dodatočné 28,3% zníženie). Šestnásť (16, 55,2 %) z 29 pacientov, ktorí absolvovali liečbu, dosiahlo najmenej 20% zníženie parenterálnej výživy. Na konci štúdie 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) a 5 (17,2 %) pacientov dosiahlo zníženie parenterálnej výživy o 1, 2 alebo 3 dni týždenne, v príslušnom poradí. U dvoch (2) jedincov bola vysadená parenterálna podpora počas užívania teduglutidu.

Z 12 jedincov, ktorí neboli randomizovaní do hlavnej štúdie, 6 jedincov dokončilo 24 mesiacov liečby teduglutidom. Priemerné zníženie parenterálnej výživy bolo 4,0 l/týždeň (39,4% zníženie oproti východiskovej hodnote – začiatok rozšírenej štúdie) a 4 zo 6 jedincov, ktorí absolvovali liečbu, (66,7 %) dosiahli najmenej 20% zníženie parenterálnej podpory. Na konci štúdie 3 (50 %), 2 (33 %) a 2 (33 %) pacienti dosiahli zníženie parenterálnej výživy o 1, 2 alebo 3 dni týždenne, v príslušnom poradí. U jedného jedinca bola vysadená parenterálna podpora počas užívania teduglutidu.

V ďalšej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u pacientov s SBS, ktorí vyžadovali parenterálnu výživu, pacienti dostávali dávku 0,05 mg/kg/deň ($n=35$), dávku 0,10 mg/kg/deň ($n=32$) teduglutidu alebo placebo ($n = 16$) až 24 týždňov.

Primárna analýza výsledkov štúdie vzhľadom na účinnosť nepreukázala žiadny štatisticky významný rozdiel medzi skupinou na teduglutide 0,10 mg/kg/deň a placebo, zatiaľ čo podiel jedincov, ktorí dostávali odporúčanú dávku teduglutidu 0,05 mg/kg/deň a ktorí dosiahli minimálne 20 % redukciu parenterálnej výživy v 20. a 24. týždni, bol štatisticky signifikantne odlišný oproti placebo (46 % oproti 6,3 %, $p < 0,01$). Liečba teduglutidom viedla k zníženiu požiadaviek parenterálnej výživy o 2,5 l/týždeň (z východiskových 9,6 litra pred liečbou) oproti 0,9 l/týždeň (z východiskových 10,7 litra pred liečbou) pri placebe v 24. týždni.

Liečba teduglutidom indukovala expanziu absorpčného epitelu signifikantným zvýšením výšky klkov v tenkom čreve.

Šesťdesiatpäť (65) pacientov vstúpilo do následnej SBS štúdie až na ďalších 28 týždňov liečby. Pacienti používajúci teduglutid si udržali svoje predchádzajúce zaradenie dávky počas predĺženého obdobia, zatiaľ čo pacienti, ktorí dostávali placebo, boli randomizovaní na aktívnu liečbu, buď 0,05 alebo 0,10 mg/kg/deň.

Z pacientov, ktorí dosiahli minimálne 20 % redukciu parenterálnej výživy v 20. a 24. týždni v úvodnej štúdiu, si 75 % udržalo túto odpoveď na teduglutid po maximálne 1 rok nepretržitej liečby.

Priemerné zníženie týždenného objemu parenterálnej výživy bolo 4,9 l/týždeň (52% zníženie z východiskovej hodnoty) po jednom roku nepretržitej liečby teduglutidom.

Dvaja (2) pacienti na odporúčanej dávke teduglutidu boli odstavení z parenterálnej výživy do 24. týždňa. V následnej štúdiu bol od parenterálnej výživy odstavený ďalší jeden pacient.

Pediatrická populácia

Teduglutid bol skúmaný v 12-týždňovej otvorenej klinickej štúdiu so 42 pediatrickými subjektmi vo veku od 1 do 14 rokov s SBS, ktorí boli závislí na parenterálnej výžive. Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť teduglutidu v porovnaní so štandardnou starostlivosťou. Po dobu 12 týždňov sa skúmali tri (3) dávky teduglutidu; 0,0125 mg/kg/deň ($n = 8$); 0,025 mg/kg/deň ($n = 14$) a 0,05 mg/kg/deň ($n = 15$). Päť (5) subjektov bolo zahrnutých do kohorty štandardnej starostlivosti.

Kompletné odstavenie

Trom subjektom (3/15, 20 %) na odporúčanej dávke teduglutidu bola do 12. týždňa vysadená parenterálna výživa. Po 4-týždňovom vymývacom období bola u dvoch z týchto pacientov znovu začatá parenterálna nutričná podpora.

Zníženie objemu parenterálnej výživy

V 12. týždni bola v populácii ITT, na základe údajov predpísaných lekármi, zaznamenaná priemerná zmena v objeme parenterálnej výživy $-2,57 (\pm 3,56)$ l/týždeň oproti východiskovej hodnote, čo zodpovedá $-39,11 (\pm 40,79)$ priemernému poklesu v porovnaní s $0,43 (\pm 0,75)$ l/týždeň, čo zodpovedá $7,38 (\pm 12,76)$ nárastu v kohorte so štandardnou starostlivosťou. V 16. týždni (4 týždne po ukončení liečby) bolo zníženie objemu parenterálnej výživy ešte viditeľné, ale menej, než aké bolo pozorované v 12. týždni, keď sa ešte subjektom podával teduglutid (priemerný pokles o $-31,80 (\pm 39,26)$, v porovnaní s $3,92 (\pm 16,62)$ nárastom v skupine štandardnej starostlivosti.

Zníženie počtu kalórií v parenterálnej výžive

V 12. týždni bola v populácii ITT, na základe údajov predpísaných lekármi, zaznamenaná priemerná zmena spotreby kalórií v parenterálnej výžive $-35,11 (\pm 53,04)$ oproti východiskovej hodnote. Zodpovedajúca zmena v kohorte so štandardnou starostlivosťou bola $4,31 (\pm 5,36)$. V 16. týždni spotreba kalórií v parenterálnej výžive naďalej klesala, a to s priemernou percentuálnou zmenou $-39,15 (\pm 39,08)$ oproti východiskovej hodnote v porovnaní s $0,87 (\pm 9,25)$ v kohorte štandardnej starostlivosti.

Zvýšenie objemu enterálnej výživy

V 12. týždni bola v populácii ITT na základe stanovených údajov zaznamenaná priemerná percentuálna zmena objemu enterálnej výživy oproti východiskovej hodnote 25,82 % ($\pm 41,59$) v porovnaní s 53,65 % ($\pm 57,01$) v kohorte so štandardnou starostlivosťou. V 16. týždni kohorta s teduglutidom ako aj kohorta so štandardnou starostlivosťou preukázali nárast objemu enterálnej výživy.

Zvýšenie počtu kalórií v enterálnej výžive

Zvýšenie objemu enterálnej výživy zodpovedalo zvýšeniu počtu enterálnych kalórií, ktoré bolo najvyššie pri podaní odporúčanej dávky. V 12. týždni bol v populácii ITT zaznamenaný percentuálny nárast 58,80 % ($\pm 64,20$) oproti východiskovému stavu predpísaných enterálnych kalórií v porovnaní s 57,02 % ($\pm 55,25$) v kohorte so štandardnou starostlivosťou. V 16. týždni pokračoval nárast príjmu kalórií v enterálnej výžive s percentuálnym nárastom oproti východiskovej hodnote 64,57 % ($\pm 57,53$) v porovnaní s 59,63 % ($\pm 52,62$) v kohorte so štandardnou starostlivosťou.

Skrátenie doby infúzie

V 12. týždni bol v populácii ITT na základe údajov predpísaných lekármi, zaznamenaný priemerný pokles v počte dní/týždňov na parenterálnej výžive $-1,36$ ($\pm 2,37$) dní/týždňov oproti východiskovej hodnote, čo zodpovedá percentuálnemu poklesu $-24,49$ % ($\pm 42,46$). V kohorte so štandardnou starostlivosťou nebola zaznamenaná žiadna zmena oproti východiskovej hodnote. Štyri subjekty (26,7 %) na odporúčanej dávke teduglutidu dosiahli najmenej tri dni so znížením potreby parenterálnej výživy.

V 12. týždni došlo na základe údajov z denníka subjektu k priemernému percentuálnemu poklesu o 35,55 % ($\pm 35,23$) hodín denne v porovnaní s východiskovou hodnotou, čo zodpovedalo poklesu $-4,18$ ($\pm 4,08$) v hodinách/deň pri použití parenterálnej výživy, zatiaľ čo subjekty v kohorte so štandardnou starostlivosťou vykázali minimálnu zmenu tohto parametra v rovnakom čase.

V tomto skúšaní neboli pozorované žiadne nové neočakávané signály ohľadom bezpečnosti.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Revestivom v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách pediatrickej populácie na liečbu SBS (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia teduglutidu z miesta podania subkutánnej injekcie bola rýchla s maximálnymi plazmatickými hladinami, ktoré sa objavili približne 3 – 5 hodín po podaní dávky pri všetkých hladinách dávky. Absolútna biologická dostupnosť subkutánneho teduglutidu je vysoká (88 %). Po opakovaných subkutánných podaniach sa nepozorovala žiadna kumulácia teduglutidu.

Distribúcia

Po subkutánnom podaní je zjavný distribučný objem teduglutidu u pacientov s SBS 26 litrov.

Biotransformácia

Metabolizmus teduglutidu nie je celkom známy. Keďže teduglutid je peptid, je pravdepodobné, že podlieha základnému mechanizmu metabolizmu peptidov.

Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie teduglutidu je približne 2 hodiny. Po intravenóznom podaní teduglutidu bol plazmatický klírens približne 127 ml/hod/kg, ktorý je ekvivalentný rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR). V štúdií skúmajúcej farmakokinetiku u jedincov s poruchou funkcie obličiek sa potvrdila eliminácia obličkami. Po opakovaných subkutánných podaniach sa nepozorovala žiadna kumulácia teduglutidu.

Linearita dávky

Rýchlosť a rozsah absorpcie teduglutidu sú proporcionálne dávke pri jednorazových a opakovaných subkutánných dávkach až do 20 mg.

Farmakokinetika v podskupinách pacientov

Pediatrická populácia

Na základe populačného farmakokinetického modelovania bola vo všetkých vekových skupinách po subkutánnom podaní preukázaná podobná C_{max} teduglutidu. Avšak u pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov bola pozorovaná nižšia expozícia (AUC) a kratší polčas v porovnaní s dospelými. Farmakokinetický profil Revestivu v tejto pediatrickej populácii, ako bolo hodnotené podľa klirensu a objemu distribúcie, bol po korekcii na telesnú hmotnosť rozdielny od toho, ktorý bol pozorovaný u dospelých. Konkrétne klirens klesá so zvyšujúcim sa vekom od 1 roku až po dospelých. U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek a v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Pohlavie

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa pohlavia.

Starší pacienti

V štúdií fázy 1 sa nezistila žiadna odlišnosť vo farmakokinetike teduglutidu medzi zdravými jedincami mladšími ako 65 rokov oproti jedincom starším ako 65 rokov. Skúsenosť u jedincov vo veku 75 rokov a starších je obmedzená.

Porucha funkcie pečene

V štúdií fázy 1 sa skúmal vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánnom podaní 20 mg teduglutidu. Maximálna expozícia a celkový rozsah expozície teduglutidu po jednorazových subkutánných dávkach 20 mg boli nižšie (10-15 %) u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií fázy 1 sa skúmal vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánnom podaní 10 mg teduglutidu. So zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek až do (a vrátane) terminálneho štádia ochorenia obličiek sa primárne farmakokinetické parametre teduglutidu zvyšovali až na 2,6-násobok (AUC_{inf}) a 2,1-násobok (C_{max}) v porovnaní so zdravými jedincami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách subchronickej a chronickej toxikológie sa pozorovali hyperplázie žľzníka, pečňového/žľčového vývodu a pankreatického vývodu. Tieto pozorovania pravdepodobne súviseli s očakávaným zamýšľaným farmakologickým účinkom teduglutidu a líšili sa v stupni reverzibility v rámci obdobia 8 - 13 týždňov zotavovania sa po dlhodobom podávaní.

Reakcie v mieste vpichu

V predklinických štúdiách sa zistili závažné granulomatózne zápaly spojené s miestom vpichu.

Karcinogenita/mutagenita

Počas testovania v štandardných sériách testov na genotoxicitu bol teduglutid negatívny.

V štúdií karcinogenity na potkanoch, s liečbou súvisiace benígne novotvary zahŕňali nádory epitelu žľčovodu u samcov vystavených plazmatickým hladinám teduglutidu približne 32 a 155 krát vyšším ako u pacientov, ktorým bola podávaná odporúčaná denná dávka (výskyt 1 zo 44 a 4 zo 48 v príslušnom poradí). Adenómy sliznice lačníka boli pozorované u 1 z 50 samcov a 5 z 50 samcov vystavených plazmatickým hladinám teduglutidu približne 10 a 155 krát (v príslušnom poradí) vyšším ako u pacientov, ktorým bola podávaná odporúčaná denná dávka. Okrem toho bol pozorovaný jejunálny adenokarcinóm u samcov potkanov pri podaní najnižšej testovanej dávky (zvíra:človek rozdiel v plazmatickej expozícii približne 10 násobok).

Reprodukčná a vývinová toxicita

Štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity hodnotiace teduglutid sa vykonali na potkanoch a králikoch pri dávkach 0, 2, 10 a 50 mg/kg/deň subkutánne. Teduglutid sa nespájal s účinkami na reprodukčný výkon, na *in utero* alebo vývinové parametre merané v štúdiách na zistenie fertility, embryofetálneho vývinu a prenatálneho a postnatálneho vývinu. Farmakokinetické údaje preukázali, že expozícia teduglutidu je u plodov králika a dojčených mláďat potkana veľmi malá.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

L-histidín
manitol
nátriumfosfát monohydrát
dinátriumfosfát heptahydrát
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Rozpúšťadlo

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

4 roky.

Rekonštituovaný liek

Chemická a fyzikálna stabilita sa pri použití preukázala počas 3 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, s výnimkou použitia rekonštitučnej metódy vylučujúcej riziko mikrobiálnej kontaminácie lieku, sa musí roztok použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania po prvom otvorení zodpovedá používateľ. Za normálnych okolností to nebude dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla v riadených a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok

3 ml injekčná liekovka (sklo) s gumovým uzáverom (brómbutyl) s obsahom 5 mg teduglutidu

Rozpúšťadlo

Naplnená injekčná striekačka (sklo) s piestom (brómbutyl) s obsahom 0,5 ml rozpúšťadla.

Veľkosti balenia: 1 injekčná liekovka s práškom, s 1 naplnenou injekčnou striekačkou alebo 28 injekčných liekoviek s práškom, s 28 naplnenými injekčnými striekačkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Určenie počtu injekčných liekoviek potrebných na podanie jednej dávky musí byť založené na individuálnej hmotnosti pacienta a odporúčanej dávke 0,05 mg/kg/deň. Lekár musí pri každej návšteve pacienta odvážiť, stanoviť dennú dávku, ktorá sa má podať do ďalšej kontroly a podľa toho informovať pacienta.

Tabuľky s injekčnými objemami na základe odporúčanej dávky na telesnú hmotnosť pre dospelých aj pediatrických pacientov sú uvedené v časti 4.2.

Naplnená injekčná striekačka musí byť opatrená ihlou na rekonštitúciu.

Prášok v injekčnej liekovke sa musí potom rozpustiť pridaním všetkého rozpúšťadla z naplnenej injekčnej striekačky.

Injekčná liekovka sa nesmie pretrepávať, ale môže sa gúlať medzi dlaňami a raz jemne obrátiť hore dnom. Po príprave číreho bezfarebného injekčného roztoku v injekčnej liekovke sa má vzniknutý roztok odobrať do 1-ml injekčnej striekačky (alebo 0,5-ml alebo menšej injekčnej striekačky pre pediatrické použitie) s dielikmi po 0,02 ml alebo menej (nie je súčasťou balenia).

Ak sú potrebné dve injekčné liekovky, postup sa musí zopakovať pri druhej injekčnej liekovke a ďalší roztok treba natiahnuť do injekčnej striekačky obsahujúcej roztok z prvej injekčnej liekovky. Akýkoľvek objem presahujúci predpísanú dávku v ml treba odstrániť a zlikvidovať.

Roztok sa musí aplikovať subkutánne do vyčistenej oblasti na bruchu, alebo ak to nie je možné do stehna (pozri časť 4.2 Spôsob podávania) pomocou tenkej ihly na subkutánnu injekciu.

Podrobné pokyny na prípravu a injekciu Revestivu sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Roztok sa nesmie použiť ak je zakalený alebo obsahuje častice.

Len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Všetky ihly a injekčné striekačky majú byť zlikvidované v kontajneri určenom na likvidáciu ostrých predmetov.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko
Tel.: +800 6774 4357

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. augusta 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>Medzinárodný register syndrómu krátkeho čreva</p> <p>Neintervenčná štúdia (NIS) za účelom zhromažďovania ďalších údajov o bezpečnosti v záujme objasnenia potenciálneho a identifikovaného rizika, ako je uvedené v RMP na základe protokolu schváleného výborom CHMP.</p> <p>Priebežné údaje z NIS majú byť k dispozícii každý druhý rok.</p>	<p>Štyri priebežné správy budú poskytované do šiestich mesiacov po uzávierke údajov (t.j. Q4 2016, Q4 2018, Q4 2020 a Q4 2022).</p>
<p>Záverečná správa zo štúdie</p>	<p>Q3 2031</p>

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Revestive 1,25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
teduglutid
Pre deti a dospelých

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 1,25 mg teduglutidu. Po rekonštitúcii každá injekčná liekovka obsahuje 1,25 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, čo zodpovedá koncentrácii 2,5 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: L--histidín, manitol, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného.
Rozpúšťadlo: voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
28 injekčných liekoviek s práškom s obsahom 1,25 mg teduglutidu
28 naplnených injekčných striekačiek s obsahom 0,5 ml rozpúšťadla

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.
Roztok sa musí použiť okamžite po rekonštitúcii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/787/003 28 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revestive 1,25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR– DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Revestive 5 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
teduglutid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 5 mg teduglutidu. Po rekonštitúcii každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, čo zodpovedá koncentrácii 10 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: L-histidín, manitol, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného, hydroxid sodný (úprava pH), kyselina chlorovodíková (úprava pH).
Rozpúšťadlo: voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

1 injekčná liekovka s práškom s obsahom 5 mg teduglutidu

1 naplnená injekčná striekačka s obsahom 0,5 ml rozpúšťadla

28 injekčných liekoviek s práškom s obsahom 5 mg teduglutidu

28 naplnených injekčných striekačiek s obsahom 0,5 ml rozpúšťadla

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce pri teplote do 25 °C.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Roztok sa musí použiť okamžite po rekonštitúcii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/787/002 1 injekčná liekovka
EU/1/12/787/001 28 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revestive 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Revestive 1,25 mg prášok na injekčný roztok
teduglutid
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1,25 mg

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Revestive 5 mg prášok na injekčný roztok
teduglutid
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 mg

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

ROZPÚŠŤADLO V NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Revestive

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

0,5 ml

6. INÉ

Na rekonštitúciu

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Revestive 1,25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok teduglutid

Pre deti a dospelých

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia.
- Ak sa u dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa jeho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Revestive a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Revestive
3. Ako používať Revestive
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Revestive
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Revestive a na čo sa používa

Revestive obsahuje liečivo teduglutid. To zlepšuje vstrebávanie živín a tekutiny zo zvyšnej časti gastrointestinálneho traktu (čreva) vášho dieťaťa.

Revestive sa používa na liečbu detí a dospelých (vo veku 1 rok a viac) so syndrómom krátkeho čreva. Syndróm krátkeho čreva je ochorenie, ktoré vzniká pri neschopnosti vstrebávať živiny a tekutinu z potravy cez črevo. Často je spôsobené operčným odstránením celého tenkého čreva alebo jeho časti.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Revestive

Nepoužívajte Revestive

- ak je vaše dieťa alergické na teduglutid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo na stopové množstvá tetracyklínu.
- ak vaše dieťa má alebo existuje podozrenie, že vaše dieťa má nádorové ochorenie.
- ak vaše dieťa malo nádorové ochorenie v tráviacom trakte vrátane pečene, žlčníka, žľčovodov alebo pankreasu počas posledných piatich rokov.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začne vaše dieťa používať Revestive, obráťte sa na lekára:

- ak má vaše dieťa závažne zníženú funkciu pečene. Lekár to zväží pri predpisovaní tohto lieku.
- ak má vaše dieťa určité ochorenia srdca a ciev (ovplyvňujúce srdce a/alebo cievu) ako je vysoký tlak krvi (hypertenzia) alebo má slabé srdce (srdcová nedostatočnosť). Príznaky zahŕňajú náhle zvýšenie telesnej hmotnosti, opuchnuté členky a/alebo dýchavičnosť.
- ak má vaše dieťa iné závažné ochorenia, ktoré nie sú dobre kontrolované. Lekár to zväží pri predpisovaní tohto lieku.
- ak má vaše dieťa zníženú funkciu obličiek. Lekár možno bude musieť podať vášmu dieťaťu nižšiu dávku tohto lieku.

Pri začatí liečby a počas liečby Revestivom môže lekár upraviť množstvo intravenózných (podávaných cez žilu) tekutín alebo výživy, ktoré vaše dieťa dostane.

Lekárske kontroly pred liečbou a počas liečby Revestivom

Ak má vaše dieťa aspoň 12 rokov, pred začatím liečby týmto liekom bude musieť mať nedávno (t. j. nie staršiu ako 1 rok) vykonanú kolonoskopiu (vyšetrenie, pri ktorom je vidieť do vnútra hrubého čreva a konečníka) na kontrolu prítomnosti polypov (malé nezvyčajné výrastky) a ich odstránenie. Toto vyšetrenie sa bude tiež vykonávať, ak má vaše dieťa menej ako 12 rokov a má nevysvetliteľnú krv v stolici. Ak sú polypy nájdené pred liečbou Revestivom, váš lekár rozhodne, či by vaše dieťa malo tento liek používať. Revestive sa nesmie používať, ak je počas kolonoskopie zistené nádorové ochorenie. Lekár bude vykonávať ďalšie kolonoskopické vyšetrenia, pokiaľ bude vaše dieťa pokračovať v liečbe Revestivom.

Lekár bude venovať osobitnú pozornosť sledovaniu funkcie tenkého čreva a ďalej prejavom a príznakom upozorňujúcim na problémy so žlčníkom, žlčovými cestami a pankreasom.

Deti a dospievajúci

Deti vo veku do 1 roka

Tento liek sa nesmie používať u detí vo veku do 1 roka. Je to preto, že v tejto vekovej skupine nie sú s Revestivom žiadne skúsenosti.

Iné lieky a Revestive

Ak teraz vaše dieťa používa alebo v poslednom čase používalo, či práve bude používať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestry.

Revestive môže ovplyvniť iné liečivá vstrebávané z čreva a tým ich správny účinok. Lekár bude možno musieť zmeniť dávku iných liekov vášho dieťaťa.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak je vaše dieťa tehotné alebo dojčí, používanie Revestivu sa neodporúča.

Ak je vaše dieťa tehotné alebo dojčí, ak si myslíte, že je tehotné alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začne používať tento liek.

Vedenie vozidiel, jazda na bicykli a obsluha strojov

Tento liek môže u vášho dieťaťa vyvolať závrat. Ak sa u vášho dieťaťa objaví, nesmie viesť vozidlá, jazdiť na bicykli a obsluhovať stroje dovtedy, kým sa nebude cítiť lepšie.

Dôležité informácie o niektorých zložkách v Revestive

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku. To znamená, že obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Zvýšená opatrnosť je potrebná, ak je vaše dieťa alergické na tetracyklín (pozri časť „**Nepoužívajte Revestive**“).

3. Ako používať Revestive

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára vášho dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Dávka

Odporúčaná denná dávka pre vaše dieťa je 0,05 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Dávka bude podaná v mililitroch (ml) roztoku.

Lekár pre vaše dieťa zvolí správnu dávku v závislosti od jeho telesnej hmotnosti. Lekár vám povie, ako dávku podať. Ak si nie ste istý, opýtajte sa lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ako používať Revestive

Revestive sa podá injekčne pod kožu (subkutánne) raz za deň. Injekciu si je možné podať svojpomocne alebo ju podá iná osoba, napríklad lekár vášho dieťaťa, jeho zdravotná sestra alebo zdravotná sestra v domácnosti. Ak liek injekčne podávate vy alebo opatrovateľ, lekár alebo zdravotná sestra vás alebo opatrovateľa musí náležite zaškoliť. Podrobné pokyny na injekčné podanie nájdete na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Pri každom podaní Revestivu vášmu dieťaťu sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby sa uchoval záznam o použitých šaržiach.

Ak použijete viac Revestivu, ako máte

Ak injekčne podáte viac Revestivu, ako vám povedal lekár vášho dieťaťa, musíte kontaktovať lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Revestive

Ak zabudnete injekčne podať tento liek (alebo ho nemôžete injekčne podať v zvyčajnom čase), použite ho hneď, ako to bude možné v danom dni. Nikdy nepoužívajte viac ako jednu injekciu počas toho istého dňa. Nepodávajte injekčne dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Revestive

Podávajte tento liek vášmu dieťaťu tak dlho, na ako dlho vám ho predpísal lekár vášho dieťaťa. Neprestávajúce užívať liek bez toho, aby ste sa neporadili s lekárom, pretože náhle ukončenie môže spôsobiť u vášho dieťaťa zmeny v rovnováhe tekutín.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa objaví ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- kongestívne zlyhávanie srdca. Kontaktujte lekára, ak pociťuje vaše dieťa únavu, dýchavičnosť alebo opuch členkov alebo nôh.
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída). Kontaktujte lekára alebo pohotovostné oddelenie, ak pociťuje vaše dieťa silnú bolesť brucha a má horúčku.
- nepriechodnosť čriev (upchatie čreva). Kontaktujte lekára alebo pohotovostné oddelenie, ak pociťuje vaše dieťa silnú bolesť brucha, vracanie a má zápchu.
- znížený prietok žlče zo žlčníka a/alebo zápal žlčníka. Kontaktujte lekára alebo pohotovostné oddelenie, ak sa objaví zožltnutie pokožky a očných bielok, svrbenie, tmavý moč a svetlo sfarbená stolica, alebo bolesť v hornej pravej časti brucha alebo v strednej brušnej oblasti.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- mdloba. Ak sú srdcový tep a dýchanie normálne a vaše dieťa sa rýchlo preberie, informujte lekára. V iných prípadoch vyhľadajte pomoc čo najskôr, ako to bude možné.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcia dýchacej sústavy (akákoľvek infekcia dutín, hrdla, dýchacích ciest alebo pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka, nafúknutý žalúdok, nevoľnosť (nauzea), opuch stómie (umelý vývod na vylučovanie stolice), vracanie
- začervenanie, bolesť alebo opuch v mieste podania injekcie

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- chrípka (influenza), alebo chrípke podobné príznaky
- znížená chuť do jedla
- opuch rúk a/alebo nôh
- problémy so spánkom, úzkosť
- kašeľ, dýchavičnosť
- polypy (malé nezvyčajné výrastky) v hrubom čreve vášho dieťaťa
- vetry (plynatosť)
- zúženie alebo upchatie pankreatického kanálika vášho dieťaťa, ktoré môže spôsobiť zápal pankreasu
- zápal žlčníka.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- polypy (malé nezvyčajné výrastky) v tenkom čreve vášho dieťaťa.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- alergická reakcia (hypersenzitivita)
- zadržiavanie tekutín.
- polypy (malé nezvyčajné výrastky) v žalúdku vášho dieťaťa.

Použitie u detí a dospievajúcich

Všeobecne sú vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich podobné ako u dospelých. Nasledujúce vedľajšie účinky boli v klinickej štúdii pozorované častejšie u detí a dospievajúcich: únava (veľmi časté), bolestivé vyprázdňovanie čriev (veľmi časté) a pocit závratu alebo točenia hlavy (časté).

Nie sú žiadne skúsenosti u detí vo veku do 1 roka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Revestive

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, na injekčnej liekovke a na naplnenej injekčnej striekačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí roztok použiť okamžite po rekonštitúcii. Avšak chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 24 hodín pri 25 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je roztok zakalený alebo obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Všetky ihly a injekčné striekačky vyhadzujte do kontajnera na to určeného.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Revestive obsahuje

- Liečivo je teduglutid. Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 1,25 mg teduglutidu. Po rekonštitúcii každá injekčná liekovka obsahuje 1,25 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, čo zodpovedá koncentrácii 2,5 mg/ml. Ďalšie zložky sú L-histidín, manitol, natriumfosfát monohydrát, dinatriumfosfát heptahydrát.
- Rozpúšťadlo obsahuje vodu na injekciu.

Ako vyzerá Revestive a obsah balenia

Revestive je prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (1,25 mg teduglutidu v injekčnej liekovke, 0,5 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke).

Prášok je biely a rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

Revestive sa dodáva v baleniach s obsahom 28 injekčných liekoviek, s 28 naplnenými injekčnými striekačkami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

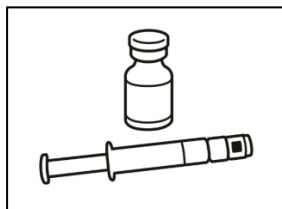
Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Pokyny na prípravu a injekčné podanie Revestivu

Dôležité informácie:

- Pred použitím Revestivu si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
- Revestive je na injekčné podanie pod kožu (subkutánnu injekciu).
- Revestive nepodávajúte injekčne do žily (intravenózne) ani do svalu (intramuskulárne).
- Revestive uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Revestive po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, injekčnej liekovke a naplnenej injekčnej striekačke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávať v mrazničke.
- Z mikrobiologického hľadiska sa musí roztok použiť okamžite po rekonštitúcii. Avšak chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 24 hodín pri 25 °C.
- Nepoužívajte Revestive, ak spozorujete, že roztok je zakalený alebo obsahuje častice.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.
- Všetky injekčné ihly a injekčné striekačky vyhodte do nádoby na ostré predmety.



Súčasť balenia:

- 28 injekčných liekoviek (s 1,25 mg teduglutidu vo forme prášku)
- 28 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom

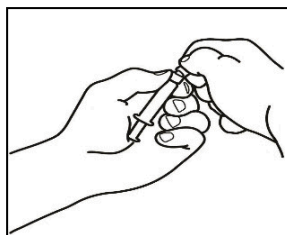
Potrebné pomôcky, ktoré ale nie sú súčasťou balenia:

- Injekčné ihly na rekonštitúciu (veľkosť 22G, dĺžka 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5-ml alebo 1-ml injekčné striekačky (s ciachovaním po 0,02 ml alebo menším). **Pre deti sa môže použiť 0,5 ml (alebo menšia) injekčná striekačka**
- tenké injekčné ihly na subkutánnu injekciu (napr. veľkosť 26G, dĺžka 5/8" (0,45 x 16 mm) alebo podľa potreby pre deti tenšie ihly)
- Obrúsky napustené alkoholom
- Tampóny napustené alkoholom
- Nádoba odolná proti prepichnutiu na bezpečnú likvidáciu použitých injekčných striekačiek a ihliel

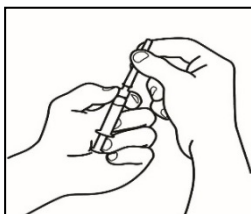
POZNÁMKA: Predtým ako začnete, uistite sa, že máte čistú pracovnú plochu a že vaše ruky sú pred pokračovaním umyté.

1. Zložte naplnenú injekčnú striekačku

Hneď ako máte všetky pomôcky pripravené, je potrebné, aby ste zložili naplnenú injekčnú striekačku. Nasledovný postup uvádza, ako to urobiť.



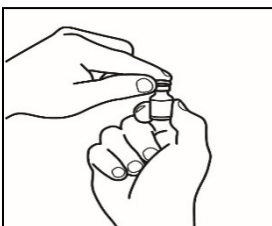
1.1 Zoberte naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom a odklopte vrchnú časť bieleho plastového uzáveru na naplnenej injekčnej striekačke, čím ju pripravíte na nasadenie injekčnej ihly na rekonštitúciu.



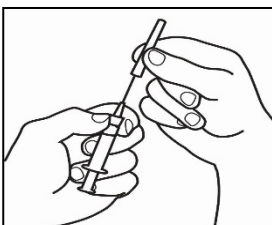
1.2 Na zloženú naplnenú injekčnú striekačku nasadíte injekčnú ihlu na rekonštitúciu (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) jej naskrutkovaním v smere hodinových ručičiek.

2. Rozpustíte prášok

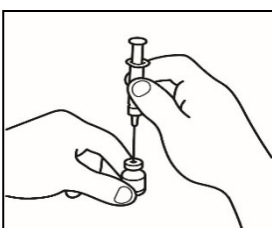
Teraz máte všetko pripravené na rozpustenie prášku v rozpúšťadle.



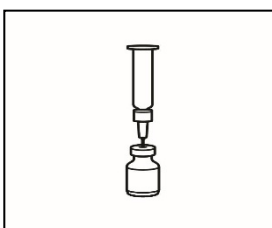
2.1 Z injekčnej liekovky s obsahom prášku odstráňte modré odlamovacie viečko, utrite jeho hornú časť tampónom napusteným alkoholom a nechajte uschnúť. Nedotýkajte sa hornej časti injekčnej liekovky.



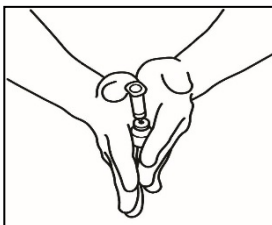
2.2 Na zloženej naplnenej injekčnej striekačke s rozpúšťadlom odstráňte kryt na injekčnej ihle bez dotýkania sa hrotu ihly.



2.3 Vezmite injekčnú liekovku s práškom, v strede gumového uzáveru ju prepichnete injekčnou ihlou na rekonštitúciu nasadenou na zloženej naplnenej injekčnej striekačke a jemne zatlačte piest na doraz, aby ste preniesli všetko rozpúšťadlo do injekčnej liekovky.

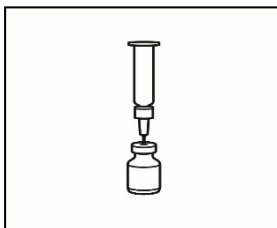


2.4 Nechajte injekčnú ihlu na rekonštitúciu a prázdnu injekčnú striekačku v injekčnej liekovke. Nechajte injekčnú liekovku postáť približne 30 sekúnd.



2.5 Jemne povaľkajte injekčnú liekovku medzi vašimi dlanami počas približne 15 sekúnd. Potom opatrne jedenkrát otočte injekčnú liekovku hore dnom, pričom injekčná ihla na rekonštitúciu a prázdna injekčná striekačka musia ostať v injekčnej liekovke.

POZNÁMKA: Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Pretrepávanie injekčnej liekovky môže vytvoriť penu, ktorá komplikuje vytiahnutie rozpúšťadla z injekčnej liekovky.



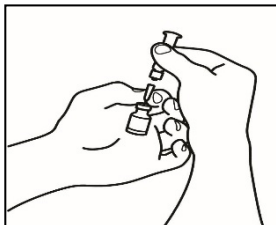
2.6 Nechajte injekčnú liekovku postáť približne dve minúty.

2.7 Skontrolujte injekčnú liekovku kvôli možnému nerozpustenému prášku. Ak nejaký prášok zostal nerozpustený, zopakujte kroky 2.5 a 2.6. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Ak je ešte stále prítomný nejaký nerozpustený prášok, injekčnú liekovku zlikvidujte a opäť začnite s prípravou od začiatku s novou injekčnou liekovkou.

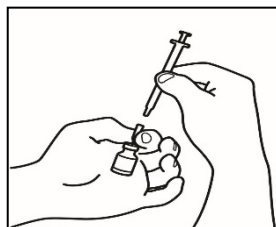
POZNÁMKA: Konečný roztok musí byť číry. Ak je roztok zakalený alebo obsahuje častice, nepodávajte ho injekčne.

POZNÁMKA: Po príprave sa musí roztok použiť okamžite. Roztok sa musí uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a maximálny čas uchovávania je dvadsaťštyri hodín.

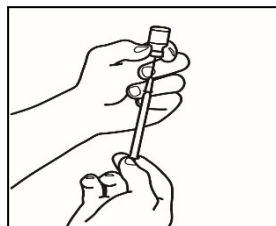
3. Pripravte si injekčnú striekačku



3.1 Vytiahnite injekčnú striekačku na rekonštitúciu z injekčnej ihly na rekonštitúciu, ktorá je stále v injekčnej liekovke, a injekčnú striekačku na rekonštitúciu vyhodte.

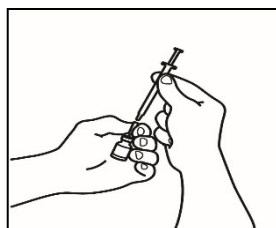


3.2 Vezmite injekčnú striekačku a nasadte ju na injekčnú ihlu na rekonštitúciu, ktorá je stále v injekčnej liekovke.

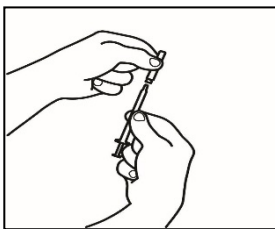


3.3 Injekčnú liekovku otočte hore dnom, posuňte hrot injekčnej ihly na rekonštitúciu do blízkosti uzáveru. Jemným spätným ťahom piestu preneste celé množstvo lieku do injekčnej striekačky.

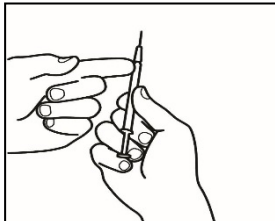
POZNÁMKA: Ak vám lekár povedal, že vaše dieťa potrebuje dve injekčné liekovky, pripravte druhú naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom a druhú injekčnú liekovku s práškom tak, ako je to uvedené pri hlavných krokoch 1 a 2. Roztok z druhej injekčnej liekovky s rozpusteným liekom Revestive natiahnite do tej istej injekčnej striekačky zopakovaním kroku 3.



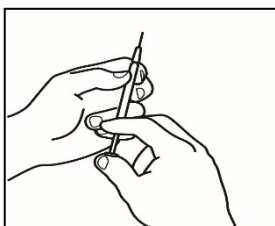
3.4 Vytiahnite injekčnú striekačku z injekčnej ihly na rekonštitúciu, pričom ihlu ponechajte v injekčnej liekovke. Vyhodte injekčnú liekovku a injekčnú ihlu na rekonštitúciu do nádoby na ostré predmety.



3.5 Vezmite injekčnú ihlu, ale nesnímajte plastový kryt ihly. Nasadíte injekčnú ihlu na injekčnú striekačku obsahujúcu liek.

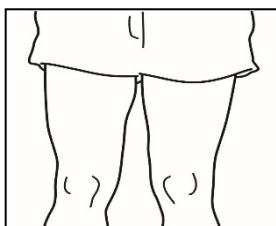
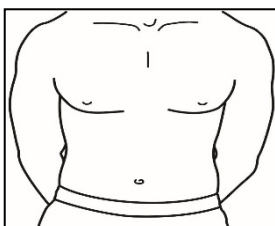


3.6 Skontrolujte vzduchové bubliny. Ak sú prítomné vzduchové bubliny, jemne poklepte po injekčnej striekačke pokiaľ neprejdú do hornej časti. Potom jemne zatlačte na piest, aby ste odstránili vzduch.



3.7 Dávku pre vaše dieťa v ml vypočítal jeho lekár. Odstráňte akékoľvek nadbytočné množstvo z injekčnej striekačky s krytom stále nasadeným na injekčnej ihle, pokiaľ nedosiahnete vašu dávku.

4. Injekčne podajte roztok

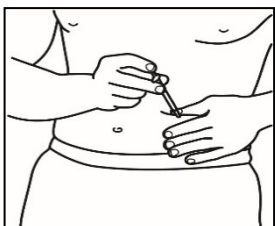


4.1 Nájdite miesto na bruchu vášho dieťaťa, alebo ak má bolesti alebo stvrdnuté tkanivo, tak na jeho stehne, do ktorého je pre vás jednoduché podať injekciu (pozri obrázok).

POZNÁMKA: Nepoužívajte každý deň rovnaké miesto pre každú injekciu – miesta striedajte (používajte hornú, dolnú a ľavú a pravú časť brucha vášho dieťaťa), aby ste predišli nepríjemnému pocitu. Vyhnite sa miestam, ktoré sú postihnuté zápalom, sú opuchnuté, zjazvené alebo sa na nich nachádza znamienko, materské znamienko alebo iná rana.



4.2 Zvolené miesto na injekciu na pokožke vášho dieťaťa očistíte tampónom napusteným alkoholom pomocou krúživého pohybu smerom od stredu von. Nechajte miesto vyschnúť na vzduchu.



4.3 Z injekčnej ihly na pripravenej injekčnej striekačke odstráňte plastový kryt. Jednou rukou jemne uchopíte očistenú kožu v mieste podania injekcie. Druhou rukou pridržiťte injekčnú striekačku akoby ste držali ceruzku. Natočte zápästie a rýchle vpichnete injekčnú ihlu pod 45° uhlom.

4.4 Mierne potiahnite piest naspäť. Ak v injekčnej striekačke zbadáte akúkoľvek krv, vytiahnite injekčnú ihlu a nahraďte ihlu na injekčnej striekačke čistou injekčnou ihlu rovnakej veľkosti. Stále môžete použiť liek, ktorý je už v injekčnej striekačke. Pokúste sa pichnúť ju do iného miesta na očistenej ploche kože.

4.5 Liek podávajte pomalým rovnomerným zatláčaním na piest, až kým ho celý nepodáte a injekčná striekačka je prázdna.

4.6 Vytiahnite injekčnú ihlu z kože a injekčnú ihlu spolu so striekačkou vyhodte do nádoby na ostré predmety. Môže sa objaviť drobné krvácanie. Ak je to potrebné, jemne zatlačte na miesto podania injekcie tampónom napusteným alkoholom alebo gázou s rozmerom 2 x 2 cm dovtedy, kým sa krvácanie nezastaví.

4.7 Všetky injekčné ihly a injekčné striekačky zahodte do koša na ostré predmety alebo do koša s hrubou stenou (napríklad fľaša od saponátu s viečkom). Tento kôš musí byť odolný voči prepichnutiu (na vrchu a po stranách). Ak potrebujete kôš na ostré predmety, kontaktujte lekára vášho dieťaťa.

Písomná informácia pre používateľa

Revestive 5 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok teduglutid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Revestive a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Revestive
3. Ako používať Revestive
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Revestive
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Revestive a na čo sa používa

Revestive obsahuje liečivo teduglutid. To zlepšuje vstrebávanie živín a tekutiny zo zvyšnej časti vášho gastrointestinálneho traktu (čreva).

Revestive sa používa na liečbu dospelých, detí a dospievajúcich (vo veku 1 rok a viac) so syndrómom krátkeho čreva. Syndróm krátkeho čreva je ochorenie, ktoré vzniká pri neschopnosti vstrebávať živiny a tekutinu z potravy cez črevo. Často je spôsobené operačným odstránením celého tenkého čreva alebo jeho časti.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Revestive

Nepoužívajte Revestive

- ak ste alergický na teduglutid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo na stopové množstvá tetracyklínu.
- ak máte alebo existuje podozrenie, že máte nádorové ochorenie.
- ak ste mali nádorové ochorenie v tráviacom trakte vrátane pečene, žlčníka, žľožodov alebo pankreasu počas posledných piatich rokov.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Revestive, obráťte sa na lekára:

- ak máte závažne zníženú funkciu pečene. Váš lekár to zväží pri predpisovaní tohto lieku.
- ak máte určité ochorenia srdca a ciev (ovplyvňujúce srdce a/alebo cievy) ako je vysoký tlak krvi (hypertenzia) alebo máte slabé srdce (srdcová nedostatočnosť). Príznaky zahŕňajú náhle zvýšenie telesnej hmotnosti, opuchnuté členky a/alebo dýchavičnosť.

- ak máte iné závažné ochorenia, ktoré nie sú dobre kontrolované. Váš lekár to zväží pri predpisovaní tohto lieku.
- ak máte zníženú funkciu obličiek. Váš lekár vám možno bude musieť podať nižšiu dávku tohto lieku.

Pri začatí liečby a počas liečby Revestivom môže lekár upraviť množstvo intravenózných (podávaných do žily) tekutín alebo výživy, ktoré dostanete.

Lekárske kontroly pred liečbou a počas liečby Revestivom

Predtým ako začnete liečbu týmto liekom, váš lekár bude potrebovať vykonať kolonoskopiu (vyšetrenie umožňujúce pozrieť dovnútra vášho čreva a konečníka), aby zistil prítomnosť polypov (malé nezvyčajné výrastky) a odstránil ich. Odporúča sa, aby lekár vykonával tieto vyšetrenia raz ročne počas prvých 2 rokoch po začatí liečby a potom minimálne v päťročných intervaloch. Ak sa nájdú polypy, či už pred liečbou alebo počas vašej liečby Revestivom, váš lekár sa rozhodne, či máte pokračovať v používaní tohto lieku. Revestive sa nesmie používať, ak vám počas kolonoskopie zistia nádorové ochorenie.

Váš lekár bude venovať osobitnú pozornosť sledovaniu funkcie tenkého čreva a ďalej prejavom a príznakom upozorňujúcim na problémy s vašim žlčníkom, žľčovými cestami a pankreasom.

Deti a dospelí

Lekárske kontroly pred liečbou a počas liečby Revestivom

Ak máte aspoň 12 rokov, pred začatím liečby týmto liekom budete musieť mať nedávno (t. j. nie staršiu ako 1 rok) vykonanú kolonoskopiu (vyšetrenie, pri ktorom je vidieť do vnútra vášho hrubého čreva a konečníka) na kontrolu prítomnosti polypov (malé nezvyčajné výrastky) a ich odstránenie. Toto vyšetrenie sa bude tiež vykonávať, ak máte menej ako 12 rokov a máte nevysvetliteľnú krv v stolici. Ak sú polypy nájdené pred liečbou Revestivom, váš lekár rozhodne, či by ste mali tento liek používať. Revestive sa nesmie používať, ak je počas kolonoskopie zistené nádorové ochorenie. Váš lekár bude vykonávať ďalšie kolonoskopické vyšetrenia pokiaľ budete pokračovať v liečbe Revestivom.

Deti vo veku do 1 roka

Tento liek sa nesmie používať u detí vo veku do 1 roka. Je to preto, že v tejto vekovej skupine nie sú s Revestivom žiadne skúsenosti.

Iné lieky a Revestive

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře.

Revestive môže ovplyvniť iné liečivá vstrebávané z čreva a tým ich správny účinok. Váš lekár bude možno musieť zmeniť vašu dávku iných liekov.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, používanie Revestivu sa neodporúča.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže u vás vyvolať závrat. Ak sa u vás objaví, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje dovtedy, kým sa necítite lepšie.

Dôležité informácie o niektorých zložkách v Revestive

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku. To znamená, že obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Zvýšená opatnosť je potrebná, ak ste alergický na tetracyklín (pozri časť „**Nepoužívajte Revestive**“).

3. Ako používať Revestive

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Dávka

Odporúčaná denná dávka je 0,05 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Dávka bude podaná v mililitroch (ml) roztoku.

Váš lekár pre vás zvolí správnu dávku v závislosti od vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie, akú dávku si máte podať. Ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Použitie u detí a dospelých

Revestive sa môže používať u detí a dospelých (vo veku 1 rok a viac). Použite tento liek presne podľa pokynov lekára.

Ako použiť Revestive

Revestive sa podá injekčne pod kožu (subkutánne) raz za deň. Injekciu si je možné podať svojpomocne alebo ju podá iná osoba, napríklad váš lekár, jeho zdravotná sestra alebo vaša zdravotná sestra v domácnosti. Ak si liek injekčne podávate vy alebo váš opatrovateľ, váš lekár alebo zdravotná sestra vás alebo vášho opatrovateľa musí náležite zaškoliť. Podrobné pokyny na injekčné podanie nájdete na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Pri každom podaní Revestivu vám alebo vášmu dieťaťu sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby sa uchoval záznam o použitých šaržach.

Ak použijete viac Revestivu, ako máte

Ak injekčne podáte viac Revestivu, ako vám povedal váš lekár, musíte kontaktovať svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Revestive

Ak zabudnete injekčne podať tento liek (alebo ho nemôžete injekčne podať vo vašom zvyčajnom čase), použite ho hneď, ako to bude možné v danom dni. Nikdy nepoužívajte viac ako jednu injekciu počas toho istého dňa. Nepodávajte injekčne dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Revestive

Užívajte tento liek tak dlho, na ako dlho vám ho predpísal váš lekár. Neprestávajúce užívať liek bez toho, aby ste sa neporadili so svojím lekárom, pretože náhle ukončenie môže spôsobiť zmeny v rovnováhe vašich tekutín.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Ak sa objaví ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- kongestívne zlyhávanie srdca. Kontaktujte svojho lekára, ak pociťujete únavu, dýchavičnosť alebo opuch členkov alebo nôh.
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída). Kontaktujte svojho lekára alebo pohotovostné oddelenie, ak pociťujete silnú bolesť brucha a máte horúčku.
- nepriechodnosť čriev (upchatie čreva). Kontaktujte svojho lekára alebo pohotovostné oddelenie, ak pociťujete silnú bolesť brucha, vracanie a máte zápchu.
- znížený prietok žlče zo žlčníka a/alebo zápal žlčníka. Kontaktujte svojho lekára alebo pohotovostné oddelenie, ak sa objaví zožltnutie pokožky a očných bielok, svrbenie, tmavý moč a svetlo sfarbená stolica, alebo bolesť v hornej pravej časti brucha alebo v strednej brušnej oblasti.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- mdloba. Ak sú srdcový tep a dýchanie normálne a rýchlo sa preberiete, povedzte to svojmu lekárovi. V iných prípadoch vyhľadajte pomoc najskôr, ako to bude možné.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcia dýchacej sústavy (akákoľvek infekcia dutín, hrdla, dýchacích ciest alebo pľúc)
- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka, nafúknutý žalúdok, nevoľnosť (nauzea), opuch stómie (umelý vývod na vylučovanie stolice), vracanie
- začervenanie, bolesť alebo opuch v mieste podania injekcie

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- chrípka (influenza), alebo chrípke podobné príznaky
- znížená chuť do jedla
- opuch rúk a/alebo nôh
- problémy so spánkom, úzkosť
- kašeľ, dýchavičnosť
- polypy (malé nezvyčajné výrastky) v hrubom čreve
- vetry (plynatosť)
- zúženie alebo upchatie pankreatického kanálika, ktoré môže spôsobiť zápal pankreasu
- zápal žlčníka.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- polypy (malé nezvyčajné výrastky) v tenkom čreve.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- alergická reakcia (hypersenzitivita)
- zadržiavanie tekutín.
- polypy (malé nezvyčajné výrastky) v žalúdku

Použitie u detí a dospelých

Všeobecne sú vedľajšie účinky u detí a dospelých podobné ako u dospelých. Nasledujúce vedľajšie účinky boli v klinickej štúdii pozorované častejšie u detí a dospelých: únava (veľmi časté), bolestivé vyprázdňovanie čriev (veľmi časté) a pocit závratu alebo točenia hlavy (časté).

Nie sú žiadne skúsenosti u detí vo veku do 1 roka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Revestive

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, na injekčnej liekovke a na naplnenej injekčnej striekačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Neuchovávajte v mrazničke.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí roztok použiť okamžite po rekonštitúcii. Avšak chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 3 hodín pri 25 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je roztok zakalený alebo obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Všetky ihly a injekčné striekačky vyhadzujte do kontajnera určeného na ostré predmety.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Revestive obsahuje

- Liečivo je teduglutid. Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 5 mg teduglutidu. Po rekonštitúcii každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, čo zodpovedá koncentrácii 10 mg/ml. Ďalšie zložky sú L-histidín, manitol, natriumfosfát monohydrát, dinatriumfosfát heptahydrát, hydroxid sodný (na úpravu pH), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).
- Rozpúšťadlo obsahuje vodu na injekciu.

Ako vyzerá Revestive a obsah balenia

Revestive je prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (5 mg teduglutidu v injekčnej liekovke, 0,5 ml rozpúšťadla v naplnenej injekčnej striekačke).

Prášok je biely a rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

Revestive sa dodáva v baleniach s obsahom 1 injekčnej liekovky s práškom, s 1 naplnenou injekčnou striekačkou alebo 28 injekčných liekoviek s práškom, s 28 naplnenými injekčnými striekačkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

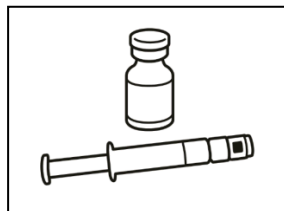
Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Pokyny na prípravu a injekčné podanie Revestivu

Dôležité informácie:

- Pred použitím Revestivu si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
- Revestive je na injekčné podanie pod kožu (subkutánna injekcia).
- Revestive nepodávajte injekčne do žily (intravenózne) ani do svalu (intramuskulárne).
- Revestive uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Revestive po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, injekčnej liekovke a naplnenej injekčnej striekačke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Z mikrobiologického hľadiska sa musí roztok použiť okamžite po rekonštitúcii. Avšak chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 3 hodín pri 25 °C.
- Nepoužívajte Revestive, ak spozorujete, že roztok je zakalený alebo obsahuje častice.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.
- Všetky injekčné ihly a injekčné striekačky vyhodte do nádoby na ostré predmety.



Súčasti balenia:

- 1 alebo 28 injekčných liekoviek (s 5 mg teduglutidu vo forme prášku)
- 1 alebo 28 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom

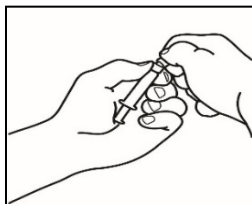
Potrebné pomôcky, ktoré ale nie sú súčasťou balenia:

- Injekčné ihly na rekonštitúciu (veľkosť 22G, dĺžka 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5-ml alebo 1-ml injekčné striekačky (s ciachovaním po 0,02 ml alebo menším). **Pre deti sa môže použiť 0,5 ml (alebo menšia) injekčná striekačka**
- tenké injekčné ihly na subkutánnu injekciu (napr. veľkosť 26G, dĺžka 5/8" (0,45 x 16 mm) alebo podľa potreby pre deti tenšie ihly)
- Obrúsky napustené alkoholom
- Tampóny napustené alkoholom
- Nádoba odolná proti prepichnutiu na bezpečnú likvidáciu použitých injekčných striekačiek a ihliel

POZNÁMKA: Predtým ako začnete, uistite sa, že máte čistú pracovnú plochu a že vaše ruky sú pred pokračovaním umyté.

1. Zložte naplnenú injekčnú striekačku

Hneď ako máte všetky pomôcky pripravené, je potrebné, aby ste zložili naplnenú injekčnú striekačku. Nasledovný postup uvádza, ako to urobiť.

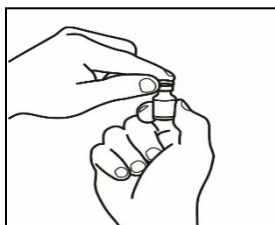


1.1 Zoberte naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom a odklopte vrchnú časť bieleho plastového uzáveru na naplnenej injekčnej striekačke, čím ju pripravíte na nasadenie injekčnej ihly na rekonštitúciu.

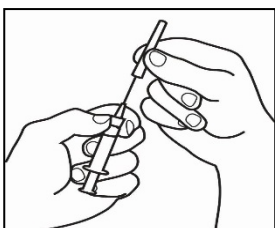
1.2 Na zloženú naplnenú injekčnú striekačku nasadíte injekčnú ihlu na rekonštitúciu (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) jej naskrutkovaním v smere hodinových ručičiek.

2. Rozpustíte prášok

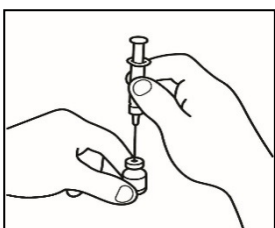
Teraz máte všetko pripravené na rozpustenie prášku v rozpúšťadle.



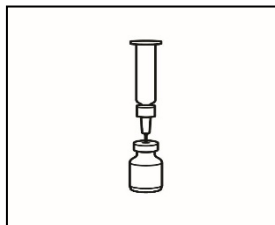
2.1 Z injekčnej liekovky s obsahom prášku odstráňte zelené odlamovacie viečko, utrite jeho hornú časť tampónom napusteným alkoholom a nechajte uschnúť. Nedotýkajte sa hornej časti injekčnej liekovky.



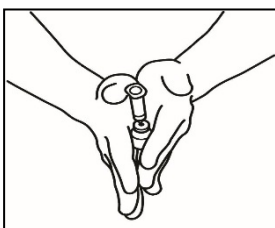
2.2 Na zloženej naplnenej injekčnej striekačke s rozpúšťadlom odstráňte kryt na injekčnej ihle bez dotýkania sa hrotu ihly.



2.3 Vezmite injekčnú liekovku s práškom, v strede gumového uzáveru ju prepichnete injekčnou ihlou na rekonštitúciu nasadenou na zloženej naplnenej injekčnej striekačke a jemne zatlačte piest na doraz, aby ste preniesli všetko rozpúšťadlo do injekčnej liekovky.

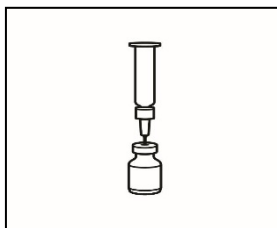


2.4 Nechajte injekčnú ihlu na rekonštitúciu a prázdnu injekčnú striekačku v injekčnej liekovke. Nechajte injekčnú liekovku postáť približne 30 sekúnd.



2.5 Jemne povyal'kajte injekčnú liekovku medzi vašimi dlaňami počas približne 15 sekúnd. Potom opatrne jedenkrát otočte injekčnú liekovku hore dnom, pričom injekčná ihla na rekonštitúciu a prázdna injekčná striekačka musia ostať v injekčnej liekovke.

POZNÁMKA: Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Pretrepávanie injekčnej liekovky môže vytvoriť penu, ktorá komplikuje vytiahnutie rozpúšťadla z injekčnej liekovky.



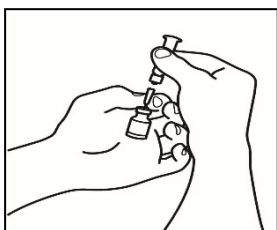
2.6 Nechajte injekčnú liekovku postáť približne dve minúty.

2.7 Skontrolujte injekčnú liekovku kvôli akémukoľvek nerozpustenému prášku. Ak nejaký prášok zostal nerozpustený, zopakujte kroky 2.5 a 2.6. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Ak je ešte stále prítomný nejaký nerozpustený prášok, injekčnú liekovku zlikvidujte a opäť začnite s prípravou od začiatku s novou injekčnou liekovkou.

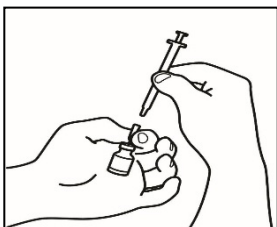
POZNÁMKA: Konečný roztok musí byť číry. Ak je roztok zakalený alebo obsahuje častice, nepodávajte ho injekčne.

POZNÁMKA: Po príprave sa musí roztok použiť okamžite. Roztok sa musí uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a maximálny čas uchovávania je tri hodiny.

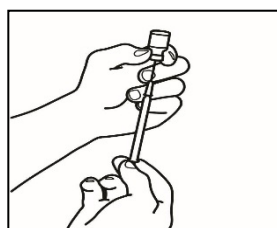
3. Pripravte si injekčnú striekačku



3.1 Vytiahnite injekčnú striekačku na rekonštitúciu z injekčnej ihly na rekonštitúciu, ktorá je stále v injekčnej liekovke, a injekčnú striekačku na rekonštitúciu vyhodíte.

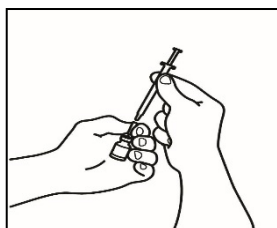


3.2 Vezmite injekčnú striekačku a nasadte ju na injekčnú ihlu na rekonštitúciu, ktorá je stále v injekčnej liekovke.

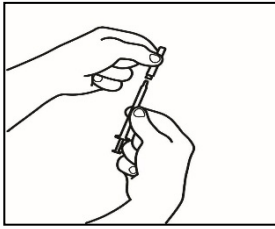


3.3 Injekčnú liekovku otočte hore dnom, posuňte hrot injekčnej ihly na rekonštitúciu do blízkosti uzáveru. Jemným spätným ťahom piestu preneste celé množstvo lieku do injekčnej striekačky.

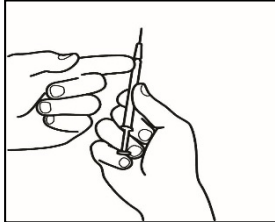
POZNÁMKA: Ak vám váš lekár povedal, že potrebujete dve injekčné liekovky, pripravte druhú naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom a druhú injekčnú liekovku s práškom tak, ako je to uvedené pri hlavných krokoch 1 a 2. Roztok z druhej injekčnej liekovky s rozpusteným liekom Revestive natiahnite do tej istej injekčnej striekačky zopakovaním kroku 3.



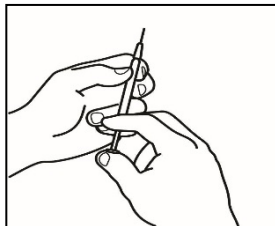
3.4 Vytiahnite injekčnú striekačku z injekčnej ihly na rekonštitúciu, pričom ihlu ponechajte v injekčnej liekovke. Vyhodte injekčnú liekovku a injekčnú ihlu na rekonštitúciu do nádoby na ostré predmety.



3.5 Vezmite injekčnú ihlu, ale nesnímajte plastový kryt ihly. Nasadíte injekčnú ihlu na injekčnú striekačku obsahujúcu liek.

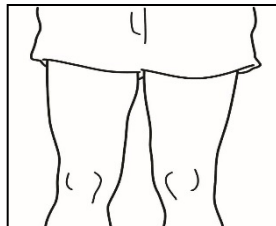
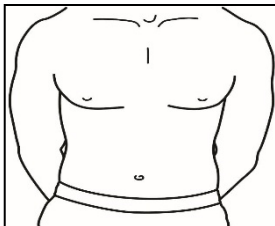


3.6 Skontrolujte vzduchové bubliny. Ak sú prítomné vzduchové bubliny, jemne poklepte po injekčnej striekačke pokiaľ neprejdú do hornej časti. Potom jemne zatlačte na piest, aby ste odstránili vzduch.



3.7 Vašu dávku v ml vypočítal váš lekár. Odstráňte akékoľvek nadbytočné množstvo z injekčnej striekačky s krytom stále nasadeným na injekčnej ihle, pokiaľ nedosiahnete vašu dávku.

4. Injekčne podajte roztok

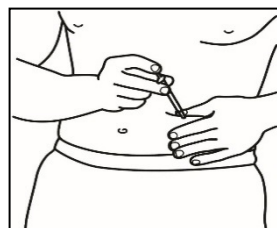


4.1 Nájdite miesto na vašom bruchu, alebo ak máte bolesti alebo stvrdnuté tkanivo, tak na vašom stehne, do ktorého je pre vás jednoduché podať injekciu (pozri obrázok).

POZNÁMKA: Nepoužívajte každý deň rovnaké miesto pre každú injekciu – miesta striedajte (používajte hornú, dolnú a ľavú a pravú časť brucha), aby ste predišli nepríjemnému pocitu. Vyhnite sa miestam, ktoré sú postihnuté zápalom, sú opuchnuté, zjazvené alebo sa na nich nachádza znamienko, materské znamienko alebo iná rana.



4.2 Zvolené miesto na injekciu na pokožke očistite tampónom napusteným alkoholom pomocou krúživého pohybu smerom od stredu von. Nechajte miesto vyschnúť na vzduchu.



4.3 Z injekčnej ihly na pripravenej injekčnej striekačke odstráňte plastový kryt. Jednou rukou jemne uchopíte očistenú kožu v mieste podania injekcie. Druhou rukou pridržiť injekčnú striekačku akoby ste držali ceruzku. Natočte zápästie a rýchle vpichnete injekčnú ihlu pod 45° uhlom.

4.4 Mierne potiahnite piest naspäť. Ak v injekčnej striekačke zbadáte akúkoľvek krv, vytiahnite injekčnú ihlu a nahradte ihlu na injekčnej striekačke čistou injekčnou ihlu rovnakej veľkosti. Stále môžete použiť liek, ktorý je už v injekčnej striekačke. Pokúste sa pichnúť ju do iného miesta na očistenej ploche kože.

4.5 Liek podávajte pomalým rovnomerným zatláčaním na piest, až kým ho celý nepodáte a injekčná striekačka je prázdna.

4.6 Vytiahnite injekčnú ihlu z kože a injekčnú ihlu spolu so striekačkou vyhoďte do nádoby na ostré predmety. Môže sa objaviť drobné krvácanie. Ak je to potrebné, jemne zatlačte na miesto podania injekcie tampónom napusteným alkoholom alebo gázou s rozmerom 2 x 2 cm dovtedy, kým sa krvácanie nezastaví.

4.7 Všetky injekčné ihly a injekčné striekačky zahodte do koša na ostré predmety alebo do koša s hrubou stenou (napríklad fľaša od saponátu s viečkom). Tento kôš musí byť odolný voči prepichnutiu (na vrchu a po stranách). Ak potrebujete kôš na ostré predmety, kontaktujte svojho lekára.