

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revestive 1,25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с прах съдържа 1,25 mg тедуглутид (teduglutide)*.
След реконституиране всеки флакон съдържа 1,25 mg тедуглутид в 0,5 ml разтвор, което съответства на концентрация от 2,5 mg/ml.

*Аналог на глюкагон-подобния пептид-2 (GLP-2), произведен в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор
Прахът е бял, а разтворителят е прозрачен и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Revestive е показан за лечение на пациенти на възраст 1 и повече години със синдром на късото черво (СКЧ). Пациентите трябва да бъдат в стабилно състояние след период на адаптация на червата след операцията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на СКЧ.

Лечението не трябва да се започва лечение до момента, в който има основания да се приеме, че пациентът е стабилен след период на чревна адаптация. Преди започването на лечението трябва да се извърши оптимизация и стабилизиране на поддържането с интравенозни течности и хранителни вещества.

Клиничната оценка на лекаря трябва да отчита индивидуалните цели на лечението и предпочитанията на пациента. Ако не се постигне общо подобрене на състоянието на пациента, лечението трябва да се спре. Ефикасността и безопасността трябва да се следят постоянно и стриктно при всички пациенти, съгласно клиничните указания за лечение.

Дозировка

Педиатрична популация (≥ 1 година)

Лечението трябва да започне под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на СКЧ в педиатрията.

Препоръчителната доза Revestive при деца и юноши (на възраст от 1 до 17 години) е 0,05 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Обемът за инжектиране според телесното тегло, когато се използва флаконът с 1,25 mg активно вещество в дозова единица, е даден в Таблица 1 по-долу. За педиатрични пациенти с телесно тегло >20 kg трябва да се използва флакона с 5 mg активно вещество в дозова единица.

При пропускане на доза тя трябва да се инжектира колкото е възможно по-скоро същия ден. Препоръчва се период на лечение 6 месеца, след което трябва да се прецени ефектът от лечението. При деца на възраст под две години лечението трябва да се оцени след 12 седмици. Липсват данни за педиатрични пациенти след 6 месеца (вж. точка 5.1).

Таблица 1

Телесно тегло	1,25 mg активно вещество в дозова единица Обем за инжектиране
5-6 kg	0,10ml
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	Използвайте флакона с 5 mg активно вещество в дозова единица

Наличните понастоящем данни при деца на възраст под 1 година са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при педиатрични пациенти с леко бъбречно увреждане. При педиатрични пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 50 ml/min), както и при терминална бъбречна недостатъчност, дневната доза трябва се намали с 50% (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при педиатрични пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане на базата на проучване, проведено при възрастни лица със степен В по Child-Pugh. Revestive не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Реконституираният разтвор трябва да се прилага чрез подкожна инжекция веднъж дневно на редуващи се места в 1 от 4-те квадранта на корема. Ако инжектирането в корема е затруднено поради болка, цикатрикси или индурация на тъканта, за целта може да се използва и бедрото. Revestive не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или остатъчни следи от тетрациклин.

Активно злокачествено заболяване или съмнение за такова.

Пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания в стомашно-чревния тракт, включително на хепатобилиарната система и панкреаса, в рамките на последните пет години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Строго се препоръчва всеки път, когато Revestive се прилага на пациент, да се записват името и номера на партидата на продукта, за да се поддържа връзка между пациента и партидата на продукта.

Възрастни

Колоректални полипи

Колоноскопия с отстраняване на полипите трябва да се извърши при започване на лечение с Revestive. През 2-годишния период на лечение с Revestive се препоръчва проследяваща колоноскопия (или алтернативен вид образно изследване) веднъж в годината. Последващи колоноскопии се препоръчват най-малко веднъж на пет години. Индивидуална оценка за необходимостта от по-често наблюдение трябва да се направи на базата на характеристиките на пациента (напр. възраст, основно заболяване). Вижте също точка 5.1. При откриване на полип се препоръчва придържане към актуалните указания за проследяване на полипи. В случай на злокачествено заболяване терапията с Revestive трябва да се преустанови (вж. точка 4.3).

Гастроинтестинални неоплазми, включително в хепатобилиарния тракт

В проучването за канцерогенност при плъхове са открити доброкачествени тумори в тънките черва и екстрахепаталните жлъчни пътища. Тези наблюдения не са потвърдени в клинични проучвания с продължителност над една година. При откриване на неоплазми те трябва да бъдат отстранени. В случай на злокачествено заболяване лечението с Revestive трябва да се преустанови (вж. точки 4.3 и 5.3).

Жлъчен мехур и жлъчни пътища

В клинични проучвания са съобщавани случаи на холецистит, холангит и холелитиаза. При наличие на симптоми, свързани с жлъчния мехур или жлъчните пътища, трябва да се преоцени необходимостта от продължаване на лечението с Revestive.

Заболявания на панкреаса

Нежелани събития от страна на панкреаса като хроничен и остър панкреатит, стеноза на панкреатичните канали, инфекция на панкреаса и повишени нива на амилаза и липаза в кръвта са съобщавани в клинични проучвания. При наличие на нежелани събития от страна на панкреаса трябва да се преоцени необходимостта от продължаване на лечението с Revestive.

Мониторинг на тънките черва, жлъчния мехур, жлъчните пътища и панкреаса

Пациентите със СКЧ трябва да бъдат поставени под стриктно наблюдение в съответствие с клиничните указания за лечение. Това обикновено включва и мониторинг на функцията на тънките черва, жлъчния мехур, жлъчните пътища и панкреаса за признаци и симптоми, а при съответни показания – допълнителни лабораторни изследвания и подходящи образни техники.

Чревна обструкция

Случаи на чревна обструкция са съобщавани в клинични проучвания. При повтарящи се чревни обструкции трябва да се преоцени необходимостта от продължаване на лечението с Revestive.

Претоварване с течности и електролитен баланс

За избягване на претоварване с течности или дехидратация при пациентите, получаващи Revestive, е необходима внимателна корекция на поддържащото парентерално вливане на течности. Електролитният баланс и статусът по отношение на течностите трябва да се следят внимателно в хода на лечението, особено по време на първоначалния терапевтичен отговор и прекратяването на лечението с Revestive.

Претоварване с течности:

При клиничните изпитвания се наблюдава претоварване с течности. Нежелани събития, свързани с претоварване с течности, възникват най-често през първите 4 седмици от терапията и намаляват с времето.

Поради увеличената абсорбция на течности пациентите със сърдечносъдови заболявания, например сърдечна недостатъчност и хипертония, трябва да бъдат наблюдавани за претоварване с течности, особено при започване на терапията. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на рязко наддаване на тегло, подуване на лицето, подуване на глезените и/или диспнея. Като цяло претоварването с течности може да бъде предотвратено чрез подходяща и навременна оценка на необходимостта от парентерално хранене. Тази оценка трябва да се извършва по-често през първите месеци от лечението.

При клиничните изпитвания се наблюдава застойна сърдечна недостатъчност. В случай на значително влошаване на сърдечносъдовото заболяване трябва да се преоцени необходимостта от продължаване на лечението с Revestive.

Дехидратация:

Пациентите със СКЧ са податливи на дехидратация, която може да доведе до остра бъбречна недостатъчност.

При пациентите, получаващи Revestive, поддържащото парентерално вливане на течности трябва да бъде внимателно намалено, като не трябва да се спира рязко. Статусът на течностите на пациента трябва да се прецени след намаляване на поддържащото парентерално вливане и, ако е необходимо, да се направят съответните корекции.

Съпътстващи лекарствени продукти

Пациенти, приемащи съпътстващи перорални лекарствени продукти, които изискват титриране или имат тесен терапевтичен индекс, трябва да се проследяват внимателно поради потенциално повишена абсорбция (вж. точка 4.5).

Специални клинични състояния

Revestive не е проучван при пациенти с тежки, клинично нестабилни съпътстващи заболявания (напр. сърдечносъдови, дихателни, бъбречни, инфекциозни, ендокринни, чернодробни или на ЦНС) или при пациенти със злокачествени заболявания в рамките на последните пет години (вж. точка 4.3). Предписването на Revestive трябва да става с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Revestive не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Данните от употребата при пациенти с умерено чернодробно увреждане не показват необходимост от ограничаване на употребата.

Прекратяване на лечението

Поради риска от дехидратация прекратяването на лечението с Revestive трябва да става внимателно.

Педиатрична популация

Вижте също общите предпазни мерки за възрастни в тази точка.

Колоректални полипи/Неоплазми

Преди започване на лечение с Revestive на всички деца и юноши трябва да се направи изследване за фекална окултна кръв. Ако има данни за необяснима кръв в изпражненията, се налага колоноскопия/сигмоидоскопия. След това такова изследване за фекална окултна кръв трябва да се прави ежегодно при децата и юноши, докато получават Revestive.

Колоноскопия/сигмоидоскопия се препоръчва за всички деца и юноши след една година лечение, на всеки 5 години след това, докато са на непрекъснато лечение с Revestive и ако имат ново или необяснимо стомашно-чревно кървене.

Помощни вещества

Revestive съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза. Това означава, че практически не съдържа натрий.

Необходимо е повишено внимание, когато Revestive се прилага при пациенти с известна свръхчувствителност към тетрациклин (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични фармакокинетични проучвания за лекарствените взаимодействия. Едно *in vitro* проучване показва, че тедуглутид не инхибира цитохром P450 лекарство-метаболизиращите ензими. Въз основа на фармакодинамичния ефект на тедуглутид може да се смята, че има потенциал за повишена абсорбция на съпътстващи лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Revestive при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Revestive по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали тедуглутид се екскретира в кърмата. При плъхове средната концентрация на тедуглутид в млякото е под 3% от плазмената концентрация при майката след еднократно подкожно инжектиране на 25 mg/kg. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата на естествено хранене. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Revestive по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на тедуглутид върху фертилитета при хора. Данните от опити с животни не показват никакво увреждане на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Revestive повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на велосипед и работа с машини. Все пак, случаи на синкоп са съобщавани в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Подобни събития могат да окажат влияние върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данни за нежеланите лекарствени реакции са получени от 2 плацебо-контролирани клинични проучвания на тедуглутид при 109 възрастни пациенти със СКЧ, лекувани с дози от 0,05 mg/kg дневно и 0,10 mg/kg дневно в продължение на максимум 24 седмици. Приблизително 52% от пациентите, лекувани с тедуглутид, получават нежелани лекарствени реакции (*спрямо* 36% от пациентите, получавали плацебо). Най-често съобщаваните нежелани реакции са болка и подуване на корема (45%), инфекции на дихателните пътища (28%) (включително назофарингит, грип, инфекция на горните дихателни пътища и инфекция на долните дихателни пътища), гадене (26%), реакции на мястото на инжектиране (26%), главоболие (16%) и повръщане (14%). Приблизително 38% от лекуваните пациенти със стома имат усложнения от страна на гастроинтестиналната стома. Повечето от тези реакции са леки или умерени.

Не са идентифицирани нови сигнали относно безопасността при пациенти, изложени на максимум 0,05 mg/kg/дневно тедуглутид за срок до 30 месеца при дългосрочно открито разширено проучване.

Таблица със списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотите са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$); много редки ($<1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Всички нежелани реакции, установени от постмаркетинговия опит, са дадени *в курсив*

Честота	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Системо-органен клас				
Инфекции и инфестации	Инфекция на дихателните пътища*	<i>Грипоподобно заболяване</i>		
Нарушения на имунната система				<i>Свръхчувствителност</i>
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит Претоварване с течности		
Психични нарушения		Тревожност Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие			
Сърдечни нарушения		Застойна сърдечна недостатъчност		
Съдови нарушения			Синкоп	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица Диспнея		
Стомашно-чревни нарушения	Подуване на корема Коремна болка Гадене Повръщане	Колоректален полип Стеноза на дебелото черво Флатуленция Чревна обструкция Стеноза на панкреатичните канали Панкреатит [†] Стеноза на тънките черва	Полип на дванадесетопръстника	<i>Стомашен полип</i>
Хепатобилиарни нарушения		Холецистит Остър холецистит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране [‡]	Периферен едем		<i>Задържане на течности</i>

Честота	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Системо-органен клас				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Усложнения от страна на гастроинтестинална стома			
<p>*Включва следните предпочитани термини: назофарингит, грип, инфекция на горните дихателни пътища и инфекция на долните дихателни пътища.</p> <p>†Включва следните предпочитани термини: панкреатит, <i>остър панкреатит</i> и хроничен панкреатит.</p> <p>‡Включва следните предпочитани термини: хематом на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране и кръвоизлив на мястото на инжектиране.</p>				

Описание на избрани нежелани реакции

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи пептиди, приложението на Revestive може евентуално да предизвика образуването на антитела. Въз основа на интегрираните данни от две изпитвания при възрастни със СКЧ (6-месечно, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване, последвано от 24-месечно открито изпитване) образуването на анти-тедуглутид антитела при участници, получавали подкожно приложени 0,05 mg/kg тедуглутид веднъж дневно, е 3% (2/60) на Месец 3, 17% (13/77) на Месец 6, 24% (16/67) на Месец 12, 33% (11/33) на Месец 24 и 48% (14/29) на Месец 30. Във фаза 3 проучвания при пациенти със СКЧ, получавали тедуглутид в продължение ≥ 2 години, 28% от пациентите образуват антитела срещу протеина на *E. coli* (остатъчен протеин на клетката гостоприемник от производствения процес). Образуването на антитела не е свързано с клинично значими находки по отношение на безопасността, намалена ефикасност или променена фармакокинетика на Revestive.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране се наблюдават при 26% от пациентите със СКЧ, лекувани с тедуглутид, в сравнение с 5% от пациентите в рамото на плацебо. Реакциите включват хематом на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране и кръвоизлив на мястото на инжектиране (вж. също точка 5.3). Повечето от реакциите са умерени по тежест и няма случаи, водещи до спиране на лекарството.

C-реактивен протеин

Умерени повишения на C-реактивния протеин от приблизително 25 mg/l са наблюдавани в рамките на първите седем дни от лечението с тедуглутид, с прогресивно понижаване при продължаване на ежедневната инжекционна терапия. След 24-седмично лечение с тедуглутид пациентите показват леко общо повишаване на C-реактивния протеин от приблизително 1,5 mg/l средно. Тези промени не са свързани нито с промени в други лабораторни показатели, нито с докладваните клинични симптоми. Няма клинично значими средни увеличения на C-реактивния протеин от изходното ниво след дългосрочно лечение с тедуглутид за срок до 30 месеца.

Педиатрична популация

В две завършени клинични изпитвания 87 педиатрични участници (на възраст от 1 до 17 години) са включени и изложени на тедуглутид в продължение на максимум 6 месеца. Никой участник не е прекратил участието си в проучванията поради нежелано събитие. Общо взето профилът на безопасност на тедуглутид (включително видът и честотата на нежеланите реакции и имуногенността) при деца и юноши (на възраст 1–17 години) е подобен на този при възрастни.

В завършено клинично изпитване с педиатрични участници (на възраст от 4 до 12 месеца, коригирана гестационна възраст), са рандомизирани общо 10 участника – 5 в рамото на тедуглутид и 5 в рамото на стандартни грижи, от които осем участници завършват изпитването. Нежеланите събития, съобщени в изпитването, са в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в предходните педиатрични изпитвания, и не са установени нови проблеми с безопасността.

Данни за дългосрочната безопасност все още липсват за педиатричната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Максималната доза тедуглутид, проучвана по време на клиничния процес, е 86 mg дневно в продължение на 8 дни. Не са наблюдавани неочаквани системни нежелани реакции (вж. точка 4.8).

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно от медицински специалист.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, различни продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16AX08.

Механизъм на действие

Срещаният се в естествено състояние човешки глюкагон-подобен пептид-2 (GLP-2) е пептид, секретирани от L-клетките на тънкото черво, за който е известно, че увеличава кръвотока в червата и порталната система, потиска секрецията на стомашен сок и намалява чревната перисталтика. Тедуглутид е аналог на GLP-2. В няколко неклинични проучвания е доказано, че тедуглутид запазва целостта на лигавицата чрез стимулиране на възстановяването и нормалното нарастване на червата посредством увеличаване на височината на власинките и на дълбочината на криптите.

Фармакодинамични ефекти

Подобно на GLP-2, тедуглутид е с дължина 33 аминокиселини и субституция на аминокиселината аланин с глицин във втора позиция на N-края. Субституцията на една аминокиселина, в сравнение с естествено срещания се GLP-2, води до резистентност към *in vivo* разграждането от ензима дипептидил пептидаза IV (DPPIV), което води до удължаване на полуживота. Тедуглутид увеличава височината на власинките и дълбочината на криптите на чревния епител.

Въз основа на находките от предклиничните проучвания (вж. точки 4.4 и 5.3) и предложения механизъм на действие с трофични ефекти върху чревната лигавица, изглежда съществува риск от потенциране на неопластични процеси в тънките черва и/или дебелото черво. Проведените клинични проучвания не могат нито да изключат, нито да потвърдят такъв повишен риск. Няколко случая на доброкачествени колоректални полипи са наблюдавани в хода на изпитванията, но честотата не се е увеличила в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо. В допълнение към необходимостта от колоноскопия с отстраняване на полипи по времето на

започване на лечението (вж. точка 4.4), всеки пациент трябва да се оценява за необходимостта от засилено наблюдение на базата на характеристиките на пациента (напр. възраст и основно заболяване, предишна поява на полипи и др.).

Клинична ефикасност

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на възраст под 1 година

Проведено е 24-седмично рандомизирано, отворено, многоцентрово изпитване при 10 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 12 месеца със СКЧ, зависими от парентерално хранене. Целта е да се оцени безопасността, ефикасността/фармакодинамиката и фармакокинетиката на тедуглутид. Участниците са рандомизирани в 2 групи – рамо на стандартни грижи (СГ) (n = 5) и рамо на тедуглутид 0,05 mg/kg/ден (ТЕД) (n = 5).

Намаляване на обема на парентерално хранене

По данни от дневниците на участниците при 3 (60,0%) участници, включени в рамото на ТЕД, и 1 (20,0%) участник в рамото на СГ, има поне 20% намаляване на обема на парентералното хранене в края на лечението (КЛ) спрямо изходното ниво (за 2 участници в рамото на СГ липсват данни).

По данни от дневниците на участниците средният обем (\pm SD) на парентерално хранене на изходно ниво е 95,3 \pm 45,93 ml/kg/ден за участниците в рамото на ТЕД. Средната промяна в обема на парентералното хранене в КЛ спрямо изходното ниво е -21,5 \pm 28,91 ml/kg/ден, което съответства на средна процентна промяна -24,8 \pm 34,72%. Средният обем на парентерално хранене (\pm SD) на изходното ниво е 70,9 \pm 14,44 ml/kg/ден за участниците в рамото на СГ. Средната промяна в обема на парентералното хранене в КЛ спрямо изходното ниво е -9,5 \pm 7,50 ml/kg/ден, което съответства на средна процентна промяна -16,8 \pm 16,39%.

Намаляване на калориите на парентерално хранене

По данни от дневниците на участниците средната процентна промяна в калорийния прием при парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво е -27,0 \pm 29,47% за участници в рамото на ТЕД, и -13,7 \pm 21,87% в рамото на СГ.

Пълно преустановяване на парентералното хранене

Нито един участник не е постигнал ентéralна автономия, т.е. пълно преустановяване на парентерално хранене по време на проучването.

Намаляване на времето на инфузия

По данни от дневниците на участниците средният брой часове на ежедневно прилагане на парентерално хранене на изходно ниво е 11,2 \pm 0,79 часа в рамото на лечение с тедуглутид. Средната промяна в ежедневното прилагане на парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво е -3,1 \pm 3,31 часа, което съответства на средна процентна промяна от -28,9 \pm 30,61%. Средният брой часове на ежедневно прилагане на парентерално хранене на изходно ниво е 13,0 \pm 1,47 часа в рамото на СГ. Средната промяна в ежедневното прилагане на парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво е -0,3 \pm 0,63 часа, което съответства на средна процентна промяна от -1,9 \pm 4,59%.

По данни от дневниците на участниците средният брой дни на седмица на прилагане на парентерално хранене е 6,7 \pm 0,45 дни/седмица в рамото на ТЕД. Средната промяна в броя дни на седмица на прилагане на парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво е -1,9 \pm 2,01 дни/седмица, което съответства на средна процентна промяна от -28,5 \pm 30,05%. Средният брой дни на седмица на прилагане на парентерално хранене на изходното ниво е 7,0 \pm 0,00 дни/седмица в рамото на СГ. В рамото на СГ не се наблюдава промяна в ежедневното парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво.

Педиатрични пациенти на възраст между 1 и 17 години

Представените данни за ефикасността са получени от 2 контролирани проучвания при педиатрични пациенти с продължителност до 24 седмици. Тези проучвания включват 101 пациенти в следните възрастови групи: 1-2 години – 5 пациенти, 2 до <6 години – 56 пациенти, 6 до <12 години – 32 пациенти, 12 до <17 години – 7 пациенти и 17 до <18 години – 1 пациент. Независимо от ограничения размер на извадката, който не позволява значими статистически сравнения, във всички възрастови групи се наблюдават клинично значими числени намаления на необходимостта от парентерална поддръжка.

Тедуглутид е проучван в едно 12-седмично, открито клинично проучване при 42 педиатрични участници на възраст от 1 до 14 години със СКЧ, които са зависими от парентерално хранене. Целите на проучването са да се оцени безопасността, поносимостта и ефикасността на тедуглутид в сравнение със стандартните грижи. Проучвани са три (3) дози тедуглутид, 0,0125 mg/kg/ден (n=8), 0,025 mg/kg/ден (n=14) и 0,05 mg/kg/ден (n=15), в продължение на 12 седмици. Пет (5) участници са включени в кохортата на стандартни грижи.

Пълно преустановяване

Трима участници (3/15, 20%) на препоръчителната доза тедуглутид са изключени от парентералното хранене до седмица 12. След 4-седмичен период на медикаментозно изчистване двама от тези пациенти са започнали отново поддържащо парентерално хранене.

Намаляване на обема на парентералното хранене

Средната промяна в обема на парентералното хранене от изходното ниво на седмица 12 в ИТТ популацията въз основа на данни от предписанията на лекарите е -2,57 ($\pm 3,56$) l/седмично, съотнесено към -39,11% ($\pm 40,79$) средно намаление, в сравнение с 0,43 ($\pm 0,75$) l/седмично, съотнесено към 7,38% ($\pm 12,76$) увеличение в кохортата на стандартни грижи. На седмица 16 (4 седмици след края на лечението) намаленията на обема на парентералното хранене все още са видими, но по-малки от наблюдаваните на седмица 12, когато участниците са били все още на тедуглутид (средно намаление от -31,80% ($\pm 39,26$) в сравнение с 3,92% ($\pm 16,62$) увеличение в групата на стандартни грижи).

Намаление на калориите на парентералното хранене

На седмица 12 има -35,11% ($\pm 53,04$) средна промяна от изходното ниво в калорийната консумация при парентералното хранене в популацията ИТТ въз основа на данните от предписанията на лекарите. Съответната промяна в кохортата на стандартни грижи е 4,31% ($\pm 5,36$). На седмица 16 калорийната консумация при парентералното хранене продължава да намалява с процентни средни промени от изходното ниво -39,15% ($\pm 39,08$) в сравнение с 0,87% ($\pm 9,25$) за кохортата на стандартни грижи.

Увеличения на обема на ентералното хранене и калориите от ентерално хранене

Въз основа на данните от предписанията, средната процентна промяна от изходното ниво на седмица 12 в ентералния обем при популацията ИТТ е 25,82% ($\pm 41,59$) в сравнение с 53,65% ($\pm 57,01$) в кохортата на стандартни грижи. Съответното увеличение на калориите от ентерално хранене е 58,80% ($\pm 64,20$) в сравнение с 57,02% ($\pm 55,25$) в кохортата на стандартни грижи.

Намаление на инфузионното време

Средното намаление от изходното ниво на седмица 12 в броя дни/седмица на парентерално хранене в популацията ИТТ въз основа на данните от предписанията на лекарите е -1,36 ($\pm 2,37$) дни /седмица, съответстващо на процентно намаление -24,49% ($\pm 42,46$). Няма промяна от изходното ниво в кохортата на стандартни грижи. Четирима участници (26,7%) на препоръчителната доза тедуглутид постигат най-малко тридневна намаление на нуждата от парентерално хранене.

На седмица 12, въз основа на данните от дневника на участниците, те постигат средни процентни намаления 35,55% ($\pm 35,23$) часа на ден в сравнение с изходното ниво, което

съответства на намаление в часове/ден на използване на парентерално хранене от -4,18 ($\pm 4,08$), докато участниците в кохортата на стандартни грижи показват минимална промяна на този параметър в същата времева точка.

Едно допълнително 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо проучване е проведено при 59 педиатрични участници на възраст от 1 до 17 години, зависими от парентерална поддръжка. Целта е да се оценят безопасността/поносимостта, фармакокинетиката и ефикасността на тедуглутид. Проучени са две дози тедуглутид: 0,025 mg/kg/ден (n=24) и 0,05 mg/kg/ден (n=26); 9 участници са включени в рамо на стандартни грижи (СГ). Рандомизацията е стратифицирана по възраст в дозовите групи. Резултатите по-долу съответстват на популацията ИТТ при препоръчителната доза 0,05 mg/kg/ден.

Пълно преустановяване на парентералното хранене

Трима (3) педиатрични участници в групата на 0,05 mg/kg постигат допълнителната крайна точка ентéralна автономия до седмица 24.

Намаляване на обема на парентералното хранене

Въз основа на данните от дневниците на участниците 18 (69,2%) участници в групата на 0,05 mg/kg/ден постигат първичната крайна точка от $\geq 20\%$ намаление на обема на парентералното хранене/интравенозния обем (PN/IV) в края на лечението в сравнение с изходното ниво; в рамото на СГ 1 (11,1%) участник достига тази крайна точка.

Средната промяна в обема на парентералното хранене от изходното ниво на седмица 24 въз основа на данните от дневниците на участниците е -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/ден, което съответства на -47,51% ($\pm 28,90$); средната промяна в рамото на СГ е -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/ден (което съответства на -10,21% [$\pm 13,59$]).

Намаление на инфузионното време

На седмица 24 инфузионното време е намалено с -3,03 ($\pm 3,84$) часа/ден в рамото на 0,05 mg/kg/ден, което съответства на процентна промяна от -26,09% ($\pm 36,14$). Промяната от изходното ниво в кохортата на СГ е -0,21 ($\pm 0,69$) часа/ден (-1,75% [$\pm 5,89$]).

Средното намаление от изходното ниво на седмица 24 в броя дни/седмица на парентерално хранене въз основа на данните от дневниците на участниците е -1,34 ($\pm 2,24$) дни/седмица, което съответства на процентно намаление от -21,33% ($\pm 34,09$). Няма намаление на дните на PN/IV вливания на седмица в рамото на СГ.

Възрастни

Тедуглутид е проучен при 17 пациенти със СКЧ, разпределени в пет групи за лечение с дози от 0,03, 0,10 или 0,15 mg/kg тедуглутид веднъж дневно, или 0,05 или 0,075 mg/kg два пъти дневно в 21-дневно открито многоцентрово проучване за определяне на дозата. Лечението води до повишена стомашно-чревна абсорбция на течност с около 750-1000 ml дневно с подобро усвояване на основните хранителни вещества и електролити; намалено количество течност от стомата или фекална течност и намалена екскреция на основните хранителни вещества, както и подобрени ключови структурни и функционални изменения в чревната лигавица. Структурните изменения са преходни по характер и се връщат към изходните нива в рамките на три седмици след преустановяване на лечението.

В основното двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при пациенти със СКЧ и необходимост от парентерално хранене 43 пациенти са рандомизирани да получават 0,05 mg/kg дневно тедуглутид и 43 пациенти да получават плацебо в продължение на максимум 24 седмици.

Частта на участниците, лекувани с тедуглутид, при които се постига 20% до 100% редукция на парентералното хранене на седмици 20 и 24, се различава статистически значимо от тази при плацебо (27 от 43 участници, 62,8% *спрямо* 13 от 43 пациенти, 30,2%, $p=0,002$). Лечението с тедуглутид води до намаляване на нуждите от парентерално хранене с 4,4 l/седмично (при

изходни стойности преди лечението от порядъка на 12,9 литра) *спрямо* 2,3 l/седмично (при изходни стойности преди лечението от порядъка на 13,2 литра) за плацебо след 24 седмици. Двадесет и един (21) пациенти, лекувани с тедуглутид (48,8%), *спрямо* 9 на плацебо (20,9%) постигат най-малко еднократно намаление на парентералното хранене ($p=0,008$).

Деветдесет и седем процента (97%) от пациентите (37 от 39 пациенти, лекувани с тедуглутид), които завършват плацебо-контролираното проучване, влизат в дългосрочно разширено проучване, в което всички пациенти получават 0,05 mg/kg Revestive дневно в продължение на още 2 години. Общо 88 пациенти участват в това разширено проучване; от тях 39 са третирани с плацебо, а 12 са включени в предишното проучване, но не са рандомизирани; 65 от 88 пациенти са завършили разширеното проучване. Продължават да се проявяват доказателства за засилен отговор към лечението до 2,5 години при всички групи, изложени на тедуглутид, по отношение на намаляване на обема на парентералното хранене, увеличаване на дните без парентерално хранене на седмица и постигане на преустановяване на парентералната поддръжка.

Тридесет (30) от 43 пациенти, лекувани с тедуглутид в основното проучване, които са се включили в продължаващото проучване, са завършили общо 30 месеца лечение. От тях, 28 пациенти (93%) са постигнали 20% или по-голямо намаление на парентералната поддръжка. От респондерите на основното проучване, които са завършили разширеното проучване, 21 от 22 (96%) са запазили отговора си на тедуглутид след допълнителни 2 години непрекъснато лечение.

Средното намаление на парентералното хранене ($n=30$) е 7,55 l/седмично (65,6% намаление от изходната стойност). При десет (10) участници е преустановено поддържащото парентерално хранене, докато са били на лечение с тедуглутид в продължение на 30 месеца. Приложението на тедуглутид при участниците е продължило, дори вече да не са се нуждаели от парентерално хранене. Тези десет участници са се нуждаели от парентерално хранене в продължение на 1,2 до 15,5 години, а преди лечението с тедуглутид са имали нужда от между 3,5 l/седмично и 13,4 l/седмично поддържащо парентерално хранене. В края на проучването 21 (70%), 18 (60%) и 18 (60%) от 30 завършили участници са постигнали намаление от съответно 1, 2 или 3 дни седмично на парентерална поддръжка.

От 39 участници на плацебо, 29 са завършили 24 месеца на лечение с тедуглутид. Средното намаление на парентералното хранене е било 3,11 l/седмично (допълнително намаление от 28,3%). Шестнадесет (16, 55,2%) от 29-те завършили участници са постигнали 20% или по-голямо намаление на парентералното хранене. В края на проучването 14 (48,3%), 7 (24,1%) и 5 (17,2%) от пациентите са постигнали намаление от съответно 1, 2 или 3 дни седмично на парентерална поддръжка. При двама (2) участници е преустановена парентералната поддръжка, докато са били на тедуглутид.

От 12-те участници, нерандомизирани в основното проучване, 6 са завършили 24 месеца на лечение с тедуглутид. Средното намаление на парентералното хранене е било 4,0 l/седмично (39,4% намаление от изходната стойност – в началото на разширеното проучване), а 4 от 6 завършили (66,7%) са постигнали 20% или по-голямо намаление на парентералната поддръжка. В края на проучването, съответно 3 (50%), 2 (33%) и 2 (33%) са постигнали намаление от 1, 2 или 3 дни седмично на парентерално хранене. Един участник е преустановил парентералната поддръжка, докато е бил на тедуглутид.

В друго двойносляпо, плацебо-контролирано фаза 3 проучване при пациенти със СКЧ и необходимост от парентерално хранене пациентите получават дози от 0,05 mg/kg дневно ($n=35$) или 0,10 mg/kg дневно ($n=32$) тедуглутид, или плацебо ($n=16$) в продължение на 24 седмици.

Първичният анализ за ефикасност на резултатите от проучването не показва статистически значима разлика между групата на тедуглутид 0,10 mg/kg дневно и групата на плацебо, а частта на участниците, получаващи препоръчителната доза тедуглутид от 0,05 mg/kg дневно, които постигат най-малко 20% редуция на парентерално хранене на седмици 20 и 24, показва

статистически значима разлика *спрямо* плацебо (46% *спрямо* 6,3%, $p < 0,01$). Лечението с тедуглутид води до намаляване на нуждите от парентерално хранене с 2,5 l/седмично (при изходни стойности преди лечението от порядъка на 9,6 литра) *спрямо* 0,9 l/седмично (при изходни стойности преди лечението от порядъка на 10,7 литра) за плацебо след 24 седмици.

Лечението с тедуглутид предизвиква разрастване на абсорбиращия епител поради значителното увеличаване на височината на власинките в тънките черва.

Шестдесет и пет (65) пациенти влизат в проучване за проследяване на СКЧ в продължение на още 28 седмици лечение. Пациентите на тедуглутид поддържат предишните си назначени дози по време на цялата фаза на разширение, а пациентите на плацебо са рандомизирани за активно лечение с 0,05 или 0,10 mg/kg дневно.

От пациентите, постигнали най-малко 20% редукция на парентерално хранене на седмици 20 и 24 в първоначалното проучване, 75% поддържат траен този отговор на тедуглутид след максимум 1 година непрекъснато лечение.

Средната редукция на седмичния обем на парентералното хранене е 4,9 l/седмично (52% редукция в сравнение с изходните стойности) след една година непрекъснато лечение с тедуглутид.

При двама (2) пациенти, получаващи препоръчителната доза тедуглутид, е било изключено парентералното хранене на седмица 24. Парентералното хранене е било изключено при още един пациент в проучването за проследяване.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Revestive в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на СКЧ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тедуглутид се абсорбира бързо от местата на подкожно инжектиране, като максимални плазмени нива се наблюдават приблизително 3-5 часа след прилагане на доза при всички дозови нива. Абсолютната бионаличност на подкожно приложение тедуглутид е висока (88%). Не е наблюдавано натрупване на тедуглутид след повторно подкожно приложение.

Разпределение

След подкожно приложение тедуглутид има привиден обем на разпределение 26 литра при пациенти със СКЧ.

Биотрансформация

Метаболизмът на тедуглутид не е напълно изяснен. Тъй като тедуглутид е пептид, има вероятност той да следва основния механизъм за метаболизъм на пептидите.

Елиминиране

Тедуглутид има терминален елиминационен полуживот от приблизително 2 часа. След интравенозно приложение плазменият клирънс на тедуглутид е приблизително 127 ml/h/kg, което е равно на скоростта на гломерулната филтрация (СГФ). Бъбречното елиминиране е потвърдено в проучване, изследващо фармакокинетиката при участници с бъбречно увреждане. Не е наблюдавано натрупване на тедуглутид след повторно подкожно приложение.

Линейност на дозата

Скоростта и степента на абсорбция на тедуглутид е пропорционална на дозата при еднократни и многократни подкожни дози до 20 mg.

Фармакокинетика при субпопулации

Педиатрична популация

След подкожно приложение е доказана подобна C_{\max} на тедуглутид във всички възрастови групи (от 4 месеца до 17 години), чрез популационно фармакокинетично моделиране. При педиатрични пациенти на възраст от 4 месеца до 17 години обаче се наблюдават по-ниска експозиция (AUC) и по-къс полуживот в сравнение с възрастните. Фармакокинетичният профил на тедуглутид при тази педиатрична популация, оценен като клирънс и обем на разпределение, е различен от наблюдавания при възрастни след корекция за телесното тегло. По-конкретно, клирънсът намалява с увеличаване на възрастта от 4 месеца до възрастни. Липсват данни за педиатрични пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност.

Пол

Не са наблюдавани клинично значими различия по пол в клинични проучвания.

Старческа възраст

В проучване фаза 1 не е открита разлика във фармакокинетиката на тедуглутид между здрави участници на възраст под 65 години *спрямо* участници над 65-годишна възраст. Опитът при участници на 75 и повече години е ограничен.

Чернодробно увреждане

В проучване фаза 1 е изследван ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на тедуглутид след подкожно приложение на 20 mg тедуглутид. Максималната експозиция и общата степен на експозиция на тедуглутид след еднократни подкожни дози от 20 mg са по-ниски (10-15%) при участници с умерено чернодробно увреждане, в сравнение с тези при здрави контроли.

Бъбречно увреждане

Във проучване фаза 1 е изследван ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на тедуглутид след подкожно приложение на 10 mg тедуглутид. При прогресиращо бъбречно увреждане до и включително терминална бъбречна недостатъчност основните фармакокинетични параметри на тедуглутид се увеличават с коефициент 2,6 (AUC_{inf}) и 2,1 (C_{\max}) в сравнение със здрави индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Хиперплазия на жлъчния мехур, жлъчните пътища в черния дроб и панкреатичните канали са наблюдавани в субхронични и хронични токсикологични проучвания. Тези наблюдения са потенциално свързани с очакваната предвидена фармакология на тедуглутид и са в различна степен обратими в рамките на период на възстановяване от 8-13 седмици след хронично приложение.

Реакции на мястото на инжектиране

В предклинични проучвания са открити тежки грануломатозни възпаления, свързани с местата на инжектиране.

Канцерогенност/мутагенност

Тедуглутид дава отрицателен резултат при тестване в стандартния набор от тестове за генотоксичност.

В проучване за канцерогенност при плъхове свързаните с лечението доброкачествени неоплазми включват тумори на епитела на жлъчните пътища при мъжки екземпляри с експозиция на плазмени нива на тедуглутид приблизително 32 и 155 пъти по-висока от установената при пациенти, на които е прилагана препоръчителната дневна доза (честота съответно 1 на 44 и 4 на 48). Аденоми на лигавица на йеюнума са наблюдавани при 1 на 50 и 5 на 50 мъжки екземпляри с експозиция на плазмени нива на тедуглутид приблизително 10 и

155 пъти съответно по-висока от установената при пациенти, на които е прилагана препоръчителната дневна доза. Освен това е наблюдаван аденокарцином на йеюнума при мъжки плъхове, на които е прилагана най-ниската тествана доза (граница на експозицията в плазмата за животно:човек – приблизително 10 пъти).

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Провеждани са проучвания за оценка на репродуктивната токсичност и токсичността за развитието на тедуглутид при плъхове и зайци в дози от 0, 2, 10 и 50 mg/kg дневно подкожно. Тедуглутид не се свързва с ефекти върху репродуктивните способности, ефекти *in utero* или с параметри на развитието, измерени в проучвания за изследване на фертилитета, ембриофеталното развитие и пре- и постнаталното развитие. Фармакокинетичните данни показват, че експозицията на тедуглутид на заешки фетуси и бозаещи плъхчета е много ниска.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

L-хистидин

Манитол

Натриев фосфат монохидрат

Динатриев фосфат хептахидрат

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

4 години

Реконституиран продукт

Химична и физична стабилност по време на употреба е доказана за 24 часа при максимум 25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван незабавно, освен ако методът на реконституиране не изключва риска от микробиално замърсяване.

Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при 2 до 8°C, освен ако реконституирането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах

3 ml флакон (стъклен) с гумена запушалка (бромбутилова), съдържащ 1,25 mg тедуглутид.

Разтворител

Предварително напълнена спринцовка (стъклена) с бутала (бромбутилови), съдържаща 0,5 ml разтворител.

Опаковка с 28 флакона прах с 28 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Определянето на броя на флаконите, необходими за прилагане на една доза, трябва да се основава на теглото на конкретния пациент и препоръчителната доза от 0,05 mg/kg дневно. Лекарят трябва да измерва теглото на пациента при всяко посещение, да определя дневната доза за приложение до следващото посещение и съответно да информира пациента.

Таблица с обемите за инжектиране въз основа на препоръчителната доза според телесното тегло за педиатрични пациенти, е дадена в точка 4.2:

Предварително напълнената спринцовка трябва да се сглоби с игла за реконституиране.

Прахът във флакона след това трябва да се разтвори чрез добавяне на цялото количество разтворител от предварително напълнената спринцовка.

Флаконът не трябва да се разклаща, но може да се завърти между дланите и внимателно да се преобърне веднъж. След като във флакона се образува бистър безцветен разтвор, той трябва да се изтегли в 1 ml спринцовка за инжектиране (или 0,5 ml, или по-малка спринцовка за инжектиране за педиатрична употреба) с градуирани деления по 0,02 ml или по-малко (не е включена в опаковката).

Ако са необходими два флакона, процедурата за втория флакон трябва да се повтори и допълнителното количество разтвор да се изтегли в спринцовката с разтвора от първия флакон. Всеки обем, превишаващ предписаната доза в милилитри, трябва да бъде изгонен и изхвърлен.

Разтворът трябва да се инжектира подкожно в почистена област на корема или, ако това не е възможно, на бедрото (вж. точка 4.2 „Начин на приложение”) с помощта на тънка игла за подкожни инжекции, подходяща за педиатрична употреба.

Подробни инструкции за приготвянето и инжектирането на Revestive са дадени в листовката за пациента.

Разтворът не трябва да се използва, ако е мътен или съдържа видими частици.

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всички игли и спринцовки трябва да се изхвърлят в контейнер за изхвърляне на остри предмети.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 Y754
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/787/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 август 2012 г.
Дата на последно подновяване: 23 юни 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revestive 5 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с прах съдържа 5 mg тедуглутид (teduglutide)*.
След реконституиране всеки флакон съдържа 5 mg тедуглутид в 0,5 ml разтвор, което съответства на концентрация от 10 mg/ml.

*Аналог на глюкагон-подобния пептид-2 (GLP-2), произведен в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор
Прахът е бял, а разтворителят е прозрачен и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Revestive е показан за лечение на пациенти на възраст 1 и повече години със синдром на късото черво (СКЧ). Пациентите трябва да бъдат в стабилно състояние след период на адаптация на червата след операцията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на СКЧ.

Лечението не трябва да се започва до момента, в който има основания да се приеме, че пациентът е стабилен след период на чревна адаптация. Преди започване на лечението трябва да се извърши оптимизация и стабилизиране на поддържането с интравенозни течности и хранителни вещества.

Клиничната оценка на лекаря трябва да отчита индивидуалните цели на лечението и предпочитанията на пациента. Ако не се постигне общо подобрене на състоянието на пациента, лечението трябва да се спре. Ефикасността и безопасността трябва да се следят постоянно и стриктно при всички пациенти, съгласно клиничните указания за лечение.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза Revestive е 0,05 mg/kg телесно тегло веднъж дневно. Обемът за инжектиране според телесното тегло е даден по-долу в Таблица 1. Поради хетерогенността на популацията със СКЧ може да се има предвид внимателно наблюдавано низходящо титриране

на дневната доза за някои пациенти с цел да се оптимизира поносимостта на лечението. При пропускане на доза тя трябва да се инжектира колкото е възможно по-скоро същия ден.

Ефектът от лечението трябва да се оцени след 6 месеца. Ограничени данни от клинични изпитвания показват, че някои пациенти може да се нуждаят от повече време, за да се повлияят от лечението (т.е. онези, при които все още има запазено дебело черво или дистален/терминален илеум); ако не се постигне общо подобрене след 12 месеца, трябва да се преразгледа необходимостта от продължаване на лечението.

При пациенти, които са спрели парентералното хранене, се препоръчва продължение на лечението.

Таблица 1

Телесно тегло	5 mg активно вещество в дозова единица Обем за инжектиране
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

Педиатрична популация (≥ 1 година)

Лечението трябва да започне под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на СКЧ в педиатрията.

Препоръчителната доза Revestive при деца и юноши (на възраст от 1 до 17 години) е същата както и при възрастните (0,05 mg/kg телесно тегло, когато се използва флаконът с 5 mg активно вещество в дозова единица, веднъж дневно). Обемът за инжектиране според телесното тегло е даден в Таблица 2 по-долу. За педиатрична употреба има наличен и флакон с 1,25 mg активно вещество в дозова единица (пациенти с телесно тегло <20 kg).

При пропускане на доза тя трябва да се инжектира колкото е възможно по-скоро същия ден. Препоръчва се период на лечение 6 месеца, след което трябва да се прецени ефектът от лечението. При деца на възраст под две години лечението трябва да се оцени след 12 седмици. Липсват данни за педиатрични пациенти след 6 месеца (вж. точка 5.1).

Таблица 2

Телесно тегло	5 mg активно вещество в дозова единица Обем за инжектиране
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	Вижте Таблица 1 в подточката „Възрастни“.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при възрастни или педиатрични пациенти с леко бъбречно увреждане. При възрастни или педиатрични пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 50 ml/min), както и при терминална бъбречна недостатъчност, дневната доза трябва се намали с 50% (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата за пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане на базата на проучване, проведено при участници със степен В по Child-Pugh. Revestive не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Наличните понастоящем данни при деца на възраст под 1 година са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Реконституираният разтвор трябва да се прилага чрез подкожна инжекция веднъж дневно на редуващи се места в 1 от 4-те квадранта на корема. Ако инжектирането в корема е затруднено поради болка, цикатрикси или индурация на тъканта, за целта може да се използва и бедрото. Revestive не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или остатъчни следи от тетрациклин.

Активно злокачествено заболяване или съмнение за такова.

Пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания в стомашно-чревния тракт, включително на хепатобилиарната система и панкреаса, в рамките на последните пет години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Строго се препоръчва всеки път, когато Revestive се прилага на пациент, да се записват името и номера на партидата на продукта, за да се поддържа връзка между пациента и партидата на продукта.

Възрастни

Колоректални полипи

Колоноскопия с отстраняване на полипите трябва да се извърши при започване на лечение с Revestive. През 2-годишния период на лечение с Revestive се препоръчва проследяваща колоноскопия (или алтернативен вид образно изследване) веднъж в годината. Последващи колоноскопии се препоръчват най-малко веднъж на пет години. Индивидуална оценка за необходимостта от по-често наблюдение трябва да се направи на базата на характеристиките на пациента (напр. възраст, основно заболяване). Вижте също точка 5.1. При откриване на полип се препоръчва придържане към актуалните указания за проследяване на полипи. В случай на злокачествено заболяване терапията с Revestive трябва да се преустанови (вж. точка 4.3).

Гастроинтестинални неоплазми, включително в хепатобилиарния тракт

В проучването за канцерогенност при плъхове са открити доброкачествени тумори в тънките черва и екстрахепаталните жлъчни пътища. Тези наблюдения не са потвърдени в клинични проучвания с продължителност над една година. При откриване на неоплазми те трябва да бъдат отстранени. В случай на злокачествено заболяване лечението с Revestive трябва да се преустанови (вж. точки 4.3 и 5.3).

Жлъчен мехур и жлъчни пътища

В клинични проучвания са съобщавани случаи на холецистит, холангит и холелитиаза. При наличие на симптоми, свързани с жлъчния мехур или жлъчните пътища, трябва да се преоцени необходимостта от продължаване на лечението с Revestive.

Заболявания на панкреаса

Нежелани събития от страна на панкреаса като хроничен и остър панкреатит, стеноза на панкреатичните канали, инфекция на панкреаса и повишени нива на амилаза и липаза в кръвта са съобщавани в клинични проучвания. При наличие на нежелани събития от страна на панкреаса трябва да се преоцени необходимостта от продължаване на лечението с Revestive.

Мониторинг на тънките черва, жлъчния мехур, жлъчните пътища и панкреаса

Пациентите със СКЧ трябва да бъдат поставени под стриктно наблюдение в съответствие с клиничните указания за лечение. Това обикновено включва и мониторинг на функцията на тънките черва, жлъчния мехур, жлъчните пътища и панкреаса за признаци и симптоми, а при съответни показания – допълнителни лабораторни изследвания и подходящи образни техники.

Чревна обструкция

Случаи на чревна обструкция са съобщавани в клинични проучвания. При повтарящи се чревни обструкции трябва да се преоцени необходимостта от продължаване на лечението с Revestive.

Претоварване с течности и електролитен баланс

За избягване на претоварване с течности или дехидратация при пациентите, получаващи Revestive, е необходима внимателна корекция на поддържащото парентерално вливане на течности. Електролитният баланс и статусът по отношение на течностите трябва да се следят внимателно в хода на лечението, особено по време на първоначалния терапевтичен отговор и прекратяването на лечението с Revestive.

Претоварване с течности:

При клиничните изпитвания се наблюдава претоварване с течности. Нежелани събития, свързани с претоварване с течности, възникват най-често през първите 4 седмици от терапията и намаляват с времето.

Поради увеличената абсорбция на течности пациентите със сърдечносъдови заболявания, например сърдечна недостатъчност и хипертония, трябва да бъдат наблюдавани за претоварване с течности, особено при започване на терапията. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на рязко наддаване на тегло, подуване на лицето, подуване на глезените и/или диспнея. Като цяло претоварването с течности може да бъде предотвратено чрез подходяща и навременна оценка на необходимостта от парентерално хранене. Тази оценка трябва да се извършва по-често през първите месеци от лечението.

При клиничните изпитвания се наблюдава застойна сърдечна недостатъчност. В случай на значително влошаване на сърдечносъдовото заболяване трябва да се преоцени необходимостта от продължаване на лечението с Revestive.

Дехидратация:

Пациентите със СКЧ са податливи на дехидратация, която може да доведе до остра бъбречна недостатъчност.

При пациентите, получаващи Revestive, поддържащото парентерално вливане на течности трябва да бъде внимателно намалено, като не трябва да се спира рязко. Статусът на течностите на пациента трябва да се прецени след намаляване на поддържащото парентерално вливане и, ако е необходимо, да се направят съответните корекции.

Съпътстващи лекарствени продукти

Пациенти, приемащи съпътстващи перорални лекарствени продукти, които изискват титриране или имат тесен терапевтичен индекс, трябва да се проследяват внимателно поради потенциално повишена абсорбция (вж. точка 4.5).

Специални клинични състояния

Revestive не е проучван при пациенти с тежки, клинично нестабилни съпътстващи заболявания (напр. сърдечносъдови, дихателни, бъбречни, инфекциозни, ендокринни, чернодробни или на ЦНС) или при пациенти със злокачествени заболявания в рамките на последните пет години (вж. точка 4.3). Предписването на Revestive трябва да става с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Revestive не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Данните от употребата при пациенти с умерено чернодробно увреждане не показват необходимост от ограничаване на употребата.

Прекратяване на лечението

Поради риска от дехидратация прекратяването на лечението с Revestive трябва да става внимателно.

Педиатрична популация

Вижте също общите предпазни мерки за възрастни в тази точка.

Колоректални полипи/Неоплазми

Преди започване на лечение с Revestive на всички деца и юноши трябва да се направи изследване за фекална окултна кръв. Ако има данни за необяснима кръв в изпражненията, се налага колоноскопия/сигмоидоскопия. След това, такова изследване за фекална окултна кръв трябва да се прави ежегодно при децата и юноши, докато получават Revestive.

Колоноскопия/сигмоидоскопия се препоръчва за всички деца и юноши след една година лечение, на всеки 5 години след това, докато са на непрекъснато лечение с Revestive и ако имат ново или необяснимо стомашно-чревно кървене.

Помощни вещества

Revestive съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза. Това означава, че практически не съдържа натрий.

Необходимо е повишено внимание, когато Revestive се прилага при пациенти с известна свръхчувствителност към тетрациклин (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични фармакокинетични проучвания за лекарствените взаимодействия. Едно *in vitro* проучване показва, че тедуглутид не инхибира цитохром P450 лекарство-метаболизиращите ензими. Въз основа на фармакодинамичния ефект на тедуглутид може да се смята, че има потенциал за повишена абсорбция на съпътстващи лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Revestive при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Revestive по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали тедуглутид се екскретира в кърмата. При плъхове средната концентрация на тедуглутид в млякото е под 3% от плазмената концентрация при майката след еднократно подкожно инжектиране на 25 mg/kg. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата на естествено хранене. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Revestive по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на тедуглутид върху фертилитета при хора. Данните от опити с животни не показват никакво увреждане на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Revestive повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Все пак, случаи на синкоп са съобщавани в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Подобни събития могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данни за нежеланите лекарствени реакции са получени от 2 плацебо-контролирани клинични проучвания на тедуглутид при 109 пациенти със СКЧ, лекувани с дози от 0,05 mg/kg дневно и 0,10 mg/kg дневно в продължение на максимум 24 седмици. Приблизително 52% от пациентите, лекувани с тедуглутид, получават нежелани лекарствени реакции (*спрямо* 36% от пациентите, получавали плацебо). Най-често съобщаваните нежелани реакции са болка и подуване на корема (45%), инфекции на дихателните пътища (28%) (включително назофарингит, грип, инфекция на горните дихателни пътища и инфекция на долните дихателни пътища), гадене (26%), реакции на мястото на инжектиране (26%), главоболие (16%) и повръщане (14%). Приблизително 38% от лекуваните пациенти със стома имат усложнения от страна на гастроинтестиналната стома. Повечето от тези реакции са леки или умерени.

Не са идентифицирани нови сигнали относно безопасността при пациенти, изложени на максимум 0,05 mg/kg/дневно тедуглутид за срок до 30 месеца при дългосрочно открито разширено проучване.

Таблица със списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотите са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$);

нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$); много редки ($<1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Всички нежелани реакции, установени от постмаркетинговия опит, са дадени *в курсив*

Честота	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Системо-органен клас				
Инфекции и инфестации	Инфекция на дихателните пътища*	<i>Грипоподобно заболяване</i>		
Нарушения на имунната система				<i>Свръхчувствителност</i>
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит Претоварване с течности		
Психични нарушения		Тревожност Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие			
Сърдечни нарушения		Застойна сърдечна недостатъчност		
Съдови нарушения			Синкоп	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица Диспнея		
Стомашно-чревни нарушения	Подуване на корема Коремна болка Гадене Повръщане	Колоректален полип Стеноза на дебелото черво Флатуленция Чревна обструкция Стеноза на панкреатичните канали Панкреатит [†] Стеноза на тънките черва	Полип на дванадесетопръстника	<i>Стомашен полип</i>
Хепатобилиарни нарушения		Холецистит Остър холецистит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране [‡]	Периферен едем		<i>Задържане на течности</i>
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Усложнения от страна на гастроинтестиналната стома			
<p>*Включва следните предпочитани термини: назофарингит, грип, инфекция на горните дихателни пътища и инфекция на долните дихателни пътища.</p> <p>[†]Включва следните предпочитани термини: панкреатит, <i>остър панкреатит</i> и хроничен панкреатит.</p> <p>[‡]Включва следните предпочитани термини: хематом на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране и кръвоизлив на мястото на инжектиране.</p>				

Описание на избрани нежелани реакции

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи пептиди, приложението на Revestive може евентуално да предизвика образуването на антитела. Въз основа на интегрираните данни от две изпитвания при възрастни със СКЧ (6-месечно, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване, последвано от 24-месечно открито изпитване) образуването на анти-тедуглутид антитела при участници, получавали подкожно приложени 0,05 mg/kg тедуглутид веднъж дневно, е 3% (2/60) на Месец 3, 17% (13/77) на Месец 6, 24% (16/67) на Месец 12, 33% (11/33) на Месец 24 и 48% (14/29) на Месец 30. Във фаза 3 проучвания при пациенти със СКЧ, получавали тедуглутид в продължение ≥ 2 години, 28% от пациентите образуват антитела срещу протеина на *E. coli* (остатъчен протеин на клетката гостоприемник от производствения процес). Образуването на антитела не е свързано с клинично значими находки по отношение на безопасността, намалена ефикасност или променена фармакокинетика на Revestive.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране се наблюдават при 26% от пациентите със СКЧ, лекувани с тедуглутид, в сравнение с 5% от пациентите в рамото на плацебо. Реакциите включват хематом на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране и кръвоизлив на мястото на инжектиране (вж. също точка 5.3). Повечето от реакциите са умерени по тежест и няма случаи, водещи до спиране на лекарството

C-реактивен протеин

Умерени повишения на C-реактивния протеин от приблизително 25 mg/l са наблюдавани в рамките на първите седем дни от лечението с тедуглутид, с прогресивно понижаване при продължаване на ежедневната инжекционна терапия. След 24-седмично лечение с тедуглутид пациентите показват леко общо повишаване на C-реактивния протеин от приблизително 1,5 mg/l средно. Тези промени не са свързани нито с промени в други лабораторни показатели, нито с докладваните клинични симптоми. Няма клинично значими средни увеличения на C-реактивния протеин от изходното ниво след дългосрочно лечение с тедуглутид за срок до 30 месеца.

Педиатрична популация

В две завършени клинични изпитвания 87 педиатрични участници (на възраст от 1 до 17 години) са включени и изложени на тедуглутид в продължение на 6 месеца. Никой участник не е прекратил участието си в проучванията поради нежелано събитие. Общо взето, профилът на безопасност на тедуглутид (включително видът и честотата на нежеланите реакции и имуногенността) при деца и юноши (на възраст 1-17 години) е подобен на този при възрастни.

В завършено клинично изпитване с педиатрични участници (на възраст от 4 до 12 месеца коригирана гестационна възраст), са рандомизирани общо 10 участника – 5 в рамото на тедуглутид и 5 в рамото на стандартни грижи, от които осем участници завършват изпитването. Нежеланите събития, съобщени в изпитването, са в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван в предходните педиатрични изпитвания и не са установени нови проблеми с безопасността.

Данни за дългосрочната безопасност все още липсват за педиатричната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Максималната доза тедуглутид, проучвана по време на клиничния процес, е 86 mg дневно в продължение на 8 дни. Не са наблюдавани неочаквани системни нежелани реакции (вж. точка 4.8).

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно от медицински специалист.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, различни продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16AX08.

Механизъм на действие

Срещаният се в естествено състояние човешки глюкагон-подобен пептид-2 (GLP-2) е пептид, секретирани от L-клетките на тънкото черво, за който е известно, че увеличава кръвотока в червата и порталната система, потиска секрецията на стомашен сок и намалява чревната перисталтика. Тедуглутид е аналог на GLP-2. В няколко неклинични проучвания е доказано, че тедуглутид запазва целостта на лигавицата чрез стимулиране на възстановяването и нормалното нарастване на червата посредством увеличаване на височината на власинките и на дълбочината на криптите.

Фармакодинамични ефекти

Подобно на GLP-2, тедуглутид е с дължина 33 аминокиселини и субституция на аминокиселината аланин с глицин във втора позиция на N-края. Субституцията на една аминокиселина, в сравнение с естествено срещания се GLP-2, води до резистентност към *in vivo* разграждането от ензима дипептидил пептидаза IV (DPP-IV), което води до удължаване на полуживота. Тедуглутид увеличава височината на власинките и дълбочината на криптите на чревния епител.

Въз основа на находките от предклиничните проучвания (вж. точки 4.4 и 5.3) и предложения механизъм на действие с трофични ефекти върху чревната лигавица, изглежда съществува риск от потенциране на неопластични процеси в тънките черва и/или дебелото черво. Проведените клинични проучвания не могат нито да изключат, нито да потвърдят такъв повишен риск. Няколко случая на доброкачествени колоректални полипи са наблюдавани в хода на изпитванията, но честотата не се е увеличила в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо. В допълнение към необходимостта от колоноскопия с отстраняване на полипи по времето на започване на лечението (вж. точка 4.4), всеки пациент трябва да се оценява за необходимостта от засилено наблюдение на базата на характеристиките на пациента (напр. възраст и основно заболяване, предишна поява на полипи и др.).

Клинична ефикасност

Възрастни

Тедуглутид е проучен при 17 пациенти със СКЧ, разпределени в пет групи за лечение с дози от 0,03, 0,10 или 0,15 mg/kg тедуглутид веднъж дневно, или 0,05 или 0,075 mg/kg два пъти дневно в 21-дневно открито многоцентрово проучване за определяне на дозата. Лечението води до повишена стомашно-чревна абсорбция на течност с около 750-1000 ml дневно с подобро усвояване на основните хранителни вещества и електролити; намалено количество течност от стомата или фекална течност и намалена екскреция на основните хранителни вещества, както и подобрени ключови структурни и функционални изменения в чревната лигавица. Структурните изменения са преходни по характер и се връщат към изходните нива в рамките на три седмици след преустановяване на лечението.

В основното двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при пациенти със СКЧ и необходимост от парентерално хранене 43 пациенти са рандомизирани да получават 0,05 mg/kg дневно тедуглутид и 43 пациенти да получават плацебо в продължение на максимум 24 седмици.

Частта на участниците, лекувани с тедуглутид, при които се постига 20% до 100% редукция на парентералното хранене на седмици 20 и 24, се различава статистически значимо от тази при плацебо (27 от 43 участници, 62,8% *спрямо* 13 от 43 пациенти, 30,2%, $p=0,002$). Лечението с тедуглутид води до намаляване на нуждите от парентерално хранене с 4,4 l/седмично (при изходни стойности преди лечението от порядъка на 12,9 литра) *спрямо* 2,3 l/седмично (при изходни стойности преди лечението от порядъка на 13,2 литра) за плацебо след 24 седмици. Двадесет и един (21) пациенти, лекувани с тедуглутид (48,8%), *спрямо* 9 на плацебо (20,9%) постигат най-малко еднодневна редукция на парентералното хранене ($p=0,008$).

Деветдесет и седем процента (97%) от пациентите (37 от 39 пациенти, лекувани с тедуглутид), които завършват плацебо-контролираното проучване, влизат в дългосрочно разширено проучване, в което всички пациенти получават 0,05 mg/kg Revestive дневно в продължение на още 2 години. Общо 88 пациенти участват в това разширено проучване; от тях 39 са третирани с плацебо, а 12 са включени в предишното проучване, но не са рандомизирани; 65 от 88 пациенти са завършили разширеното проучване. Продължават да се проявяват доказателства за засилен отговор към лечението до 2,5 години при всички групи, изложени на тедуглутид, по отношение на намаляване на обема на парентералното хранене, увеличаване на дните без парентерално хранене на седмица и постигане на преустановяване на парентералната поддръжка.

Тридесет (30) от 43 пациенти, лекувани с тедуглутид в основното проучване, които са се включили в продължаващото проучване, са завършили общо 30 месеца лечение. От тях, 28 пациенти (93%) са постигнали 20% или по-голямо намаление на парентералната поддръжка. От респондерите на основното проучване, които са завършили разширеното проучване, 21 от 22 (96%) са запазили отговора си на тедуглутид след допълнителни 2 години непрекъснато лечение.

Средното намаление на парентералното хранене ($n=30$) е 7,55 l/седмично (65,6% намаление от изходната стойност). При десет (10) участници е преустановено поддържащото парентерално хранене, докато са били на лечение с тедуглутид в продължение на 30 месеца. Приложението на тедуглутид при участниците е продължило, дори вече да не са се нуждаели от парентерално хранене. Тези десет участници са се нуждаели от парентерално хранене в продължение на 1,2 до 15,5 години, а преди лечението с тедуглутид са имали нужда от между 3,5 l/седмично и 13,4 l/седмично поддържащо парентерално хранене. В края на проучването 21 (70%), 18 (60%) и 18 (60%) от 30 завършили участници са постигнали намаление от съответно 1, 2 или 3 дни седмично на парентерална поддръжка.

От 39 участници на плацебо, 29 са завършили 24 месеца на лечение с тедуглутид. Средното намаление на парентералното хранене е било 3,11 l/седмично (допълнително намаление от 28,3%). Шестнадесет (16, 55,2%) от 29-те завършили участници са постигнали 20% или по-голямо намаление на парентералното хранене. В края на проучването 14 (48,3%), 7 (24,1%) и 5 (17,2%) от пациентите са постигнали намаление от съответно 1, 2 или 3 дни седмично на парентерална поддръжка. При двама (2) участници парентералната поддръжка, докато са били на тедуглутид.

От 12-те участници, нерандомизирани в основното проучване, 6 са завършили 24 месеца на лечение с тедуглутид. Средното намаление на парентералното хранене е било 4,0 l/седмично (39,4% намаление от изходната стойност – в началото на разширеното проучване), а 4 от 6 завършили (66,7%) са постигнали 20% или по-голямо намаление на парентералната поддръжка. В края на проучването, съответно 3 (50%), 2 (33%) и 2 (33%) са постигнали намаление от 1, 2 или 3 дни седмично на парентерално хранене. Един участник е преустановил парентералната поддръжка, докато е бил на тедуглутид.

В друго двойносляпо, плацебо-контролирано фаза 3 проучване при пациенти със СКЧ и необходимост от парентерално хранене пациентите получават дози от 0,05 mg/kg дневно (n=35) или 0,10 mg/kg дневно (n=32) тедуглутид, или плацебо (n=16) в продължение на 24 седмици.

Първичният анализ за ефикасност на резултатите от проучването не показва статистически значима разлика между групата на тедуглутид 0,10 mg/kg дневно и групата на плацебо, а частта на участниците, получаващи препоръчителната доза тедуглутид от 0,05 mg/kg дневно, които постигат най-малко 20% редукция на парентерално хранене на седмици 20 и 24, показва статистически значима разлика *спрямо* плацебо (46% *спрямо* 6,3%, $p < 0,01$). Лечението с тедуглутид води до намаляване на нуждите от парентерално хранене с 2,5 l/седмично (при изходни стойности преди лечението от порядъка на 9,6 литра) *спрямо* 0,9 l/седмично (при изходни стойности преди лечението от порядъка на 10,7 литра) за плацебо след 24 седмици.

Лечението с тедуглутид предизвиква разрастване на абсорбиращия епител поради значителното увеличаване на височината на власинките в тънките черва.

Шестдесет и пет (65) пациенти влизат в проучване за проследяване на СКЧ в продължение на още 28 седмици лечение. Пациентите на тедуглутид поддържат предишните си назначени дози по време на цялата фаза на разширение, а пациентите на плацебо са рандомизирани за активно лечение с 0,05 или 0,10 mg/kg дневно.

От пациентите, постигнали най-малко 20% редукция на парентерално хранене на седмици 20 и 24 в първоначалното проучване, 75% поддържат траен този отговор на тедуглутид след максимум 1 година непрекъснато лечение.

Средната редукция на седмичния обем на парентералното хранене е 4,9 l/седмично (52% редукция в сравнение с изходните стойности) след една година непрекъснато лечение с тедуглутид.

При двама (2) пациенти, получаващи препоръчителната доза тедуглутид, е било изключено парентералното хранене на седмица 24. Парентералното хранене е било изключено при още един пациент в проучването за проследяване.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на възраст под 1 година

Следните данни за педиатрични пациенти са проучени с помощта на 1,25 mg форма на тедуглутид. Проведено е 24-седмично рандомизирано, отворено, многоцентрово изпитване при 10 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 12 месеца със СКЧ, зависими от парентерално хранене. Целта е да се оцени безопасността, ефикасността/фармакодинамиката и фармакокинетиката на тедуглутид. Участниците са рандомизирани в 2 групи – рамо на стандартни грижи (СГ) (n = 5) и рамо на тедуглутид 0,05 mg/kg/ден (ТЕД) (n = 5).

Намаляване на обема на парентерално хранене

По данни от дневниците на участниците при 3 (60,0%) участници, включени в рамото на ТЕД, и 1 (20,0%) участник в рамото на СГ, има поне 20% намаляване на обема на парентералното хранене в края на лечението (КЛ) спрямо изходното ниво (за 2 участници в рамото на СГ липсват данни).

По данни от дневниците на участниците средният обем (\pm SD) на парентерално хранене на изходно ниво е $95,3\pm 45,93$ ml/kg/ден за участниците в рамото на ТЕД. Средната промяна в обема на парентералното хранене в КЛ спрямо изходното ниво е $-21,5\pm 28,91$ ml/kg/ден, което съответства на средна процентна промяна $-24,8\pm 34,72\%$. Средният обем на парентерално хранене (\pm SD) на изходното ниво е $70,9\pm 14,44$ ml/kg/ден за участниците в рамото на СГ. Средната промяна в обема на парентералното хранене в КЛ спрямо изходното ниво е $-9,5\pm 7,50$ ml/kg/ден, което съответства на средна процентна промяна $-16,8\pm 16,39\%$.

Намаляване на калориите на парентерално хранене

По данни от дневниците на участниците средната процентна промяна в калорийния прием при парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво е $-27,0\pm 29,47\%$ за участници в рамото на ТЕД, и $-13,7\pm 21,87\%$ в рамото на СГ.

Пълно преустановяване на парентералното хранене

Нито един участник не е постигнал ентéralна автономия, т.е. пълно преустановяване на парентерално хранене по време на проучването.

Намаляване на времето на инфузия

По данни от дневниците на участниците средният брой часове на ежедневно прилагане на парентерално хранене на изходно ниво е $11,2\pm 0,79$ часа в рамото на лечение с ТЕД. Средната промяна в ежедневното прилагане на парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво е $-3,1\pm 3,31$ часа, което съответства на средна процентна промяна от $-28,9\pm 30,61\%$. Средният брой часове на ежедневно прилагане на парентерално хранене на изходно ниво е $13,0\pm 1,47$ часа в рамото на СГ. Средната промяна в ежедневното прилагане на парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво е $-0,3\pm 0,63$ часа, което съответства на средна процентна промяна от $-1,9\pm 4,59\%$.

По данни от дневниците на участниците средният брой дни на седмица на прилагане на парентерално хранене е $6,7\pm 0,45$ дни/седмица в рамото на ТЕД. Средната промяна в броя дни на седмица на прилагане на парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво е $-1,9\pm 2,01$ дни/седмица, което съответства на средна процентна промяна от $-28,5\pm 30,05\%$. Средният брой дни на седмица на прилагане на парентерално хранене на изходното ниво е $7,0\pm 0,00$ дни/седмица в рамото на СГ. В рамото на СГ не се наблюдава промяна в ежедневното парентерално хранене в КЛ спрямо изходното ниво.

Педиатрични пациенти на възраст между 1 и 17 години

Представените данни за ефикасността са получени от 2 контролирани проучвания при педиатрични пациенти с продължителност до 24 седмици. Тези проучвания включват 101 пациенти в следните възрастови групи: 1-2 години – 5 пациенти, 2 до <6 години – 56 пациенти, 6 до <12 години – 32 пациенти, 12 до <17 години – 7 пациенти и 17 до <18 години – 1 пациент. Независимо от ограничения размер на извадката, който не позволява значими статистически сравнения, във всички възрастови групи се наблюдават клинично значими числени намаления на необходимостта от парентерална поддръжка.

Тедуглутид е проучван в едно 12-седмично, открито клинично проучване при 42 педиатрични участника на възраст от 1 до 14 години със СКЧ, които са зависими от парентерално хранене. Целите на проучването са да се оцени безопасността, поносимостта и ефикасността на тедуглутид в сравнение със стандартните грижи. Проучвани са три (3) дози тедуглутид, $0,0125$ mg/kg/ден ($n=8$), $0,025$ mg/kg/ден ($n=14$) и $0,05$ mg/kg/ден ($n=15$), в продължение на 12 седмици. Пет (5) участника са включени в кохортата на стандартни грижи.

Пълно преустановяване

Трима участници (3/15, 20%) на препоръчителната доза тедуглутид са изключени от парентералното хранене до седмица 12. След 4-седмичен период на медикаментозно изчистване двама от тези пациенти са започнали отново поддържащо парентерално хранене парентерално хранене.

Намаляване на обема на парентералното хранене

Средната промяна в обема на парентералното хранене от изходното ниво на седмица 12 в ИТТ популацията въз основа на данни от предписанията на лекарите е -2,57 ($\pm 3,56$) l/седмично, съотнесено към -39,11% ($\pm 40,79$) средно намаление, в сравнение с 0,43 ($\pm 0,75$) l/седмично, съотнесено към 7,38% ($\pm 12,76$) увеличение в кохортата на стандартни грижи. На седмица 16 (4 седмици след края на лечението) намаленията на обема на парентералното хранене все още са видими, но по-малки от наблюдаваните на седмица 12, когато участниците са били все още на тедуглутид (средно намаление от -31,80% ($\pm 39,26$) в сравнение с 3,92% ($\pm 16,62$) увеличение в групата на стандартни грижи).

Намаление на калориите на парентералното хранене

На седмица 12 има -35,11% ($\pm 53,04$) средна промяна от изходното ниво в калорийната консумация при парентералното хранене в популацията ИТТ, въз основа на данните от предписанията на лекарите. Съответната промяна в кохортата на стандартни грижи е 4,31% ($\pm 5,36$). На седмица 16 калорийната консумация при парентералното хранене продължава да намалява с процентни средни промени от изходното ниво -39,15% ($\pm 39,08$) в сравнение с 0,87% ($\pm 9,25$) за кохортата на стандартни грижи.

Увеличения на обема на ентералното хранене и калориите от ентерално хранене

Въз основа на данните от предписанията, средната процентна промяна от изходното ниво на седмица 12 в ентералния обем при популацията ИТТ е 25,82% ($\pm 41,59$) в сравнение с 53,65% ($\pm 57,01$) в кохортата на стандартни грижи. Съответното увеличение на калориите от ентерално хранене е 58,80% ($\pm 64,20$) в сравнение с 57,02% ($\pm 55,25$) в кохортата на стандартни грижи.

Намаление на инфузионното време

Средното намаление от изходното ниво на седмица 12 в броя дни/седмица на парентерално хранене в популацията ИТТ, въз основа на данните от предписанията на лекарите е -1,36 ($\pm 2,37$) дни /седмица, съответстващо на процентно намаление -24,49% ($\pm 42,46$). Няма промяна от изходното ниво в кохортата на стандартни грижи. Четирима участници (26,7%) на препоръчителната доза тедуглутид постигат най-малко тридневно намаляване на нуждата от парентерално хранене.

На седмица 12, въз основа на данните от дневника на участниците, те постигат средни процентни намаления 35,55% ($\pm 35,23$) часа на ден в сравнение с изходното ниво, което съответства на намаление в часове/ден на използване на парентерално хранене от -4,18 ($\pm 4,08$), докато участниците в кохортата на стандартни грижи показват минимална промяна на този параметър в същата времева точка.

Едно допълнително 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо проучване е проведено при 59 педиатрични участници на възраст от 1 до 17 години, зависими от парентерална поддръжка. Целта е да се оценят безопасността/поносимостта, фармакокинетиката и ефикасността на тедуглутид. Проучени са две дози тедуглутид: 0,025 mg/kg/ден (n=24) и 0,05 mg/kg/ден (n=26); 9 участници са включени в рамо на стандартни грижи (СГ). Рандомизацията е стратифицирана по възраст в дозовите групи. Резултатите по-долу съответстват на популацията ИТТ при препоръчителната доза 0,05 mg/kg/ден.

Пълно преустановяване на парентералното хранене

Трима (3) педиатрични участници от групата на 0,05 mg/kg постигат допълнителната крайна точка ентерална автономия до седмица 24.

Намаляване на обема на парентералното хранене

Въз основа на данните от дневниците на участниците 18 (69,2%) участници в групата на 0,05 mg/kg/ден постигат първичната крайна точка от $\geq 20\%$ намаление на обема на парентералното хранене/интравенозния обем (PN/IV) в края на лечението в сравнение с изходното ниво; в рамата на СГ 1 (11,1%) участник достига тази крайна точка.

Средната промяна в обема на парентералното хранене от изходното ниво на седмица 24 въз основа на данните от дневниците на участниците е -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/ден, което съответства на -47,51% ($\pm 28,90$); средната промяна в рамата на СГ е -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/ден (което съответства на -10,21% [$\pm 13,59$]).

Намаление на инфузионното време

На седмица 24 инфузионното време е намалено с -3,03 ($\pm 3,84$) часа/ден в рамата на 0,05 mg/kg/ден, което съответства на процентна промяна от -26,09% ($\pm 36,14$). Промяната от изходното ниво в кохортата на СГ е -0,21 ($\pm 0,69$) часа/ден (-1,75% [$\pm 5,89$]).

Средното намаление от изходното ниво на седмица 24 в броя дни/седмица на парентерално хранене въз основа на данните от дневниците на участниците е -1,34 ($\pm 2,24$) дни/седмица, което съответства на процентно намаление от -21,33% ($\pm 34,09$). Няма намаление на дните на PN/IV вливания на седмица в рамата на СГ.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Revestive в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на СКЧ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тедуглутид се абсорбира бързо от местата на подкожно инжектиране, като максимални плазмени нива се наблюдават приблизително 3-5 часа след прилагане на доза при всички дозови нива. Абсолютната бионаличност на подкожно приложение тедуглутид е висока (88%). Не е наблюдавано натрупване на тедуглутид след повторно подкожно приложение.

Разпределение

След подкожно приложение тедуглутид има привиден обем на разпределение 26 литра при пациенти със СКЧ.

Биотрансформация

Метаболизмът на тедуглутид не е напълно изяснен. Тъй като тедуглутид е пептид, има вероятност той да следва основния механизъм за метаболизъм на пептидите.

Елиминиране

Тедуглутид има терминален елиминационен полуживот от приблизително 2 часа. След интравенозно приложение плазменият клирънс на тедуглутид е приблизително 127 ml/h/kg, което е равно на скоростта на гломерулната филтрация (СГФ). Бъбречното елиминиране е потвърдено в проучване, изследващо фармакокинетиката при участници с бъбречно увреждане. Не е наблюдавано натрупване на тедуглутид след повторно подкожно приложение.

Линейност на дозата

Скоростта и степента на абсорбция на тедуглутид е пропорционална на дозата при еднократни и многократни подкожни дози до 20 mg.

Фармакокинетика при субпопулации

Педиатрична популация

След подкожно приложение е доказана подобна C_{max} на тедуглутид във всички възрастови групи (от 4 месеца до 17 години), чрез популационно фармакокинетично моделиране. При педиатрични пациенти на възраст от 4 месеца до 17 години обаче се наблюдават по-ниска

експозиция (AUC) и по-къс полуживот в сравнение с възрастните. Фармакокинетичният профил на тедуглутид при тази педиатрична популация, оценен като клирънс и обем на разпределение, е различен от наблюдавания при възрастни след корекция за телесното тегло. По-конкретно, клирънсът намалява с увеличаване на възрастта от 4 месеца до възрастни. Липсват данни за педиатрични пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност.

Пол

Не са наблюдавани клинично значими различия по пол в клинични проучвания.

Старческа възраст

В проучване фаза 1 не е открита разлика във фармакокинетиката на тедуглутид между здрави участници на възраст под 65 години *спрямо* участници над 65-годишна възраст. Опитът при участници на 75 и повече години е ограничен.

Чернодробно увреждане

В проучване фаза 1 е изследван ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на тедуглутид след подкожно приложение на 20 mg тедуглутид. Максималната експозиция и общата степен на експозиция на тедуглутид след еднократни подкожни дози от 20 mg са по-ниски (10-15%) при участници с умерено чернодробно увреждане, в сравнение с тези при здрави контроли.

Бъбречно увреждане

Във проучване фаза 1 е изследван ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на тедуглутид след подкожно приложение на 10 mg тедуглутид. При прогресиращо бъбречно увреждане до и включително терминална бъбречна недостатъчност основните фармакокинетични параметри на тедуглутид се увеличават с коефициент 2,6 (AUC_{inf}) и 2,1 (C_{max}) в сравнение със здрави индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Хиперплазия на жлъчния мехур, жлъчните пътища в черния дроб и панкреатичните канали са наблюдавани в субхронични и хронични токсикологични проучвания. Тези наблюдения са потенциално свързани с очакваната предвидена фармакология на тедуглутид и са в различна степен обратими в рамките на период на възстановяване от 8-13 седмици след хронично приложение.

Реакции на мястото на инжектиране

В предклинични проучвания са открити тежки грануломатозни възпаления, свързани с местата на инжектиране.

Канцерогенност/мутагенност

Тедуглутид дава отрицателен резултат при тестване в стандартния набор от тестове за генотоксичност.

В проучване за канцерогенност при плъхове свързаните с лечението доброкачествени неоплазми включват тумори на епитела на жлъчните пътища при мъжки екземпляри с експозиция на плазмени нива на тедуглутид приблизително 32 и 155 пъти по-висока от установената при пациенти, на които е прилагана препоръчителната дневна доза (честота съответно 1 на 44 и 4 на 48). Аденоми на лигавица на йеюнума са наблюдавани при 1 на 50 и 5 на 50 мъжки екземпляри с експозиция на плазмени нива на тедуглутид приблизително 10 и 155 пъти съответно по-висока от установената при пациенти, на които е прилагана препоръчителната дневна доза. Освен това е наблюдаван аденокарцином на йеюнума при мъжки плъхове, на които е прилагана най-ниската тествана доза (граница на експозицията в плазмата за животно:човек – приблизително 10 пъти).

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Провеждани са проучвания за оценка на репродуктивната токсичност и токсичността за развитието на тедуглутид при плъхове и зайци в дози от 0, 2, 10 и 50 mg/kg дневно подкожно. Тедуглутид не се свързва с ефекти върху репродуктивните способности, ефекти *in utero* или с параметри на развитието, измерени в проучвания за изследване на фертилитета, ембриофеталното развитие и пре- и постнаталното развитие. Фармакокинетичните данни показват, че експозицията на тедуглутид на заешки фетуси и бозаещи плъхчета е много ниска.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

L-хистидин

Манитол

Натриев фосфат монохидрат

Динатриев фосфат хептахидрат

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

4 години

Реконституиран продукт

Химична и физична стабилност е доказана за 3 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка разтворът трябва да бъде използван незабавно, освен ако методът на реконституиране не изключва риска от микробиално замърсяване.

Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при 2 до 8°C, освен ако реконституирането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах

3 ml флакон (стъклен) с гумена запушалка (бромбутилова), съдържащ 5 mg тедуглутид.

Разтворител

Предварително напълнена спринцовка (стъклена) с бутала (бромбутилови), съдържаща 0,5 ml разтворител.

Опаковки с 1 флакон прах с 1 предварително напълнена спринцовка или 28 флакона прах с 28 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Определянето на броя на флаконите, необходими за прилагане на една доза, трябва да се основава на теглото на конкретния пациент и препоръчителната доза от 0,05 mg/kg дневно. Лекарят трябва да измерва теглото на пациента при всяко посещение, да определя дневната доза за приложение до следващото посещение и съответно да информира пациента.

Таблиците с обемите за инжектиране въз основа на препоръчителната доза според телесното тегло както за възрастни, така и за педиатрични пациенти, са дадени в точка 4.2:

Предварително напълнената спринцовка трябва да се сглоби с игла за реконституиране.

Прахът във флакона след това трябва да се разтвори чрез добавяне на цялото количество разтворител от предварително напълнената спринцовка.

Флаконът не трябва да се разклаща, но може да се завърти между дланите и внимателно да се преобърне веднъж. След като във флакона се образува бистър безцветен разтвор, той трябва да се изтегли в 1 ml спринцовка за инжектиране (или 0,5 ml, или по-малка спринцовка за инжектиране за педиатрична употреба) с градуирани деления по 0,02 ml или по-малко (не е включена в опаковката).

Ако са необходими два флакона, процедурата за втория флакон трябва да се повтори и допълнителното количество разтвор да се изтегли в спринцовката с разтвора от първия флакон. Всеки обем, превишаващ предписаната доза в милилитри, трябва да бъде изгонен и изхвърлен.

Разтворът трябва да се инжектира подкожно в почистена област на корема или, ако това не е възможно, на бедрото (вж. точка 4.2 „Начин на приложение”) с помощта на тънка игла за подкожни инжекции.

Подробни инструкции за приготвянето и инжектирането на Revestive са дадени в листовката за пациента.

Разтворът не трябва да се използва, ако е мътен или съдържа видими частици.

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Всички игли и спринцовки трябва да се изхвърлят в контейнер за изхвърляне на остри предмети.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 Y754
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 август 2012 г.
Дата на последно подновяване: 23 юни 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Международен регистър на Синдрома на късото черво</p> <p>Неинтервенционално проучване (NIS) за събиране на допълнителни данни за безопасност, с цел допълнително изясняване на потенциалния и идентифициран риск, както е посочено в ПУР, базиран на одобрения протокол на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP).</p> <p>Междинни данни за неинтервенционалното проучване (NIS) трябва да бъдат представяни всяка втора година.</p>	<p>Четири междинни доклада ще бъдат предоставени до 6 месеца, след датите за заключване на базата данни (т.е., 4-то тримесечие на 2016 г., 4-то тримесечие на 2018 г., 4-то тримесечие на, 2020 г. и).</p> <p>4-то тримесечие на 2022 г.).</p>
<p>Заключителен доклад на проучването</p>	<p>3-то тримесечие на 2031 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revestive 1,25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
тедуглутид
За деца и юноши

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с прах съдържа 1,25 mg тедуглутид. След реконституиране всеки флакон съдържа 1,25 mg тедуглутид в 0,5 ml разтвор, което съответства на концентрация от 2,5 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: L-хистидин, манитол, натриев фосфат монохидрат, динатриев фосфат хептахидрат
Разтворител: Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор
28 флакона с прах, съдържащи 1,25 mg тедуглутид
28 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
След реконституиране разтворът трябва да бъде използван незабавно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 Y754
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/787/003 28 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Revestive 1,25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revestive 5 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
тедуглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с прах съдържа 5 mg тедуглутид. След реконституиране всеки флакон съдържа 5 mg тедуглутид в 0,5 ml разтвор, което съответства на концентрация от 10 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: L-хистидин, манитол, натриев фосфат монохидрат, динатриев фосфат хептахидрат, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Разтворител: Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор
1 флакон прах, съдържащ 5 mg тедуглутид
1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 0,5 ml разтворител
28 флакона прах, съдържащи 5 mg тедуглутид
28 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

След реконституиране разтворът трябва да бъде използван незабавно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2, D02 Y754

Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/787/002 1 флакон

EU/1/12/787/001 28 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Revestive 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Revestive 1,25 mg прах за инжекционен разтвор
тедуглутид
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,25 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Revestive 5 mg прах за инжекционен разтвор
тедуглутид
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА С РАЗТВОРИТЕЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Revestive

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

За реконституиране

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Revestive 1,25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор тедуглутид (teduglutide) За деца и юноши

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете, фармацевта или медицинската сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите
- Ако детето получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Revestive и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Revestive
3. Как да използвате Revestive
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Revestive
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Revestive и за какво се използва

Revestive съдържа активното вещество тедуглутид. То подобрява усвояването на хранителни вещества и течности от стомашно-чревния тракт (червата), който е останал на детето Ви. Revestive се използва за лечение на деца и юноши (на възраст 1 и повече години) със синдром на късото черво. Синдромът на късото черво е нарушение, произтичащо от невъзможността за усвояване на хранителни вещества и течности в червата. Той често се причинява от оперативно отстраняване на цялото тънко черво или на част от него.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Revestive

Не използвайте Revestive

- ако Вашето дете е алергично към тедуглутид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или остатъчни следи от тетрациклин.
- ако Вашето дете има или има съмнения, че има рак.
- ако Вашето дете е имало рак в стомашно-чревния тракт, включително в черния дроб, в жлъчния мехур или жлъчните пътища и в панкреаса в рамките на последните пет години.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето дете, преди да използвате Revestive:

- ако функцията на черния дроб на Вашето дете е силно понижена. Лекарят ще вземе това предвид, когато предписва това лекарство.
- ако Вашето дете страда от някои сърдечносъдови заболявания (засягащи сърцето и/или кръвоносните съдове), например високо кръвно налягане (хипертония), или има слабо сърце (сърдечна недостатъчност). Признаците и симптомите включват рязко наддаване на тегло, подуване на лицето, подуване на глезените и/или задух.
- ако Вашето дете има други тежки заболявания, които не са добре контролирани. Лекарят ще вземе това предвид, когато предписва това лекарство.
- ако функцията на бъбреците на Вашето дете е понижена. Може да се наложи лекарят да даде на Вашето дете по-ниска доза от това лекарство.

Когато започвате лечение и по време на лечението с Revestive, лекарят може да коригира количеството интравенозни течности или храна, които Вашето дете получава.

Медицински прегледи преди и по време на лечението с Revestive

Преди Вашето дете да започне лечение с това лекарство, ще му бъде направено изследване, за да се види дали има кръв в изпражненията. На Вашето дете ще бъде извършена и колоноскопия (процедура, с помощта на която се вижда дебелинотата и правото черво отвътре), за да се провери за наличие на полипи (малки необичайни израстъци) и те да са отстранени, ако има необяснима кръв в изпражненията. Ако се открият полипи преди лечението с Revestive, лекарят ще реши дали Вашето дете да използва това лекарство. Revestive не трябва да се използва, ако при колоноскопията се открие рак. Лекарят ще продължи да прави колоноскопии, ако Вашето дете продължава лечението с Revestive. Лекарят ще следи телесните течности и електролитите на Вашето дете, тъй като дисбалансът може да предизвика претоварване с течности или обезводняване.

Лекарят ще полага специални грижи и ще наблюдава функцията на тънките черва на Вашето дете и ще следи за признаци и симптоми, указващи проблеми с жлъчния мехур, жлъчните пътища и панкреаса.

Деца и юноши

Деца на възраст под 1 година

Това лекарство не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година, тъй като има ограничен опит с Revestive в тази възрастова група.

Други лекарства и Revestive

Информирайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра, ако Вашето дете използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства.

Revestive може да окаже влияние на абсорбцията в червата на други лекарства и следователно на тяхното действие. Може да се наложи лекарят да промени дозата на другите лекарства на Вашето дете.

Бременност и кърмене

Ако Вашата дъщеря е бременна или кърми, употребата на Revestive не се препоръчва. Ако Вашата дъщеря е бременна или кърми, смята, че може да е бременна или планира бременност, посъветвайте се с лекаря, фармацевта или медицинската сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране, каране на велосипед и работа с машини

От това лекарство може да се чувства замаяност. Ако това се случи, не трябва да се шофира, да се кара велосипед и да се работи с машини, докато отминете.

Важна информация за някои от съставките на Revestive

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза. Това означава, че то практически не съдържа натрий.

Необходимо е внимание, ако Вашето дете е алергично към тетрациклин (вижте точката „**Не използвайте Revestive**“).

3. Как да използвате Revestive

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете, фармацевта или медицинската сестра.

Доза

Препоръчителната дневна доза за Вашето дете е 0,05 mg на килограм телесно тегло. Дозата ще бъде дадена в милилитри (ml) разтвор.

Лекарят ще избере точната доза за Вашето дете в зависимост от телесното му тегло. Той ще Ви каже каква доза трябва да се инжектира. Ако не сте сигурни, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра.

Как да използвате Revestive

Revestive се инжектира под кожата (подкожно) веднъж дневно. Можете да поставяте сами инжекцията или това да направи друг човек, например лекарят на Вашето дете, неговият/нейният асистент или Вашата патронажна медицинска сестра. Ако Вие или лицето, което се грижи за детето, инжектирате лекарството, трябва да бъдете подходящо обучени от лекаря или медицинската сестра. В края на тази листовка ще намерите подробни инструкции за поставяне на инжекции.

Строго се препоръчва всеки път, когато Вашето дете получава доза Revestive, да се записват името и номера на партидата на продукта, за да се поддържа архив за използваните партиди.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Revestive

Ако сте инжектирали по-голяма доза Revestive, отколкото Ви е казано от лекаря на Вашето дете, трябва да се свържете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Revestive

Ако сте пропуснали да инжектирате това лекарство (или не можете да го инжектирате в обичайното време), направете това колкото е възможно по-скоро същия ден. Никога не използвайте повече от една инжекция в един и същи ден. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Revestive

Продължете да използвате това лекарство толкова дълго, за колкото лекарят на Вашето дете го е предписал. Не спирайте да използвате това лекарство, без да се консултирате с лекаря, тъй като внезапното спиране може да предизвика промени в баланса на течностите в организма на Вашето дете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на Вашето дете, фармацевта или медицинската сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако се появи някоя от следните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Застойна сърдечна недостатъчност. Свържете се с лекаря на Вашето дете, ако то усети умора, задух или подуване на глезените или краката, или подуване на лицето.
- Възпаление на панкреаса (панкреатит). Свържете се с лекаря на Вашето дете или със службата за спешна медицинска помощ, ако то получи силна стомашна болка или треска
- Чревна обструкция (запушване на червата). Свържете се с лекаря на Вашето дете или със службата за спешна медицинска помощ, ако то получи силна стомашна болка, повръщане или запек
- Намаляване на потока на жлъчка от жлъчния мехур и/или възпаление на жлъчния мехур. Свържете се с лекаря на Вашето дете или със службата за спешна медицинска помощ, ако то получи пожълтяване на кожата и бялото на очите, сърбеж, тъмна урина и светли изпражнения или болка в горната дясна част на корема или средната част на корема, около стомаха.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Припадъци. Ако пулсът и дишането са нормални и Вашето дете се съвземе бързо, говорете с лекаря. В други случаи, потърсете помощ колкото е възможно по-бързо.

Други нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекция на дихателните пътища (всякаква инфекция на синусите, гърлото, дихателните пътища или белите дробове)
- Главоболие
- Болки в стомаха, подут стомах, гадене, подуване на stomata (изкуствен отвор за отделяне на изпражненията), повръщане
- Зачервяване, болка или подуване на мястото на инжектиране

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Грип (инфлуенца) или грипоподобни симптоми
- Намален апетит
- Отичане на ръцете и/или стъпалата
- Проблеми със съня, тревожност
- Кашлица, недостиг на въздух
- Полипи (малки необичайни израстъци) в дебелото черво на Вашето дете
- Изпускане на газове (флатуленция)
- Стесняване или блокиране на панкреатичните канали на Вашето дете, което може да причини възпаление на панкреаса
- Възпаление на жлъчния мехур

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Полипи (малки необичайни израстъци) в тънкото черво на Вашето дете

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Алергична реакция (свръхчувствителност)

- Задържане на течности
- Полипи (малки необичайни израстъци) в стомаха на Вашето дете

Употреба при деца и юноши

Обикновено нежеланите реакции при деца и юноши са подобни на наблюдаваните при възрастни.

Има ограничен опит при деца на възраст под 1 година.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Revestive

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия, флакона и предварително напълнена спринцовка след „Годен до:” и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След реконституиране, от микробиологична гледна точка, разтворът трябва да бъде използван незабавно. Доказана е обаче химична и физична стабилност за период от 24 часа при 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е мътен или съдържа видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Изхвърляйте всички игли и спринцовки в контейнер за изхвърляне на остри предмети.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Revestive

- Активното вещество е тедуглутид. Един флакон с прах съдържа 1,25 mg тедуглутид. След реконституиране всеки флакон съдържа 1,25 mg тедуглутид в 0,5 ml разтвор, което съответства на концентрация от 2,5 mg/ml.
- Другите съставки са L-хистидин, манитол, натриев фосфат монохидрат, динатриев фосфат хептахидрат.
- Разтворителят съдържа вода за инжекции.

Как изглежда Revestive и какво съдържа опаковката

Revestive представлява прах и разтворител за инжекционен разтвор (1,25 mg тедуглутид във флакон, 0,5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка).

Прахът е бял, а разтворителят е бистър и безцветен.

Revestive се предлага в опаковки от 28 флакона прах с 28 предварително напълнени спринцовки.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 Y754
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

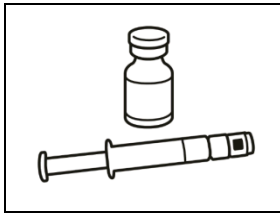
Дата на последно преразглеждане на листовката .

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Инструкции за приготвяне и инжектиране на Revestive

Важна информация:

- Прочетете листовката, преди да използвате Revestive.
- Revestive е предназначен за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).
- Не инжектирайте Revestive във вена (интравенозно) или мускул (интрамускулно).
- Съхранявайте Revestive на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Revestive след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия, флакона и предварително напълнената спринцовка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
- Да не се замразява.
- След реконституиране, от микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва незабавно. Доказана е обаче химична и физична стабилност за период от 24 часа при 25°C.
- Не използвайте Revestive, ако забележите, че разтворът е мътен или съдържа видими частици.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.
- Изхвърляйте всички игли и спринцовки в контейнер за остри предмети.



Материали, предоставени в опаковката:

- 28 флакона с 1,25 mg тедуглутид под формата на прах
- 28 предварително напълнени спринцовки с разтворител

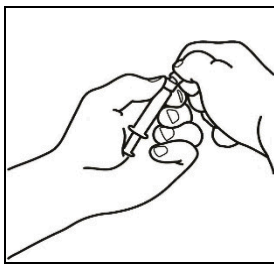
Необходими материали, които не са включени в опаковката:

- Игли за реконституиране (размер 22G, дължина 1½ инча (0,7 x 40 mm))
- Спринцовки за инжектиране по 0,5 или 1 ml (с градуирани деления по 0,02 ml или по-малко). *За деца може да се използва спринцовка за инжектиране от 0,5 ml (или по-малка)*
- Тънки инжекционни игли за подкожно инжектиране (напр. размер 26G, дължина 5/8 инча (0,45 x 16 mm) или по-малки игли за деца, според случая)
- Кърпички, напоени със спирт
- Тампони, напоени със спирт
- Непробиваем контейнер за безопасно изхвърляне на използваните спринцовки и игли

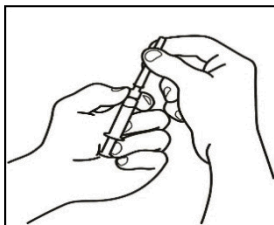
ЗАБЕЛЕЖКА: Преди да започнете, се уверете, че имате чиста работна повърхност и че сте измили ръцете си, преди да продължите.

1. Сглобете предварително напълнената спринцовка

След като сте приготвили всички материали, трябва да сглобите предварително напълнената спринцовка. Следващата процедура показва как да направите това.



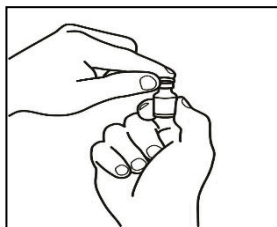
1.1 Вземете предварително напълнената спринцовка с разтворител и отчупете горната част на бялата пластмасова капачка, така че тя да е готова за прикрепване на иглата за реконституиране.



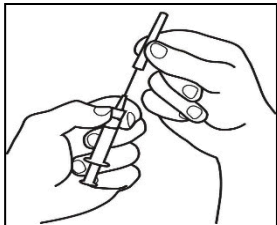
1.2 Прикрепете иглата за реконституиране (22G, 1½ инча (0,7 x 40 mm)) към сглобената предварително напълнена спринцовка, като я завинтите по посока на часовниковата стрелка.

2. Разтворете праха

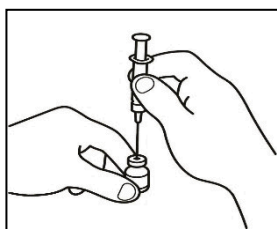
В този момент сте готови за разтваряне на праха с разтворителя.



2.1 Отстранете синьото отчупващо се капаче от флакона с прах и почистете горната му част с кърпичка, напоена със спирт, и оставете да изсъхне. Не докосвайте върха на флакона.

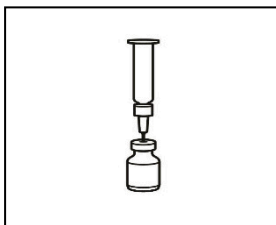


2.2 Свалете предпазителя на иглата за реконституиране, поставена върху сглобената предварително напълнена спринцовка с разтворител, без да докосвате върха на иглата.

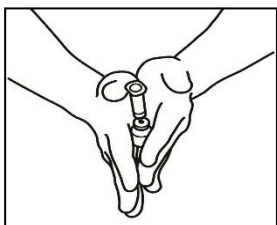


2.3 Вземете флакона с праха, вкарайте иглата за реконституиране, която е прикрепена към сглобената предварително напълнена спринцовка, в центъра на гумената запушалка и внимателно натиснете буталото докрай, за да инжектирате цялото количество разтворител във флакона.

2.4
празната
флакона в

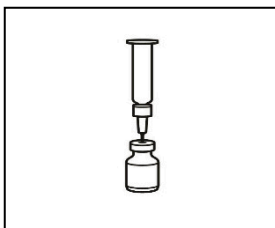


Оставете иглата за реконституиране и спринцовка прикрепени към флакона. Оставете покой за около 30 секунди.



2.5 Внимателно завъртете флакона между дланите си за около 15 секунди. След това внимателно обърнете флакона с дъното нагоре веднъж, докато иглата за реконституиране и празната спринцовка са все още прикрепени към флакона.

ЗАБЕЛЕЖКА: Не разклащайте флакона. Разклащането на флакона може да образува пяна, което затруднява изтеглянето на разтвора от него.



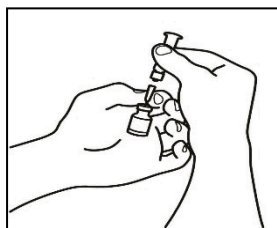
2.6 Оставете флакона в покой за около две минути.

2.7 Огледайте флакона за неразтворен прах. Ако е останало някакво количество прах, повторете стъпки 2.5 и 2.6. Не разклащайте флакона. Ако все още има известно количество неразтворен прах, изхвърлете флакона и започнете приготвянето отначало с нов флакон.

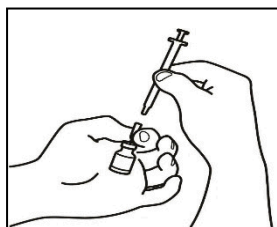
ЗАБЕЛЕЖКА: Крайният разтвор трябва да е бистър. Ако разтворът е мътен или съдържа видими частици, не го инжектирайте.

ЗАБЕЛЕЖКА: След приготвянето разтворът трябва да се използва веднага. Той трябва да се съхранява под 25°C, а времето за съхранение е максимум двадесет и четири часа.

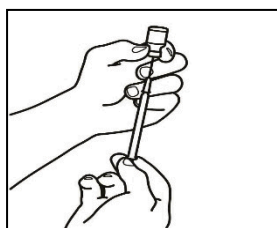
3. Пригответе спринцовката за инжектиране



3.1 Извадете спринцовката за реконституиране от иглата за реконституиране, която все още е във флакона, и изхвърлете спринцовката за реконституиране.

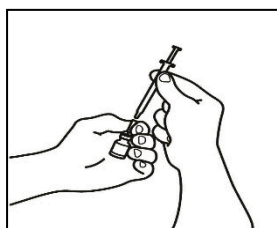


3.2 Вземете спринцовката за инжектиране и я прикрепете към иглата за реконституиране, която все още се намира във флакона.

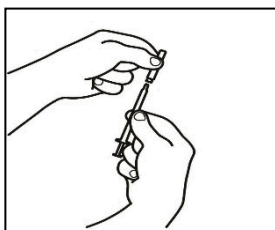


3.3 Обърнете флакона с дъното нагоре, приплъзнете върха на иглата за реконституиране близо до капачката и оставете цялото лекарство да напълни спринцовката, като леко издърпвате буталото.

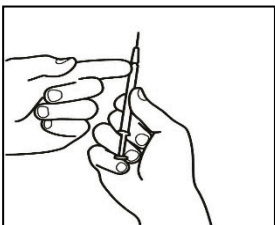
ЗАБЕЛЕЖКА: Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че имате нужда от два флакона, пригответе втора предварително напълнена спринцовка с разтворител и втори флакон с прах, както е показано на основните стъпки 1 и 2. Изтеглете разтвора от втория флакон в същата спринцовка за инжектиране чрез повтаряне на основната стъпка 3.



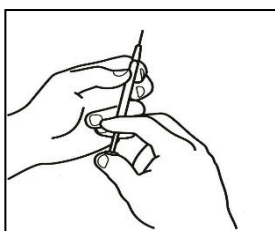
3.4 Отстранете спринцовката за инжектиране от иглата за реконституиране, като я оставите във флакона. Изхвърлете флакона и иглата за реконституиране заедно в контейнера за изхвърляне на остри предмети.



3.5 Вземете иглата за инжектиране, но не изхвърляйте пластмасовия предпазител на иглата. Поставете иглата на спринцовката за инжектиране, която съдържа лекарството.

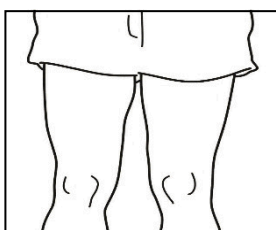
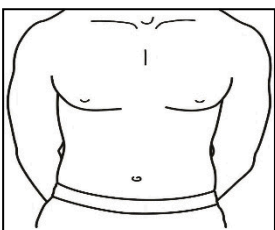


3.6 Проверете за въздушни мехурчета. При наличие на въздушни мехурчета почуквайте леко спринцовката, докато те се издигнат в горната ѝ част. След това леко натиснете буталото, за да изгоните въздуха.



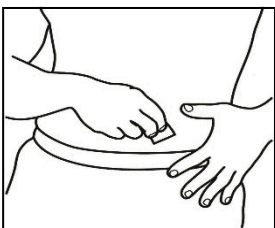
3.7 Дозата на Вашето дете в милилитри е изчислена от неговия лекар. Изхвърлете излишния обем от спринцовката, докато предпазителят е все още върху иглата, така че да се достигне Вашата доза.

4. Инжектирайте разтвора

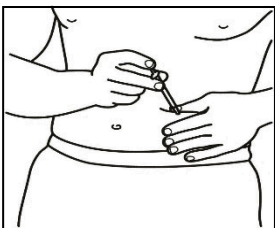


4.1 Намерете област на корема на Вашето дете или, ако то има болка или втвърдяване на тъканта на корема, на бедрото му, където е лесно да поставите инжекцията (вижте диаграмата).

ЗАБЕЛЕЖКА: Не използвайте една и съща област всеки ден за всяка инжекция – редувайте местата (използвайте горната, долната, лявата и дясната страна на корема на Вашето дете), за да избегнете появата на дискомфорт. Избягвайте области, които са възпалени, подути, с белези или бенки, родилни петна или други увреждания.



4.2 Почистете кожата на Вашето дете на предвиденото място на инжектиране с тампон, напоен със спирт, с помощта на кръгови движения, насочени навън. Оставете участъка да изсъхне на въздух.



4.3 Свалете пластмасовия предпазител от иглата на приготвената спринцовка за инжектиране. Внимателно захванете почистената кожа на мястото на инжектиране с една ръка. С другата ръка хванете спринцовката така, както бихте държали молив. Сгънете китката си назад и бързо въведете иглата под ъгъл 45°.

4.4 Издърпайте леко буталото назад. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и сменете иглата на спринцовката за инжектиране с чиста игла със същия размер. Все още

можете да използвате лекарството, което вече е в спринцовката. Опитайте се да инжектирате на друго място в почистения участък от кожата.

4.5 Инжектирайте лекарството бавно чрез постоянен натиск върху буталото, докато цялото количество лекарство бъде инжектирано и спринцовката се изпразни.

4.6 Изтеглете иглата от кожата и изхвърлете иглата и спринцовката заедно в контейнера за изхвърляне на остри предмети. Възможна е появата на леко кървене. Ако е необходимо, притиснете леко върху мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, или с марля с размери 2x2, докато кървенето спре.

4.7 Изхвърлете всички игли и спринцовки в контейнер за изхвърляне на остри предмети или в контейнер с твърди стени (например бутилка от почистващ препарат с капак). Този контейнер трябва да бъде непробиваем (отгоре и отстрани). Ако имате нужда от контейнер за изхвърляне на остри предмети, моля, свържете се с лекаря на Вашето дете.

Листовка: информация за пациента

Revestive 5 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор тедуглутид (teduglutide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Revestive и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Revestive
3. Как да използвате Revestive
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Revestive
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Revestive и за какво се използва

Revestive съдържа активното вещество тедуглутид. То подобрява усвояването на хранителни вещества и течности от стомашно-чревния тракт (червата), който Ви е останал.

Revestive се използва за лечение на възрастни, деца и юноши (на възраст 1 и повече години) със синдром на късото черво. Синдромът на късото черво е нарушение, произтичащо от невъзможността за усвояване на хранителни вещества и течности в червата. Той често се причинява от оперативно отстраняване на цялото тънко черво или на част от него.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Revestive

Не използвайте Revestive

- ако сте алергични към тедуглутид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или остатъчни следи от тетрациклин.
- ако имате или има съмнения, че имате рак.
- ако сте имали рак в стомашно-чревния тракт, включително в черния дроб, в жлъчния мехур или жлъчните пътища и в панкреаса в рамките на последните пет години.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Revestive:

- ако функцията на черния Ви дроб е силно понижена. Вашият лекар ще вземе това предвид, когато Ви предписва това лекарство.
- ако страдате от някои сърдечносъдови заболявания (засягащи сърцето и/или кръвоносните съдове), например високо кръвно налягане (хипертония), или имате слабо сърце (сърдечна недостатъчност). Признаците и симптомите включват рязко наддаване на тегло, подуване на лицето, подуване на глезените и/или задух.
- ако имате други тежки заболявания, които не са добре контролирани. Вашият лекар ще вземе това предвид, когато Ви предписва това лекарство.
- ако функцията на бъбреците Ви е понижена. Може да се наложи Вашият лекар да ви даде по-ниска доза от това лекарство.

Когато започвате лечение и по време на лечението с Revestive, Вашият лекар може да коригира количеството интравенозни течности или храна, които получавате.

Медицински прегледи преди и по време на лечението с Revestive

Преди да започнете лечение с това лекарство, Вашият лекар ще трябва да извърши колоноскопия (процедура за разглеждане на вътрешността на дебелото и правото черво), за да провери за наличието на полипи (малки необичайни израстъци) и да ги премахне. Препоръчително е Вашият лекар да провежда тези изследвания веднъж годишно през първите 2 години след началото на лечението, а след това - най-малко веднъж на пет години. Ако се открият полипи преди или по време на лечението с Revestive, Вашият лекар ще реши дали трябва да продължите да използвате това лекарство. Revestive не трябва да се използва, ако по време на колоноскопията се открие рак. Лекарят ще следи телесните течности и електролитите, тъй като дисбалансът може да предизвика претоварване с течности или обезводняване.

Вашият лекар специално ще се погрижи и ще наблюдава функцията на тънките Ви черва, и ще следи за признаци и симптоми, показващи проблеми от страна на жлъчния мехур, жлъчните пътища и панкреаса.

Деца и юноши

Медицински прегледи преди и по време на лечението с Revestive

Преди да започнете лечение с това лекарство, ще трябва да Ви се направи изследване, за да се види дали има кръв в изпражненията. Ще Ви бъде извършена и колоноскопия (процедура, с помощта на която се вижда дебелото и правото черво отвътре), за да се провери за наличие на полипи (малки необичайни израстъци) и те да са отстранени, ако имате необяснима кръв в изпражненията. Ако се открият полипи преди лечението с Revestive, Вашият лекар ще реши дали да използвате това лекарство. Revestive не трябва да се използва, ако при колоноскопията се открие рак. Вашият лекар ще продължи да Ви прави колоноскопии, ако продължавате лечението с Revestive. Лекарят ще следи телесните течности и електролитите на Вашето дете, тъй като дисбалансът може да предизвика претоварване с течности или дехидратация.

Деца на възраст под 1 година

Това лекарство не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година, тъй като има ограничен опит с Revestive в тази възрастова група.

Други лекарства и Revestive

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Revestive може да окаже влияние на абсорбцията в червата на други лекарства и следователно на тяхното действие. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на другите Ви лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, употребата на Revestive не се препоръчва.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да Ви накара да се чувствате замаяни. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

Важна информация за някои от съставките на Revestive

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза. Това означава, че то практически не съдържа натрий.

Необходимо е внимание, ако сте алергични към тетрациклин (вижте точката „**Не използвайте Revestive**“).

3. Как да използвате Revestive

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Доза

Препоръчителната дневна доза е 0,05 mg на килограм телесно тегло. Дозата ще бъде дадена в милилитри (ml) разтвор.

Вашият лекар ще избере точната доза за Вас в зависимост от телесното Ви тегло. Той ще Ви каже каква доза трябва да се инжектира. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Употреба при деца и юноши

Revestive може да се използва при деца и юноши (на възраст 1 и повече години). Използвайте лекарството точно както Ви е казал Вашият лекар.

Как да използвате Revestive

Revestive се инжектира под кожата (подкожно) веднъж дневно. Можете да си поставите сами инжекцията или това да направи друг човек, например Вашият лекар, неговият/нейният асистент или Вашата патронажна медицинска сестра. Ако Вие или лицето, което се грижи за Вас, инжектирате лекарството, Вие или лицето, което се грижи за Вас, трябва да бъдете подходящо обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. В края на тази листовка ще намерите подробни инструкции за поставяне на инжекции.

Строго се препоръчва всеки път, когато Вие или Вашето дете получавате доза Revestive, да се записват името и номера на партидата на продукта, за да се поддържа архив за използваните партиди.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Revestive

Ако сте инжектирали по-голяма доза Revestive, отколкото Ви е казано от Вашия лекар, трябва да се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Revestive

Ако сте пропуснали да инжектирате това лекарство (или не можете да го инжектирате в обичайното време), направете това колкото е възможно по-скоро същия ден. Никога не използвайте повече от една инжекция в един и същи ден. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Revestive

Продължете да използвате това лекарство толкова дълго, за колкото Вашия лекар Ви го е предписал. Не спирайте да използвате това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар, тъй като внезапното спиране може да предизвика промени в баланса на течностите в организма Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако се появи някоя от следните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Застойна сърдечна недостатъчност. Свържете се с Вашия лекар, ако усетите умора, задух или подуване на глезените или краката, или подуване на лицето.
- Възпаление на панкреаса (панкреатит). Свържете се с Вашия лекар или със службата за спешна медицинска помощ, ако получите силна стомашна болка или треска
- Чревна обструкция (запушване на червата). Свържете се с Вашия лекар или със службата за спешна медицинска помощ, ако получите силна стомашна болка, повръщане или запек
- Намаляване на потока на жлъчка от жлъчния мехур и/или възпаление на жлъчния мехур. Свържете се с Вашия лекар или със службата за спешна медицинска помощ, ако получите пожълтяване на кожата и бялото на очите, сърбеж, тъмна урина и светли изпражнения или болка в горната дясна част на корема или средната част на корема, около стомаха.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Припадък. Ако пулсът и дишането Ви са нормални и се събудите бързо, посъветвайте се с Вашия лекар. В противен случай потърсете помощ колкото може по-скоро.

Други нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекция на дихателните пътища (всякаква инфекция на синусите, гърлото, дихателните пътища или белите дробове)
- Главоболие
- Болки в стомаха, подут стомах, гадене, подуване на stomata (изкуствен отвор за отделяне на изпражненията), повръщане
- Зачервяване, болка или подуване на мястото на инжектиране
- Подуване на ръцете и/или стъпалата

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Грип (инфлуенца) или грипоподобни симптоми
- Намален апетит
- Отичане на ръцете и/или стъпалата
- Проблеми със съня, тревожност

- Кашлица, недостиг на въздух
- Полипи (малки необичайни израстъци) в дебелото черво
- Изпускане на газове (флатуленция)
- Стесняване или блокиране на панкреатичните канали, което може да причини възпаление на панкреаса
- Възпаление на жлъчния мехур

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Полипи (малки необичайни израстъци) в тънкото черво

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Алергична реакция (свръхчувствителност)
- Задържане на течности
- Полипи (малки необичайни израстъци) в стомаха

Употреба при деца и юноши

Обикновено нежеланите реакции при деца и юноши са подобни на наблюдаваните при възрастни.

Има ограничен опит при деца на възраст под 1 година.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Revestive

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия, флакона и предварително напълнена спринцовка след „Годен до:” и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

След реконституиране, от микробиологична гледна точка, разтворът трябва да бъде използван незабавно. Доказана е обаче химична и физична стабилност за период от 3 часа при 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е мътен или съдържа видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат да опазване на околната среда. Изхвърляйте всички игли и спринцовки в контейнер за изхвърляне на остри предмети.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Revestive

- Активното вещество е тедуглутид. Един флакон с прах съдържа 5 mg тедуглутид. След реконституиране всеки флакон съдържа 5 mg тедуглутид в 0,5 ml разтвор, което съответства на концентрация от 10 mg/ml.
- Другите съставки са: L-хистидин, манитол, натриев фосфат монохидрат, динатриев фосфат хептахидрат, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН).
- Разтворителят съдържа вода за инжекции.

Как изглежда Revestive и какво съдържа опаковката

Revestive представлява прах и разтворител за инжекционен разтвор (5 mg тедуглутид във флакон, 0,5 ml разтворител в предварително напълнена спринцовка).

Прахът е бял, а разтворителят е бистър и безцветен.

Revestive се предлага в опаковки от 1 флакон прах с 1 предварително напълнена спринцовка или 28 флакона прах с 28 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат налични.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 Y754
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

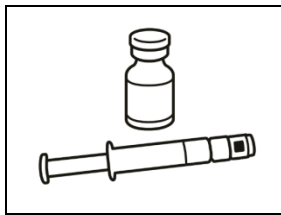
Дата на последно преразглеждане на листовката .

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Инструкции за приготвяне и инжектиране на Revestive

Важна информация:

- Прочетете листовката, преди да използвате Revestive.
- Revestive е предназначен за инжектиране под кожата (подкожна инжекция).
- Не инжектирайте Revestive във вена (интравенозно) или мускул (интрамускулно).
- Съхранявайте Revestive на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Revestive след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия, флакона и предварително напълнената спринцовка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 25°C.
- Да не се замразява.
- След реконституиране, от микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва незабавно. Доказана е обаче химична и физична стабилност за период от 3 часа при 25°C.
- Не използвайте Revestive, ако забележите, че разтворът е мътен или съдържа видими частици.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.
- Изхвърляйте всички игли и спринцовки в контейнер за остри предмети.



Материали, предоставени в опаковката:

- 1 или 28 флакона с 5 mg тедуглутид под формата на прах
- 1 или 28 предварително напълнени спринцовки с разтворител

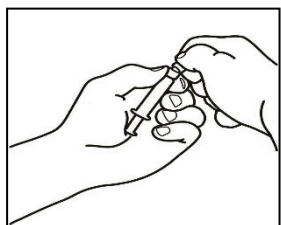
Необходими материали, които не са включени в опаковката:

- Игли за реконституиране (размер 22G, дължина 1½ инча (0,7 x 40 mm))
- Спринцовки за инжектиране по 0,5 или 1 ml (с градуирани деления по 0,02 ml или по-малко). *За деца може да се използва спринцовка за инжектиране от 0,5 ml (или по-малка)*
- Тънки инжекционни игли за подкожно инжектиране (напр. размер 26G, дължина 5/8 инча (0,45 x 16 mm) или по-малки игли за деца, според случая)
- Кърпички, напоени със спирт
- Тампони, напоени със спирт
- Непробиваем контейнер за безопасно изхвърляне на използваните спринцовки и игли

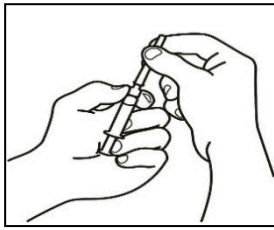
ЗАБЕЛЕЖКА: Преди да започнете, се уверете, че имате чиста работна повърхност и че сте измили ръцете си, преди да продължите.

1. Сглобете предварително напълнената спринцовка

След като сте приготвили всички материали, трябва да сглобите предварително напълнената спринцовка. Следващата процедура показва как да направите това.



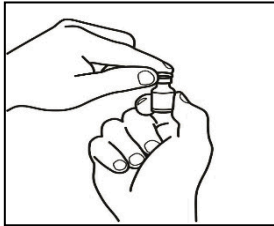
1.1 Вземете предварително напълнената спринцовка с разтворител и отчупете горната част на бялата пластмасова капачка на предварително напълнената спринцовка, така че тя да е готова за прикрепване на иглата за разтваряне.



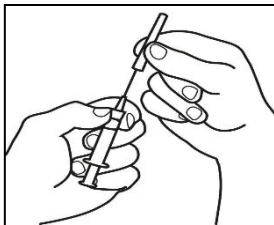
1.2 Прикрепете иглата за разтваряне (22G, 1½ инча (0,7 x 40 mm)) към сглобената предварително напълнена спринцовка, като я завинтите по посока на часовниковата стрелка.

2. Разтворете праха

В този момент сте готови за разтваряне на праха с разтворителя.

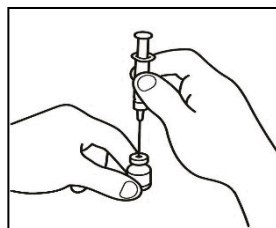


2.1 Отстранете зеленото отчупващо се капаче от флакона с прах и почистете горната му част с кърпичка, напоена със спирт, и оставете да изсъхне. Не докосвайте върха на флакона.

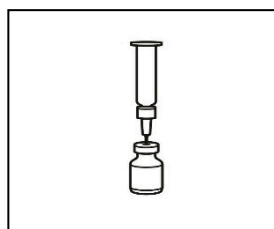


2.2 Свалете предпазителя на иглата за разтваряне, поставена върху сглобената предварително напълнена спринцовка с разтворител, без да докосвате върха на иглата.

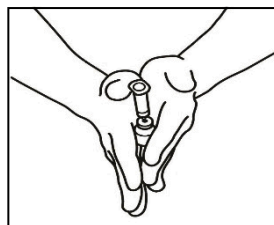
2.3 Вземете която е прикрепена спринцовка, в натиснете буталото разтворител във



флакона с праха, вкарайте иглата за разтваряне, към сглобената предварително напълнена центъра на гумената запушалка и внимателно докрай, за да инжектирате цялото количество флакона.

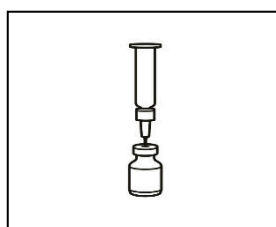


2.4 Оставете иглата за разтваряне и празната спринцовка прикрепени към флакона. Оставете флакона в покой за около 30 секунди.



2.5 Внимателно завъртете флакона между дланите си за около 15 секунди. След това внимателно обърнете флакона с дъното нагоре веднъж, докато иглата за реконституиране и празната спринцовка са все още прикрепени към флакона.

ЗАБЕЛЕЖКА: Не разклащайте флакона. Разклащането на флакона може да образува пяна, което затруднява изтеглянето на разтвора от него.



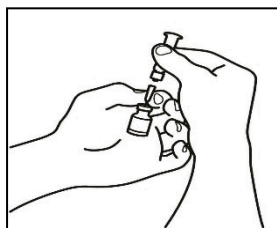
2.6 Оставете флакона в покой за около две минути.

2.7 Огледайте флакона за неразтворен прах. Ако е останало някакво количество прах, повторете стъпки 2.5 и 2.6. Не разклащайте флакона. Ако все още има известно количество неразтворен прах, изхвърлете флакона и започнете приготвянето отначало с нов флакон.

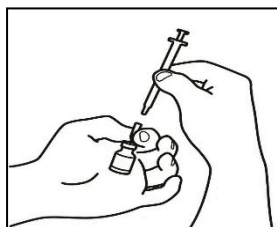
ЗАБЕЛЕЖКА: Крайният разтвор трябва да е бистър. Ако разтворът е мътен или съдържа видими частици, не го инжектирайте.

ЗАБЕЛЕЖКА: След приготвянето разтворът трябва да се използва веднага. Той трябва да се съхранява под 25°C, а времето за съхранение е максимум три часа.

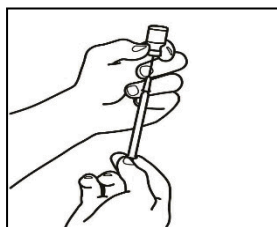
3. Пригответе спринцовката за инжектиране



3.1 Извадете спринцовката за реконституиране от иглата за реконституиране, която все още е във флакона, и изхвърлете спринцовката за реконституиране.

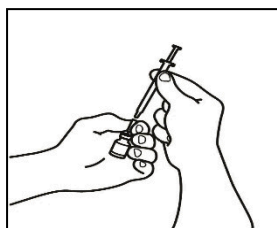


3.2 Вземете спринцовката за инжектиране и я прикрепете към иглата за реконституиране, която все още се намира във флакона.

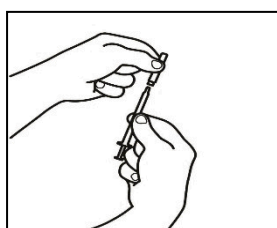


3.3 Обърнете флакона с дъното нагоре, приплъзнете върха на иглата за реконституиране близо до капачката и оставете цялото лекарство да напълни спринцовката, като леко издърпвате буталото.

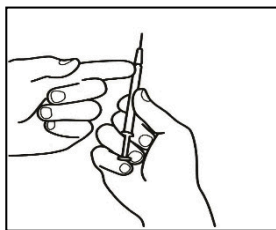
ЗАБЕЛЕЖКА: Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате нужда от два флакона, пригответе втора предварително напълнена спринцовка с разтворител и втори флакон с прах, както е показано на основните стъпки 1 и 2. Изтеглете разтвора от втория флакон в същата спринцовка за инжектиране чрез повтаряне на основната стъпка 3.



3.4 Отстранете спринцовката за инжектиране от иглата за реконституиране, като я оставите във флакона. Изхвърлете флакона и иглата за реконституиране заедно в контейнера за изхвърляне на остри предмети.

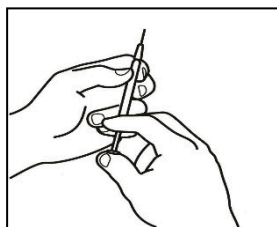


3.5 Вземете иглата за инжектиране, но не изхвърляйте пластмасовия предпазител на иглата. Поставете иглата на спринцовката за инжектиране, която съдържа лекарството.



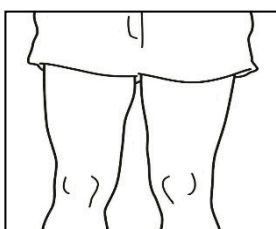
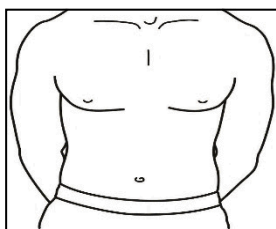
3.6 Проверете за въздушни мехурчета. При наличие на въздушни мехурчета почуквайте леко спринцовката, докато те се издигнат в горната ѝ част. След това леко натиснете буталото, за да изгоните въздуха.

3.7 Дозата Ви в Изхвърлете предпазителят е Вашата доза.



милилитри е изчислена от Вашия лекар. Излишния обем от спринцовката, докато все още върху иглата, така че да се достигне

4. Инжектирайте разтвора

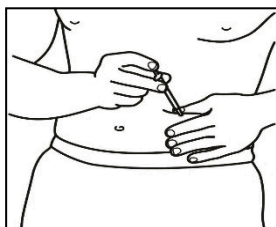


4.1 Намерете област на корема или, ако имате болка или втвърдяване на тъканта на корема, на бедрото си, където Ви е лесно да си поставите инжекцията (вижте диаграмата).

ЗАБЕЛЕЖКА: Не използвайте една и съща област всеки ден за всяка инжекция – редувайте местата (използвайте горната, долната, лявата и дясната страна на корема си), за да избегнете появата на дискомфорт. Избягвайте области, които са възпалени, подути, с белези или бенки, родилни петна или други увреждания.



4.2 Почистете кожата на предвиденото място на инжектиране с тампон, напоен със спирт, с помощта на кръгови движения, насочени навън. Оставете участъка да изсъхне на въздух.



4.3 Свалете пластмасовия предпазител от иглата на приготвената спринцовка за инжектиране. Внимателно захванете почистената кожа на мястото на инжектиране с една ръка. С другата ръка хванете спринцовката така, както бихте държали молив. Сгънете китката си назад и бързо въведете иглата под ъгъл 45°.

4.4 Издърпайте леко буталото назад. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и сменете иглата на спринцовката за инжектиране с чиста игла със същия размер. Все още можете да използвате лекарството, което вече е в спринцовката. Опитайте се да инжектирате на друго място в почистения участък от кожата.

4.5 Инжектирайте лекарството бавно чрез постоянен натиск върху буталото, докато цялото количество лекарство бъде инжектирано и спринцовката се изпразни.

4.6 Изтеглете иглата от кожата и изхвърлете иглата и спринцовката заедно в контейнера за изхвърляне на остри предмети. Възможна е появата на леко кървене. Ако е необходимо, притиснете леко мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, или с марля с размери 2x2, докато кървенето спре.

4.7 Изхвърлете всички игли и спринцовки в контейнер за изхвърляне на остри предмети или в контейнер с твърди стени (например бутилка от почистващ препарат с капак). Този контейнер трябва да бъде непробиваем (отгоре и отстрани). Ако имате нужда от контейнер за изхвърляне на остри предмети, моля, свържете се с Вашия лекар.