# I LISA

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revestive 1,25 mg süstelahuse pulber ja lahusti

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbriviaal sisaldab 1,25 mg teduglutiidi*.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 1,25 mg teduglutiidi 0,5 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 2,5 mg/ml.

*Glükagooni-sarnase peptiid-2 (GLP-2) analoog, mida toodetakse *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.
Valge pulber ja selge värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Revestive on näidustatud lühikese soole sündroomi raviks korrigeeritud gestatsioonivanusega 4 kuud ja vanematel patsientidel. Patsiendid peavad olema operatsioonijärgselt pärast soole kohanemisperioodi stabiilses seisundis.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada üksnes arsti järelevalve all, kellel on kogemusi lühikese soole sündroomi ravis.

Ravi ei tohi alustada enne, kui on põhjust eeldada, et patsient on pärast soole kohanemisperioodi stabiilne. Enne ravi alustamist tuleb optimeerida ja stabiliseerida intravenoossete vedelike ja toitainete kogused.

Kliinilisel hindamisel tuleb arstil arvestada ravi individuaalseid eesmärke ja patsiendi eelistusi. Kui patsiendi seisundi üldist paranemist ei saavutata, tuleb ravi lõpetada. Kõikidel patsientidel tuleb hoolikalt ja pidevalt jälgida ravi efektiivsust ja ohutust vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhenditele.

<u>Annustamine</u>

*Lapsed (⩾ 4 kuud)*

Ravi tuleb alustada arsti järelevalve all, kellel on kogemusi lühikese soole sündroomi ravis lastel.

Revestive'i soovitatav annus lastele ja noorukitele (alates korrigeeritud gestatsioonivanusest 4 kuud kuni 17. -aastani) on 0,05 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas. Süstitavad kogused sõltuvalt

patsiendi kehakaalust; 1,25 mg tugevusega viaali kasutamisel on juhised esitatud allpool tabelis 1. Lastel kehakaaluga > 20 kg tuleb kasutada 5 mg tugevusega viaali.

Kui annus on vahele jäänud, tuleb vahelejäänud annus süstida samal päeval niipea kui võimalik. Soovitatav ravi kestus on 6 kuud, mille möödumisel tuleb hinnata ravitoimet. Alla 2-aastastel lastel tuleb ravitoimet hinna 12 nädala möödumisel.

**Tabel 1: süstemaht kehakaalu kohta lastel (≥ 4 kuud)**

| Kehakaal | **1,25 mg tugevus**<br>Süstitav kogus |
|---|---|
| 5...6 kg | 0,10 ml |
| 7...8 kg | 0,14 ml |
| 9...10 kg | 0,18 ml |
| 11...12 kg | 0,22 ml |
| 13...14 kg | 0,26 ml |
| 15...16 kg | 0,30 ml |
| 17...18 kg | 0,34 ml |
| 19...20 kg | 0,38 ml |
| > 20 kg | Kasutada 5 mg* tugevusega viaali |

*Lastel kehakaaluga > 20 kg tuleb kasutada 5 mg tugevusega viaali. Teavet annustamise kohta vt Revestive 5 mg süstelahuse pulbri ja lahusti ravimi omaduste kokkuvõttest.

*Täiskasvanud*

Revestive soovitatav annus täiskasvanutele on 0,05 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas. Täiskasvanud patsientidel tuleb kasutada 5 mg tugevusega viaali. Teavet annustamise kohta vt Revestive 5 mg süstelahuse pulbri ja lahusti ravimi omaduste kokkuvõttest.

*Patsientide erirühmad*

*Neerukahjustus*
Kerge neerukahjustusega lastel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka ja raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel või lastel (kreatiniini kliirens alla 50 ml/min), sealhulgas lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, tuleb ööpäevast annust vähendada 50% võrra (vt lõik 5.2).

*Maksakahjustus*
Child-Pugh klass B maksakahjustusega täiskasvanutega läbiviidud uuringu kohaselt ei ole kerge ja mõõduka maksakahjustusega lastel vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Revestive'i kasutamist uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*Lapsed (< 4 kuud)*
Laste kohta, kelle korrigeeritud gestatsioonivanus on vähem kui 4 kuud, andmed hetkel puuduvad.

Manustamisviis

Manustamiskõlblik lahus manustatakse üks kord ööpäevas subkutaanse süstena kõhu piirkonna erinevatesse neljandikesse. Juhul, kui manustamine kõhu piirkonda on valulikkuse, armistumise või nahaaluskoe tihenemise tõttu raskendatud, võib ravimit manustada ka reide. Revestive'i ei tohi manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või tetratsükliini ravimjääkide suhtes.

Aktiivne või oletatav pahaloomuline kasvaja.

Seedetrakti, sealhulgas hepatobiliaarse süsteemi ja pankrease, pahaloomulise kasvaja esinemine viimase viie aasta vältel.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Revestive'i manustamisel patsiendile on tungivalt soovitatav iga kord üles märkida ravimi nimetus ja partii number, et säilitada patsiendi seos ravimi partiiga.

Täiskasvanud

*Kolorektaalsed polüübid*

Enne ravi alustamist Revestive'iga tuleb teha kolonoskoopia koos polüüpide eemaldamisega. Revestive'iga ravi kahel esimesel aastal on soovitatav teha üks kord aastas järelkontrolliks kolonoskoopia (või muu piltuuring). Edasi on kolonoskoopia näidustatud vähemalt iga viie aasta tagant. Sõltuvalt patsiendi individuaalsetest näitajatest (näiteks vanus, põhihaigus) võib olla vajalik sagedasem kolonoskoopiline kontroll (vt ka lõik 5.1). Polüübi leidmisel tuleb juhinduda selle jälgimise kehtivatest juhistest. Polüübi pahaloomulisuse kindlakstegemisel tuleb ravi Revestive'iga lõpetada (vt lõik 4.3).

*Seedetrakti, sealhulgas hepatobiliaartrakti kasvajad*

Rottidel läbi viidud kartsinogeensusuuringus leiti peensooles ja maksavälistes sapiteedes healoomulisi kasvajaid. Lühikese soole sündroomiga patsientidel on täheldatud ka peensoole polüüpide teket mitme kuu jooksul pärast teduglutiidiga ravi alustamist. Seetõttu on soovitatav enne teduglutiidiga ravi alustamist ja selle ajal teha seedetrakti ülaosa endoskoopia või muu piltuuring. Kasvaja diagnoosimisel tuleb see eemaldada. Pahaloomulise kasvaja korral tuleb ravi teduglutiidiga lõpetada (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

*Sapipõis ja sapiteed*

Kliinilistes uuringutes on teatatud sapipõiepõletiku, sapijuhapõletiku ja sapikivitõve juhtudest. Sapipõie või sapijuhadega seotud sümptomite tekkimisel tuleb hinnata ravi jätkamise otstarbekust Revestive'iga.

*Kõhunäärmehaigused*

Kliinilistes uuringutes on teatatud kõhunäärmega seotud kõrvaltoimetest, näiteks krooniline ja äge pankreatiit, kõhunäärmejuha stenoos, kõhunäärme infektsioon ning vere amülaasi- ja lipaasisisalduse suurenemine. Kõhunäärmega seotud kõrvaltoimete tekkimisel tuleb ravi jätkamise vajadust Revestive'iga uuesti hinnata.

*Peensoole, sapipõie, sapiteede ja kõhunäärme jälgimine*

Lühikese soole sündroomiga patsiente tuleb vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhenditele hoolikalt jälgida. See hõlmab tavaliselt jälgimist peensoole funktsiooni ning sapipõie ja sapiteede ning kõhunäärme nähtude ja sümptomite osas ning vajadusel täiendavate laboratoorsete ja sobivate diagnostiliste uuringute kasutamist.

*Soolesulgus*

Kliinilistes uuringutes on teatatud soolesulguse juhtudest. Korduvate soolesulguse episoodide korral tuleb hinnata ravi jätkamise vajadust Revestive'iga.

*Vedeliku ülekoormus ja elektrolüütide tasakaal*

Vedeliku ülekoormuse või dehüdratsiooni vältimiseks tuleb Revestive'i kasutavatel patsientidel hoolikalt kohandada parenteraalset toetusravi. Kogu ravi vältel tuleb hoolikalt jälgida elektrolüütide tasakaalu ja hüdratsiooni seisundit, eriti esialgse ravivastuse ja Revestive-ravi katkestamise ajal.

*Vedeliku ülekoormus*
Kliinilistes uuringutes on täheldatud vedeliku ülekoormust. Vedeliku ülekoormusega seotud kõrvaltoimeid tekkis kõige sagedamini ravi esimese 4 nädala jooksul ja aja jooksul need vähenesid.

Suurenenud vedeliku imendumise tõttu tuleb südameveresoonkonna haigustega, näiteks südamepuudulikkus ja hüpertensioon, patsiente jälgida vedeliku ülekoormuse suhtes, seda eriti ravi alguses. Patsientidele tuleb soovitada võtta ühendust oma arstiga, kui neil tekib ootamatu kehakaalu suurenemine, näoturse, turse pahkluude piirkonnas ja/või hingeldus. Üldiselt on vedeliku ülekoormust võimalik vältida parenteraalse toitmise vajaduse sobiva ja õigeaegse hindamise teel. Nimetatud hindamisi tuleb sagedamini teha ravi esimestel kuudel.

Kliinilistes uuringutes on täheldatud südame paispuudulikkust. Südameveresoonkonna haiguse olulise halvenemise korral tuleb ravi jätkamise vajadust Revestive'iga uuesti hinnata.

*Dehüdratsioon*
Lühikese soole sündroomiga patsiendid on vastuvõtlikud dehüdratsioonile, mis võib põhjustada ägedat neerupuudulikkust.

Revestive'i kasutavatel patsientidel tuleb parenteraalset toetust vähendada ettevaatlikult ning mitte järsult katkestada. Patsiendi vedelikutarbimist tuleb hinnata pärast parenteraalse toetuse vähendamist ja vajaduse korral seda kohandada.

*Kaasnevad ravimid*

Patsiente, kes saavad samaaegselt suukaudseid ravimeid, mis vajavad annuse tiitrimist või millel on kitsas terapeutiline indeks, tuleb hoolikalt jälgida ravimi imendumise võimaliku suurenemise suhtes (vt lõik 4.5).

*Teatud kliinilised seisundid*

Revestive'i kasutamist ei ole uuritud tõsiste, kliiniliselt ebastabiilsete haigustega (näiteks südameveresoonkonna, hingamisteede, neerude, infektsioossete, endokriinsete, maksa või kesknärvisüsteemi haigustega) patsientidel ega patsientidel, kellel on viimase viie aasta vältel esinenud pahaloomulisi kasvajaid (vt lõik 4.3). Revestive'i määramisel sellistele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

*Maksakahjustus*

Revestive'i kasutamist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel. Mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientide kohta olemas olevate andmete kohaselt ei ole neil haigetel vaja ravimi kasutamist piirata.

*Ravi lõpetamine*

Dehüdratsiooni ohu tõttu tuleb ravi lõpetamisel Revestive'iga olla ettevaatlik.

Lapsed

Vt ka üldisi ettevaatusabinõusid täiskasvanutele selles lõigus.

*Kolorektaalsed polüübid/neoplaasia*

Enne ravi alustamist Revestive'iga tuleb teha kõigil lastel ja noorukitel väljaheite peitvere analüüs. Kolonoskoopia/sigmoidoskoopia on vajalik siis, kui esinevad tõendid seletamatu vere sisaldumise kohta väljaheites. Seejärel tuleb lastel ja noorukitel ravi ajal Revestive'iga teha väljaheite peitvere analüüs üks kord aastas.

Kõikidel lastel ja noorukitel on soovitatav teha kolonoskoopia/sigmoidoskoopia pärast üheaastast ravi ja pideva ravi korral Revestive'iga seejärel iga 5 aasta järel ja kui neil tekib uus või seletamatu gastrointestinaalne verejooks.

Abiained

Revestive sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

Revestive'i manustamisel patsientidele, kellel esineb teadaolevalt ülitundlikkus tetratsükliini suhtes, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.3).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi ravimite koostoime farmakokineetilisi uuringuid ei ole läbi viidud. *In vitro* uuring näitas, et teduglutiid ei inhibeeri tsütokroom P450 ravimeid metaboliseerivaid ensüüme. Arvestades teduglutiidi farmakodünaamilisi toimeid, võib suureneda samaaegselt kasutatavate ravimite imendumine (vt lõik 4.4).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Revestive'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Revestive'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas Revestive eritub rinnapiima. Rottidel oli teduglutiidi keskmine kontsentratsioon piimas pärast ühekordset teduglutiidi subkutaanset manustamist annuses 25 mg/kg kehakaalu kohta vähem kui 3% plasmakontsentratsioonist. Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ettevaatusena on parem vältida Revestive'i kasutamist rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Andmed Revestive'i toime kohta inimese viljakusele puuduvad. Katseloomadelt pärinevad andmed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Revestive mõjutab kergelt autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimet. Kliinilistes uuringutes on siiski teatatud sünkoobi juhtudest (vt lõik 4.8). Sellised kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Andmed kõrvaltoimete kohta pärinevad teduglutiidiga läbi viidud 2 platseebokontrolliga kliinilisest uuringust 109 lühikese soole sündroomiga täiskasvanud patsiendil, keda raviti kuni 24 nädala vältel annustega 0,05 mg/kg ööpäevas ja 0,10 mg/kg ööpäevas. Kõrvaltoimeid täheldati ligikaudu 52%-l teduglutiidiga ravitud patsientidest (võrrelduna 36%-ga patsientidest platseebogrupis). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid kõhuvalu ja kõhu paisumine (45%), hingamisteede infektsioonid (28%) (sealhulgas nasofarüngiit, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon ja alumiste hingamisteede infektsioon), iiveldus (26%), süstekoha reaktsioonid (26%), peavalu (16%) ja oksendamine (14%). Ligikaudu 38% ravitud stoomiga patsientidest kogesid seedetrakti stoomiga seotud tüsistusi. Enamik neist reaktsioonidest olid oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad.

Pikaajalises avatud jätku-uuringus 0,05 mg/kg ööpäevas teduglutiidi kuni 30 kuud kasutanud patsientidel ei leitud uusi ohusignaale.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on toodud allolevas tabelis MedDRA-organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõik turuletulekujärgse kogemuse käigus tuvastatud kõrvaltoimed on *kaldkirjas*.

| **Esinemissagedus**<br><br>**Organsüsteemi klass** | **Väga sage** | **Sage** | **Aeg-ajalt** | **Teadmata** |
|---|---|---|---|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Hingamisteede infektsioon* | *Gripilaadne haigus* | | |
| Immuunsüsteemi häired | | | | *Ülitundlikkus* |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | Söögiisu vähenemine, vedeliku ülekoormus | | |
| Psühhiaatrilised häired | | Ärevus, unetus | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | | | |
| Südame häired | | Südame paispuudulikkus | | |
| Vaskulaarsed häired | | | Sünkoop | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Köha, düspnoe | | |
| Seedetrakti häired | Kõhu paisumine, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine | Kolorektaalne polüüp, jämesoole stenoos, kõhupuhitus, soolesulgus, pankrease juha stenoos, pankreatiit†, peensoole stenoos | *Peensoole polüüp*‡ | *Maopolüüp* |
| Maksa ja sapiteede häired | | Koletsüstiit, äge koletsüstiit | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha reaktsioon§ | Perifeerne turse | | *Vedelikupeetus* |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Seedetakti stoomi tüsistus | | | |

| Esinemissagedus<br><br>Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Teadmata |
|---|---|---|---|---|
| * Sisaldab järgmisi eelistatavaid termineid: nasofarüngiit, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon ja alumiste hingamisteede infektsioon.<br>† Sisaldab järgmisi eelistatavaid termineid: pankreatiit, *äge pankreatiit* ja krooniline pankreatiit.<br>‡ Paiknevad kaksteistsõrmik-, jäme- ja niudesooles.<br>§ Sisaldab järgmisi eelistatavaid termineid: süstekoha hematoom, süstekoha punetus, valu süstekohal, turse süstekohal ja süstekoha veritsemine. | | | | |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Immunogeensus*

Sarnaselt teistele peptiide sisaldavatele kui potentsiaalselt immunogeensetele ravimitele võib ka Revestive'i manustamine kutsuda esile antikehade tekke. Lühikese soole sündroomiga täiskasvanutel läbiviidud kahe uuringu (6-kuuline randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring, millele järgnes 24-kuuline avatud uuring) koondandmete põhjal oli teduglutiidi vastaste antikehade tekkimise esinemissagedus patsientidel, kellele manustati subkutaanselt 0,05 mg/kg teduglutiidi üks kord ööpäevas, 3. kuuks 3% (2/60), 6. kuuks 17% (13/77), 12. kuuks 24% (16/67), 24. kuuks 33% (11/33) ja 30. kuuks 48% (14/29). III faasi uuringutes lühikese soole sündroomiga patsientidega, kes kasutasid teduglutiidi ≥ 2 aastat, tekkisid 28%-l patsientidest antikehad *E. coli* valgu vastu (tootmisprotsessist tulenev peremeesraku valgu jääk). Antikehade teke ei ole olnud seotud kliiniliselt oluliste ohutusprobleemidega, ravimi efektiivsuse vähenemise ega Revestive'i farmakokineetika muutustega.

*Süstekoha reaktsioonid*

Süstekoha reaktsioone on täheldatud 26%-l teduglutiidiga ravitud lühikese soole sündroomiga patsientidest võrreldes 5%-ga platseeborühmas. Süstekoha reaktsioonideks olid süstekoha hematoom, süstekoha punetus, valu süstekohas, turse süstekohal ja süstekoha veritsemine (vt ka lõik 5.3). Enamik reaktsioone olid raskusastmelt mõõdukad ning ühelgi juhul ei olnud vajalik ravimi kasutamise lõpetamine.

*C-reaktiivne valk*

Esimese seitsme teduglutiidi manustamise päeva vältel on täheldatud C-reaktiivse valgu sisalduse mõõdukat suurenemist (ligikaudu 25 mg/l), mis edasise ravi jooksul järk-järgult vähenes. Pärast 24-nädalast ravi teduglutiidiga täheldati patsientidel väikest C-reaktiivse valgu sisalduse üldist suurenemist (keskmiselt ligikaudu 1,5 mg/l). Need muutused ei olnud seotud mitte ühegi teise laboratoorse parameetri muutusega ega ühegi teavitatud kliinilise sümptomiga. Pärast pikaajalist ravi teduglutiidiga kuni 30 kuu jooksul C-reaktiivse valgu sisalduse kliiniliselt asjakohaseid keskmisi tõuse ravieelse tasemega võrreldes ei esinenud.

Lapsed

Kahes läbiviidud kliinilises uuringus, milles osales 87 last (vanuses 1 kuni 17 aastat), kasutasid uuringus osalejad teduglutiidi kuni 6 kuu jooksul. Ükski uuringus osaleja ei katkestanud uuringus osalemist kõrvaltoime tõttu. Teduglutiidi ohutusprofiil (sealhulgas kõrvaltoimete tüüp ja sagedus ning immunogeensus) lastel ja noorukitel (vanuses 1...17 aastat) sarnanes üldiselt täiskasvanute omaga.

Kolmes läbiviidud kliinilises uuringus lastega (korrigeeritud gestatsioonivanusega 4 kuni < 12 kuud) oli uuringutes teatatud ohutusprofiil kooskõlas eelnevates lastega läbiviidud uuringutes täheldatud ohutusprofiiliga ja uusi ohutusega seotud küsimusi ei tuvastatud.

Laste vanuserühma kohta on saadaval piiratud pikaajalised ohutusalased andmed. Alla 4 kuu vanuste laste kohta andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (V lisa) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Teduglutiidi maksimaalne uuritud annus kliinilise arenduse programmis oli 86 mg ööpäevas 8 päeva vältel. Ettearvamatuid süsteemseid kõrvaltoimeid seejuures ei täheldatud (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral vajab patsient hoolikat arstlikku jälgimist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX08.

Toimemehhanism

Kehaomane inimese glükagooni-sarnane peptiid-2 (GLP-2) on peptiid, mida sekreteerivad soole L-rakud. See peptiid suurendab soolte ja portaalsüsteemi verevoolu, pärsib maosoolhappe sekretsiooni ja vähendab soolte motoorikat. Teduglutiid on GLP-2 analoog. Mitmetes mittekliinilistes uuringutes on näidatud, et teduglutiid aitab säilitada limaskesta terviklikkust, soodustades soole limaskesta taastumist ja normaalset kasvu soolehattude kõrguse ja soolekrüptide sügavuse suurendamise teel.

Farmakodünaamilised toimed

Sarnaselt GLP-2-le on ka teduglutiid 33 aminohappest koosnev peptiidahel, kusjuures N-terminali teises positsioonis on alaniin asendatud glütsiiniga. Ühe aminohappe asendamine võrreldes kehaomase GLP-2-ga muudab teduglutiidi resistentseks *in vivo* lagundamise suhtes ensüüm dipeptidüülpeptidaas IV (DPP-IV) poolt, mis pikendab selle poolväärtusaega. Teduglutiid suurendab sooleepiteeli hattude kõrgust ja soolekrüptide sügavust.

Prekliinilistest uuringutest pärinevate leidude alusel (vt lõigud 4.4 ja 5.3) ning võttes arvesse teduglutiidi väljapakutud toimemehhanismi, mille väljenduseks on troofiline toime soole limaskestale, võib teduglutiid soodustada peensoole ja/või jämesoole kasvajate teket. Seni läbi viidud kliinilised uuringud ei ole seda võimalikku suurenenud riski kinnitanud ega ümber lükanud. Kliinilistes uuringutes on täheldatud mitmeid healoomuliste kolorektaalsete polüüpide juhte, aga nende esinemissagedus ei olnud suurem kui platseebogrupis. Lisaks sellele, et enne ravi alustamist teduglutiidiga on soovitatav teha kolonoskoopia ja eemaldada kõik polüübid (vt lõik 4.4), tuleb iga patsienti lähtuvalt tema individuaalsetest näitajatest (näiteks vanus ja põhihaigus, varasem polüüpide esinemine) hinnata sagedasema jälgimise vajaduse suhtes.

Kliiniline efektiivsus

*Lapsed*

*4 kuu kuni alla 12 kuu vanused lapsed*

Esitatud efektiivsuse andmed pärinevad ühest kontrolliga ja ühest kontrollita põhiuuringust, mis viidi läbi 28 nädala jooksul, ja kahest jätku-uuringust, mille käigus tehti kuni 9 tsüklit (24 nädalat tsükli kohta) ravi teduglutiidiga. Nendesse uuringutesse olid kaasatud imikud korrigeeritud gestatsioonivanusega 4 kuud kuni < 12 kuud: 10 imikut (2 imikut vanuses 4 kuni < 6 kuud, 8 imikut vanuses 6 kuni < 12 kuud) kontrolliga uuringus (5 teduglutiidi ravirühmas ja 5 tavaravi rühmas),

2 imikut kontrollita uuringus (kellest mõlemad said ravi). Kontrolliga põhiuuringu lõpetas ja jätku-uuringuga jätkas 6 imikut 10-st (5, kes said ravi, ja 1, kes ei saanud ravi). Kontrollita põhiuuringu lõpetasid ja teise jätku-uuringuga jätkasid 2 imikut (kes said mõlemad ravi). Neis uuringutes osalenud imikuid raviti teduglutiidi annusega 0,05 mg/kg ööpäevas. Hoolimata põhi- ja jätku-uuringute valimi piiratud suurusest, täheldati kliiniliselt olulist langust parenteraalse toetava ravi vajaduse järele.

*Kontrolliga põhiuuring*

*Täielik võõrutus*
Mitte ükski uuringus osaleja ei saavutanud enteraalset autonoomiat, s.t täielikku võõrutust parenteraalsest toitmisest ei põhi- ega jätku-uuringute jooksul.

*Parenteraalse toitmise mahu vähenemine*
Kontrolliga põhiuuringus koges osalejate päevikuandmete alusel 3 (60,0%) teduglutiidi ravirühma osalejat ja 1 (20,0%) tavaravi rühma osaleja vähemalt 20%-list parenteraalse toitmise mahu vähenemist ravi lõpuks võrreldes algtasemega (2 tavaravi rühma osaleja andmed puudusid). Teduglutiidi ravirühmas oli keskmine parenteraalse toitmise mahu muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –21,5±28,91 ml/kg ööpäevas (–24,8%). Tavaravi rühmas oli keskmine parenteraalse toitmise mahu muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –9,5±7,50 ml/kg ööpäevas (–16,8%).

*Parenteraalse toitmise kalorsuse vähenemine*
Kontrolliga põhiuuringus oli osalejate päevikuandmete alusel keskmine protsentuaalne parenteraalse toitmise kalorsuse muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –27,0±29,47% teduglutiidi ravirühmas ja –13,7±21,87% tavaravi rühmas.

*Infusiooni kestuse lühenemine*
Kontrolliga põhiuuringus oli teduglutiidi ravirühma osalejate päevikuandmete alusel keskmine parenteraalse toitmise infusiooni kestuse muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –3,1±3,31 tundi ööpäevas (–28,9%) ja –1,9±2,01 päeva nädalas (–28,5%). Tavaravi rühma osalejate päevikuandmete alusel oli keskmine parenteraalse toitmise infusiooni kestuse muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –0,3±0,63 tundi ööpäevas (–1,9%) ja parenteraalse toitmise infusiooni kestuse osas nädalapäevade lõikes muutusi ei täheldatud.

*Kontrollita jätku-uuring*

*Täielik võõrutus*
Mitte ükski uuringus osalenud imik ei saavutanud täielikku võõrutust.

*Parenteraalse toitmise mahu vähenemine*
Kahest imikust, kes uuringus osalesid ja uuringu lõpetasid, täheldati ühel imikul teduglutiidiga ravi ajal parenteraalse toitmise mahu vähenemist ≥ 20% võrra. Parenteraalse toitmise mahu keskmine muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega oli –26,2±13,61 ml/kg ööpäevas (–26,7%).

*Parenteraalse toitmise kalorsuse vähenemine*
Imikute keskmine parenteraalse toitmise kalorsuse muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega oli –13,8±3,17 kcal/kg ööpäevas (–25,7%).

*Infusiooni kestuse lühenemine*
Kahel uuringus osalenud imikul parenteraalse toitmise igapäevase kestuse osas uuringu ajal muutusi ei täheldatud.

*1 kuni 17 aasta vanused lapsed*

Esitatud efektiivsuse andmed pärinevad kahest kontrollitud uuringust lastel, mis viidi läbi kuni 24 nädala jooksul. Nendesse uuringutesse oli kaasatud 101 patsienti järgmistes vanuserühmades: 5 patsienti vanuses 1…2 aastat, 56 patsienti vanuses 2 kuni < 6 aastat, 32 patsienti vanuses 6 kuni < 12 aastat, 7 patsienti vanuses 12 kuni < 17 aastat ja 1 patsient vanuses 17 kuni < 18 aastat.

Hoolimata piiratud valimi suurusest, mis ei võimaldanud märkimisväärset statistilist võrdlust, täheldati kõikides vanuserühmades kliiniliselt olulist langust parenteraalse toetava ravi vajaduse järele.

Teduglutiidi kasutamist uuriti 12-nädalases avatud kliinilises uuringus, milles osalenud lühikese soole sündroomiga 42 last vanuses 1 kuni 14 aastat sõltusid parenteraalsest toitmisest. Uuringu eesmärkideks oli võrrelda teduglutiidi ohutust, talutavust ning efektiivsust tavaraviga. 12 nädala jooksul uuriti teduglutiidi kolme (3) annuse kasutamist: 0,0125 mg/kg ööpäevas (n = 8), 0,025 mg/kg ööpäevas (n = 14) ja 0,05 mg/kg ööpäevas (n = 15). Tavaravi kohorti kaasati viis (5) uuringus osalejat.

*Täielik võõrutus*
Kolm uuringus osalejat (3/15, 20%), kes kasutasid soovitatavat teduglutiidi annust, võõrutati parenteraalsest toitmisest 12. nädalaks. Pärast 4-nädalast väljauhteperioodi oli kahel neist patsientidest parenteraalset toitmist uuesti alustatud.

*Parenteraalse toitmise mahu vähenemine*
Parenteraalse toitmise mahu keskmine muutus 12. nädalaks algtasemega võrreldes oli ravikavatsuslikus populatsioonis arsti ettekirjutuste andmete põhjal -2,57 (±3,56) l nädalas, mis vastas keskmisele vähenemisele -39,11% (±40,79) võrreldes 0,43 (±0,75) liitriga nädalas tavaravi kohordis, mis vastas 7,38%-lisele (±12,76) suurenemisele. 16. nädalal (4 nädalat pärast ravi lõppu) olid parenteraalse toitmise mahu vähenemised veel täheldatavad, kuid väiksemad, kui täheldati 12. nädalal, mil uuringus osalejad kasutasid veel teduglutiidi (keskmine vähenemine -31,80% (±39,26) võrreldes 3,92%-lise (±16,62) suurenemisega tavaravi kohordis).

*Parenteraalse toitmise kalorsuse vähenemine*
Parenteraalse toitmise kalorsuse keskmine muutus 12. nädalaks algtasemega võrreldes oli ravikavatsuslikus populatsioonis arsti ettekirjutuste andmete põhjal -35,11% (±53,04). Vastav muutus tavaravi kohordis oli 4,31% (±5,36). 16. nädalal parenteraalse toitmise kalorsuse vähenemine jätkus, keskmine muutus protsentides algtasemega võrreldes oli -39,15% (±39,08) võrreldes 0,87%-ga (±9,25) tavaravi kohordis.

*Enteraalse toitmise mahu ja kalorsuse kasv*
Arsti ettekirjutuste andmete põhjal oli enteraalse mahu keskmine muutus protsentides algtasemega võrreldes ravikavatsuslikus populatsioonis 12. nädalaks 25,82% (±41,59) võrreldes 53,65%-ga (±57,01) tavaravi kohordis. Vastavalt suurenes enteraalse toitmise kalorsus 58,80% (±64,20) võrreldes 57,02%-ga (±55,25) tavaravi kohordis.

*Infusiooni kestuse lühenemine*
Parenteraalse toitmiseta päevade arvu nädalas keskmine vähenemine 12. nädalaks ravikavatsuslikus populatsioonis arsti ettekirjutuste andmete põhjal oli -1,36 (±2,37) päeva nädalas, mis vastas vähenemisele -24,49% (±42,46). Tavaravi kohordis algtasemega võrreldes muutusi ei olnud. Neljal soovitatavat teduglutiidi annust kasutanud uuringus osalejal (26,7%) saavutati parenteraalse toitmise vähenemine vähemalt kolme päeva võrra.

Uuringus osalejate päevikuandmete põhjal lühenes tundide arv ööpäevas 12. nädalaks algtasemega võrreldes keskmiselt 35,55% (±35,23), millele vastas parenteraalse toitmise kasutamise vähenemine -4,18 (±4,08) tunni võrra ööpäevas, kuid tavaravi kohordis muutus see parameeter samaks ajahetkeks minimaalselt.

Täiendav 24-nädalane randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline uuring viidi läbi 59 lapsel vanuses 1 aasta kuni 17 aastat, kes olid sõltuvad parenteraalsest toetusest. Eesmärk oli hinnata teduglutiidi ohutust/taluvust, farmakokineetikat ja efektiivsust. Uuriti kaht teduglutiidi annust: 0,025 mg/kg ööpäevas (n = 24) ja 0,05 mg/kg ööpäevas (n = 26); 9 osalejat kaasati tavaravi rühma. Randomiseerimine stratifitseeriti annuserühmades vanuse alusel. Alltoodud tulemused vastavad ITT populatsioonile soovitatava annusega 0,05 mg/kg ööpäevas.

*Täielik võõrutus*
Kolm (3) last 0,05 mg/kg rühmas saavutasid täiendava tulemusnäitajana enteraalse autonoomia 24. nädalaks.

*Parenteraalse toitmise mahu vähenemine*
Osalejate päevikuandmete alusel saavutasid 18 (69,2%) osalejat 0,05 mg/kg ööpäevas kasutanud rühmas esmase tulemusnäitaja, parenteraalse toitmise / i.v. mahu vähenemise ≥ 20% ravi lõpus võrreldes algtasemega; tavaravi rühmas saavutas selle tulemusnäitaja 1 (11,1%) osaleja.

Keskmine parenteraalse toitmise mahu muutus võrreldes algtasemega 24. nädalal oli osalejate päevikuandmete alusel -23,30 (±17,50) ml/kg ööpäevas, mis vastas -41,57%-le (±28,90); keskmine muutus tavaravi rühmas oli -6,03 (±4,5) ml/kg ööpäevas (mis vastas -10,21%-le [±13,59]).

*Infusiooni kestuse lühenemine*
24. nädalal oli 0,05 mg/kg ööpäevas kasutanud rühmas infusiooni kestus lühenenud -3,03 (±3,84) tundi ööpäevas, mis vastab protsentuaalsele muutusele -26,09% (±36,14). Muutus võrreldes algtasemega oli tavaravi kohordis -0,21 (±0,69) tundi ööpäevas (-1,75% [±5,89]).

Parenteraalsel toitmisel oldud päevade arvu nädalas keskmine vähenemine võrreldes esialgsega oli 24. nädalal osalejate päevikuandmete alusel -1,34 (±2,24) päeva/nädalas, mis vastas protsentuaalsele vähenemisele -21,33% (±34,09). Parenteraalse toitmise / i.v. infusiooni päevade arvu vähenemist nädalas tavaravi rühmas ei esinenud.

*Täiskasvanud*

Teduglutiidi uuriti 21-päevases mitmes keskuses läbi viidud avatud uuringus optimaalse annuse leidmiseks 17 lühikese soole sündroomiga patsiendil, kes olid jagatud 5 ravigruppi: teduglutiid annuses 0,03 mg/kg, 0,10 mg/kg või 0,15 mg/kg üks kord ööpäevas või teduglutiid annuses 0,05 mg/kg või 0,075 mg/kg kaks korda ööpäevas. Ravi teduglutiidiga suurendas vedeliku ööpäevast imendumist seedetraktist ligikaudu 750–1000 ml võrra, samuti paranes toitainete ja elektrolüütide imendumine ning vähenes vedeliku ja toitainete eritumine stoomi kaudu või väljaheitega. Soole limaskestas täheldati olulise tähtsusega struktuurilisi ja funktsionaalseid kohandumisi. Struktuurilised kohandumised olid mööduva iseloomuga ning naasesid lähtetasemele kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Keskses topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus lühikese soole sündroomiga patsientidel, kes vajasid parenteraalset toitmist, randomiseeriti 43 patsienti saama kuni 24 nädala vältel teduglutiidi annuses 0,05 mg/kg ööpäevas ja 43 patsienti saama platseebot.

Patsientide osakaal, kellel saavutati nädalal 20 ja nädalal 24 parenteraalse toitmise vajaduse 20- kuni 100%-line vähenemine, oli teduglutiidi grupis statistiliselt olulisel määral suurem kui platseebogrupis (27/43, 62,8% *vs* 13/43, 30,2%; p = 0,002). Ravi teduglutiidiga vähendas nädalaks 24 parenteraalse toitmise vajadust 4,4 liitri võrra nädalas (ravieelse lähtetaseme väärtus oli 12,9 liitrit nädalas) võrrelduna 2,3 liitriga platseebogrupis (ravieelse lähtetaseme väärtus 13,2 liitrit). 21 teduglutiidiga ravitud patsienti (48,8%) võrrelduna 9 patsiendiga platseebogrupis (20,9%) saavutasid parenteraalse toitmise vähendamise vähemalt ühel päeval nädalas vähem (p = 0,008).

97% patsientidest (37/39 teduglutiidiga ravitud patsientidest), kes lõpetasid platseebokontrolliga uuringu, jätkasid pikaajalises jätku-uuringus, milles kõik patsiendid said veel kuni 2 aasta vältel teduglutiidi annuses 0,05 mg/kg ööpäevas. Kokku osales jätku-uuringus 88 patsienti, sealhulgas 39 põhiuuringus platseebot saanud patsienti ning 12 patsienti, kes lülitati uuringusse, aga keda ei olnud eelnevalt randomiseeritud; 65 patsienti 88-st osalesid jätku-uuringus lõpuni. Kõikides teduglutiidi kasutanud rühmades oli jätkuvalt tõendeid ravivastuse paranemisest kuni 2,5 aastani parenteraalse toitmise mahu vähenemise, parenteraalse toitmiseta päevade arvu suurenemise osas nädalas ja parenteraalsest toetusest vabanemise saavutamise osas.

Keskse tähtsusega uuringus teduglutiidiga ravitud 30 patsiendil 43-st, kes kaasati jätku-uuringusse, toimus ravi kokku 30 kuud. Neist 28 patsiendil (93%) saavutati parenteraalse toetuse vähenemine 20% või rohkem. Keskses uuringus ravivastuse saavutanutest, kes osalesid jätku-uuringus lõpuni, püsis 21-l 22-st (96%) ravivastus teduglutiidile ka pärast veel 2-aastast pidevat ravi.

Parenteraalse toitmise keskmine vähenemine (n = 30) oli 7,55 l nädalas (65,6% vähem kui ravieelselt). 10 uuringus osalejat vabanes 30-kuulise ravi ajal teduglutiidiga parenteraalsest toetusest. Uuringus osalejad jätkasid ravi teduglutiidiga ka pärast parenteraalsest toitmisest vabanemist. Need 10 uuringus osalejat olid vajanud toetavat parenteraalset toitmist 1,2 kuni 15,5 aastat ja olid vajanud enne ravi teduglutiidiga toetavat parenteraalset toitmist 3,5 l nädalas kuni 13,4 l nädalas. Uuringu lõpuks saavutas 30-st uuringus lõpuni osalenud osalejast 21 (70%), 18 (60%) ja 18 (60%) parenteraalse toitmise vähenemise vastavalt 1, 2 või 3 päeva võrra nädalas.

39-st platseeborühmas osalejast 29 sai ravi teduglutiidiga 24 kuud. Parenteraalse toitmise keskmine vähenemine oli 3,11 l nädalas (täiendav 28,3% vähenemine). 16 (55,2%) uuringus lõpuni osalejat 29-st saavutasid parenteraalse toitmise vähenemise 20% või rohkem. Uuringu lõpuks saavutas 14 (48,3%), 7 (24,1%) ja 5 (17,2%) patsienti parenteraalse toitmise vähenemise vastavalt 1, 2 või 3 päeva võrra nädalas. 2 uuringus osalejat vabanesid ravi ajal teduglutiidiga parenteraalsest toitmisest.

12-st uuringus osalejast, keda ei randomiseeritud keskse tähtsusega uuringusse, said 6 osalejat ravi teduglutiidiga 24 kuu jooksul. Parenteraalne toitmine vähenes keskmiselt 4,0 l nädalas (39,4% vähenemine võrreldes ravieelsega – jätku-uuringu algusega) ja 4 osalejat uuringus lõpuni osalenud 6-st osalejast (66,7%) saavutas parenteraalse toitmise vähenemise 20% või rohkem. Uuringu lõpuks saavutasid 3 (50%), 2 (33%) ja 2 (33%) osalejat vastavalt parenteraalse toitmise vähenemise 1, 2 või 3 päeva võrra nädalas. 1 uuringus osaleja vabanes ravi ajal teduglutiidiga parenteraalsest toitmisest.

Teises topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus lühikese soole sündroomiga patsientidel, kes vajasid parenteraalset toitmist, said patsiendid kuni 24 nädala vältel teduglutiidi annuses 0,05 mg/kg ööpäevas (n = 35) või 0,10 mg/kg ööpäevas (n = 32) või platseebot (n = 16).

Uuringu esmase tulemusnäitaja analüüs näitas, et statistiliselt olulist erinevust patsientide gruppide vahel, kes said teduglutiidi annuses 0,10 mg/kg ööpäevas või platseebot, ei täheldatud, samas kui patsientide osakaal teduglutiidi 0,05 mg/kg ööpäevas grupis, kes saavutasid nädalal 20 ja nädalal 24 vähemalt 20%-lise parenteraalse toitmise vähenemise, oli statistiliselt olulisel määral suurem kui platseebogrupis (46% *vs* 6,3%; $p < 0,01$). Ravi teduglutiidiga vähendas nädalal 24 parenteraalse toitmise vajadust 2,5 liitri võrra nädalas (ravieelse lähtetaseme väärtus oli 9,6 liitrit nädalas) võrrelduna 0,9 liitriga platseebogrupis (ravieelse lähtetaseme väärtus 10,7 liitrit).

Ravi teduglutiidiga suurendas olulisel määral soolehattude kõrgust, laiendades peensoole absorbeeriva epiteeli pinda.

65 lühikese soole sündroomiga patsienti said 28 nädala vältel täiendavalt ravi jätku-uuringus. Teduglutiidi saanud patsiendid jätkasid kogu jätku-uuringu vältel oma senise annusega, varasemalt platseebot saanud patsiendid randomiseeriti kas ravimi 0,05 mg/kg ööpäevas või 0,10 mg/kg ööpäevas manustamise gruppi.

75%-l patsientidest, kes saavutasid nädalatel 20 ja 24 vähemalt 20%-lise parenteraalse toitmise vähenemise, püsis teduglutiidi toime ka kuni 1-aastase raviperioodi vältel.

Keskmiselt vähenes parenteraalse toitmise vajadus nädalas pärast üheaastast pidevat ravi teduglutiidiga 4,9 liitrit (52%-line vähenemine võrreldes lähtetasemega).

2 teduglutiidi saanud patsienti olid nädalaks 24 parenteraalsest toitmisest vabanenud. Jätku-uuringus vabanes parenteraalsest toitmisest täielikult veel üks patsient.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Revestive'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta lühikese soole sündroomi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Teduglutiid imendus subkutaanse süste kohtadest kiiresti ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus kõigi annuste korral ligikaudu 3…5 tundi pärast manustamist. Teduglutiidi absoluutne biosaadavus subkutaanse manustamise järgselt oli kõrge (88%). Korduva subkutaanse manustamise korral ei täheldatud teduglutiidi kumuleerumist organismis.

Jaotumine

Teduglutiidi näiline jaotusruumala pärast subkutaanset manustamist lühikese soole sündroomiga patsientidele on 26 liitrit.

Biotransformatsioon

Teduglutiidi metabolism ei ole päris selge. Kuna teduglutiid on peptiid, on tõenäoline, et see järgib peptiidide tavapärast metabolismi.

Eritumine

Teduglutiidi terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi. Intravenoossel manustamisel oli teduglutiidi plasmakliirens ligikaudu 127 ml/h/kg kehakaalu kohta, mis vastab glomerulaarfiltratsiooni kiirusele (GFR). Teduglutiidi renaalset eritumist kinnitas neerupuudulikkusega isikutel läbi viidud farmakokineetika uuring. Korduva subkutaanse manustamise korral ei täheldatud teduglutiidi kumuleerumist organismis.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Teduglutiidi imendumise kiirus ja ulatus on ühekordse ja korduva subkutaanse manustamise korral proportsionaalne manustatud annusega kuni 20 mg.

Farmakokineetika patsientide alarühmades

*Lapsed*

Pärast subkutaanset manustamist oli populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise kohaselt (populatsioonilt pärast 0,05 mg/kg ööpäevase annuse subkutaanset manustamist farmakokineetiliste uuringute jaoks kogutud proovide alusel) teduglutiidi $C_{max}$ (mis määrab efektiivsusega seotud ravivastuse) vanuserühmades (alates korrigeeritud gestatsioonivanusest 4 kuud kuni 17. aastani) sarnane. Kuid 4-kuustel kuni 17-aastastel lastel oli täiskasvanutega võrreldes väiksem kontsentratsioon (AUC) ja lühem poolväärtusaeg. Teduglutiidi farmakokineetiline profiil selles laste vanuserühmas, hinnatuna kliirensi ja jaotumismahu järgi, erines täiskasvanute omast pärast kehakaalu erinevuste suhtes kohandamist. Kliirens nimelt väheneb vanuse suurenedes 4 kuust kuni täiskasvanueani. Mõõduka kuni raske neerukahjustuse ja lõppstaadiumis neeruhaigusega laste kohta andmed puuduvad.

*Sugu*

Kliiniliselt olulisi soopõhiseid erinevusi ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

*Eakad*

I faasi uuringus ei leitud farmakokineetilisi erinevusi teduglutiidi manustamisel tervetele uuringus osalejatele vanuses alla 65 aasta võrreldes üle 65-aastaste uuringus osalejatega. Teduglutiidi kasutamise kogemus 75-aastastel ja vanematel on piiratud.

*Maksakahjustus*

I faasi uuringus hinnati maksakahjustuse mõju teduglutiidi farmakokineetikale pärast 20 mg teduglutiidi subkutaanset manustamist. Teduglutiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon ja üldine kontsentratsioon pärast 20 mg teduglutiidi ühekordset subkutaanset manustamist olid mõõduka maksakahjustusega patsientidel madalamad (10...15%), kui tervetel sarnastel kontrollgrupi isikutel.

*Neerukahjustus*

I faasi uuringus hinnati neerukahjustuse mõju teduglutiidi farmakokineetikale pärast 10 mg teduglutiidi subkutaanset manustamist. Koos neerukahjustuse raskusastme suurenemisega kuni lõppstaadiumis neeruhaiguseni suurenesid teduglutiidi peamised farmakokineetilised parameetrid tervete uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 2,6 korda ($AUC_{inf}$) ja 2,1 korda ($C_{max}$).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Subkroonilise ja korduvtoksilisuse uuringutes täheldati sapipõie, maksasiseste sapiteede ja kõhunäärmejuha hüperplaasiat. Need leiud olid arvatavasti seotud teduglutiidi eeldatava ja soovitava farmakoloogilise toimega ning olid pärast 8...13-nädalast ravivaba perioodi pikaaegse manustamise järgselt erineval määral pöörduvad.

<u>Süstekoha reaktsioonid</u>

Prekliinilistes uuringutes täheldati süstekohtades tõsist granulomatoosset põletikku.

<u>Kartsinogeensus/mutageensus</u>

Standardsetes genotoksilisuse testides ei leitud teduglutiidil genotoksilist toimet.

Rottidel läbi viidud kartsinogeensusuuringus täheldati raviga seotud healoomulisi kasvajaid (sapijuhade epiteeli kasvajad) isastel rottidel, kelle teduglutiidisisaldus plasmas oli ligikaudu 32 korda ja 155 korda suurem, kui on teduglutiidi plasmasisaldus patsientidel soovitatava ööpäevase annuse korral (vastavalt 1 juht 44 rotil ja 4 juhtu 48 rotil). Peensoole limaskesta adenoome täheldati 1 isasel rotil 50-st ja 5 isasel rotil 50-st, kui teduglutiidi plasmakontsentratsioonid olid ligikaudu 10 korda ja 155 korda suuremad, kui on teduglutiidi plasmasisaldus patsientidel soovitatava ööpäevase annuse korral. Lisaks sellele täheldati peensoole adenokartsinoomi ühel isasel rotil, kellele manustati kõige väiksem uuritav teduglutiidi annus (katselooma : inimese plasmakontsentratsioonide suhe ligikaudu 10).

<u>Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus</u>

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringud on läbi viidud rottidel ja küülikutel subkutaansete annustega 0, 2, 10 ja 50 mg/kg ööpäevas. Teduglutiidi manustamisel ei täheldatud toimeid reproduktiivsele funktsioonile ega teistele *in utero* või arenguga seotud parameetritele, mida kasutati viljakuse, embrüofetaalse arengu ja pre- ning postnataalse arengu hindamiseks. Farmakokineetilised andmed näitasid, et küülikute loodete ja imetatavate rotipoegade ekspositsioon teduglutiidile oli väga väike.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Pulber

L-histidiin
Mannitool
Naatriumvesinikfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumfosfaatheptahüdraat

Lahusti

Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

4 aastat.

Lahustatud ravim

Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2…8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber

3 ml (bromobutüül)kummist punnkorgiga (klaas)viaal, mis sisaldab 1,25 mg teduglutiidi.

Lahusti

Eeltäidetud süstal (klaas) koos kolbidega (bromobutüül), mis sisaldab 0,5 ml lahustit.

Pakendis on 28 viaali pulbriga koos 28 eeltäidetud süstlaga.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühe annuse manustamiseks vajalik viaalide arv põhineb patsiendi kehakaalul ja on soovitatav annusel 0,05 mg/kg ööpäevas. Arst peab igal visiidil patsienti kaaluma, et kindlaks määrata ööpäevas manustatav kogus kuni järgmise visiidini, ja sellest patsienti teavitama.

Tabel soovitataval annusel põhinevate süstitavate kogustega vastavalt lapse kehakaalule on esitatud lõigus 4.2.

Eeltäidetud süstal tuleb ühendada ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ette nähtud süstlanõelaga.

Seejärel lahustatakse viaalis olev pulber, lisades sellele eeltäidetud süstlas olev lahusti.

Viaali ei tohi raputada, aga seda võib pihkude vahel õrnalt veeretada ning ühe korra viaali ettevaatlikult alas- ja tagasi ülespidi keerata. Pärast seda, kui viaalis on tekkinud selge värvitu lahus, tõmmatakse see 0,02 ml või väiksemate jaotustega ühemilliliitrisesse süstimiseks mõeldud süstlasse (või 0,5 ml või väiksemasse lastel kasutamiseks mõeldud süstlasse) (ei ole pakendis).

Juhul kui annuse manustamiseks vajatakse kahte viaali, tuleb samu protseduure korrata ka teise viaaliga ning teises viaalis olev lahus tõmmata juba esimese viaali lahust sisaldavasse süstlasse. Arsti poolt määratud annust milliliitrites ületav lahus tuleb väljutada ja hävitada.

Lahus süstitakse kõhupiirkonda eelnevalt puhastatud alale või kui see ei ole võimalik, siis reide (vt lõik 4.2 „Manustamisviis“), kasutades subkutaanseks süstimiseks ette nähtud nõela, mis sobib lastel kasutamiseks.

Üksikasjalikud juhised ettevalmistuste kohta Revestive’i süstimiseks on toodud pakendi infolehes.

Ärge kasutage lahust, kui täheldate, et see on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kõik nõelad ja süstlad tuleb äraviskamiseks panna teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/12/787/003

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. august 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuni 2017

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revestive 5 mg süstelahuse pulber ja lahusti

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbriviaal sisaldab 5 mg teduglutiidi*.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 5 mg teduglutiidi 0,5 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 10 mg/ml.

*Glükagooni-sarnase peptiid-2 (GLP-2) analoog, mida toodetakse *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.
Valge pulber ja selge värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Revestive on näidustatud lühikese soole sündroomi raviks korrigeeritud gestatsioonivanusega 4 kuud ja vanematel patsientidel. Patsiendid peavad olema operatsioonijärgselt pärast soole kohanemisperioodi stabiilses seisundis.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada üksnes arsti järelevalve all, kellel on kogemusi lühikese soole sündroomi ravis.

Ravi ei tohi alustada enne, kui on põhjust eeldada, et patsient on pärast soole kohanemisperioodi stabiilne. Enne ravi alustamist tuleb optimeerida ja stabiliseerida intravenoossete vedelike ja toitainete kogused.

Kliinilisel hindamisel tuleb arstil arvestada ravi individuaalseid eesmärke ja patsiendi eelistusi. Kui patsiendi seisundi üldist paranemist ei saavutata, tuleb ravi lõpetada. Kõikidel patsientidel tuleb hoolikalt ja pidevalt jälgida ravi efektiivsust ja ohutust, vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele.

<u>Annustamine</u>

*Täiskasvanud*

Revestive'i soovitatav annus on 0,05 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas. Süstitavad kogused sõltuvalt patsiendi kehakaalust; on juhised esitatud allpool tabelis 1. Tingituna lühikese soole sündroomiga patsientide populatsiooni heterogeensusest võib osadel patsientidel kaaluda ööpäevase annuse hoolikalt jälgitavat järk-järgulist vähendamist, et optimeerida ravi talutavust. Kui annus jääb manustamata, tuleb see samal päeval süstida niipea, kui see patsiendile meenub.

Pärast 6 kuu möödumist tuleb hinnata ravi toimet. Kliinilistest uuringutest saadud piiratud andmete alusel võib mõnel patsiendil (st neil, kellel on veel toimiv jämesool või distaalne/terminaalne *ileum*) kuluda ravivastuse tekkimiseni rohkem aega; kui 12 kuuga üldist paranemist ei saavutata, tuleb ravi jätkamise vajadust uuesti hinnata.

Parenteraalsest toitumisest vabanenud patsientidel on soovitatav ravi jätkata.

**Tabel 1: süstemaht kehakaalu kohta täiskasvanutel**

| Kehakaal | **5 mg tugevus**<br>Süstitav kogus |
|---|---|
| 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 |

*Lapsed (⩾ 1 aasta)*

Ravi tuleb alustada arsti järelevalve all, kellel on kogemusi lühikese soole sündroomi ravis lastel.

Revestive'i soovitatav annus lastele ja noorukitele (vanuses 1…17 aastat) on sama mis täiskasvanutel (0,05 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas). Süstitavad kogused sõltuvalt patsiendi kehakaalust 5 mg tugevusega viaali kasutamisel on esitatud allpool tabelis 2. Lastel kasutamiseks on saaadaval ka 1,25 mg tugevusega viaal (patsientidele kehakaaluga < 20 kg).

Kui annus on vahele jäänud, tuleb vahelejäänud annus süstida samal päeval niipea kui võimalik. Soovitatav ravi kestus on 6 kuud, mille möödumisel tuleb hinnata ravitoimet. Alla 2-aastastel lastel tuleb ravitoimet hinna 12 nädala möödumisel. Laste ravi kestuse kohta üle 6 kuu andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

**Tabel 2: süstemaht kehakaalu kohta lastel (≥ 1 aasta)**

| Kehakaal | **5 mg tugevus**<br>Süstitav kogus |
|---|---|
| 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 | Vt tabelit lõigus „Täiskasvanud“ |

*Lapsed (vanuses 4 kuud kuni alla 12 kuu)*

Lastel vanuses 4 kuud kuni alla 12 kuu tuleb kasutada Revestive 1,25 mg viaali. Teavet annustamise kohta vt Revestive 1,25 mg süstelahuse pulbri ja lahusti ravimi omaduste kokkuvõttest.

*Patsientide erirühmad*

*Eakad*
Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

*Neerukahjustus*
Kerge neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel või lastel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka ja raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel või lastel (kreatiniini kliirens alla 50 ml/min), sealhulgas lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, tuleb ööpäevast annust vähendada 50% võrra (vt lõik 5.2).

*Maksakahjustus*
Child-Pugh klass B maksakahjustusega uuringus osalejatel läbi viidud uuringu kohaselt ei ole kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Revestive’i kasutamist uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*Lapsed (< 4 kuud)*
Laste kohta, kelle korrigeeritud gestatsioonivanus on vähem kui 4 kuud, andmed hetkel puuduvad.

Manustamisviis

Manustamiskõlblik lahus manustatakse üks kord ööpäevas subkutaanse süstena kõhu piirkonna erinevatesse neljandikesse. Juhul, kui manustamine kõhu piirkonda on valulikkuse, armistumise või nahaaluskoe tihenemise tõttu raskendatud, võib ravimit manustada ka reide. Revestive’i ei tohi manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või tetratsükliini ravimjääkide suhtes.

Aktiivne või oletatav pahaloomuline kasvaja.

Seedetrakti, sealhulgas hepatobiliaarse süsteemi ja pankrease, pahaloomulise kasvaja esinemine viimase viie aasta vältel.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Revestive'i manustamisel patsiendile on tungivalt soovitatav iga kord üles märkida ravimi nimetus ja partii number, et säilitada patsiendi seos ravimi partiiga.

Täiskasvanud

*Kolorektaalsed polüübid*

Enne ravi alustamist Revestive'iga tuleb teha kolonoskoopia koos polüüpide eemaldamisega. Revestive'iga ravi kahel esimesel aastal on soovitatav teha üks kord aastas järelkontrolliks kolonoskoopia (või alternatiivne uuring). Edasi on kolonoskoopia näidustatud vähemalt iga viie aasta tagant. Sõltuvalt patsiendi individuaalsetest näitajatest (näiteks vanus, põhihaigus) võib olla vajalik sagedasem kolonoskoopiline kontroll (vt ka lõik 5.1). Polüübi leidmisel tuleb juhinduda selle jälgimise kehtivatest juhistest. Polüübi pahaloomulisuse kindlakstegemisel tuleb ravi Revestive'iga lõpetada (vt lõik 4.3).

*Seedetrakti, sealhulgas hepatobiliaartrakti kasvajad*

Rottidel läbi viidud kartsinogeensusuuringus leiti peensooles ja maksavälistes sapiteedes healoomulisi kasvajaid. Lühikese soole sündroomiga patsientidel on täheldatud ka peensoole polüüpide teket mitme kuu jooksul pärast teduglutiidiga ravi alustamist. Seetõttu on soovitatav enne teduglutiidiga ravi alustamist ja selle ajal teha seedetrakti ülaosa endoskoopia või muu piltuuring. Kasvaja diagnoosimisel tuleb see eemaldada. Pahaloomulise kasvaja korral tuleb ravi teduglutiidiga lõpetada (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

*Sapipõis ja sapiteed*

Kliinilistes uuringutes on teatatud sapipõiepõletiku, sapijuhapõletiku ja sapikivitõve juhtudest. Sapipõie või sapijuhadega seotud sümptomite tekkimisel tuleb hinnata ravi jätkamise otstarbekust Revestive'iga.

*Kõhunäärmehaigused*

Kliinilistes uuringutes on teatatud kõhunäärmega seotud kõrvaltoimetest, näiteks krooniline ja äge pankreatiit, kõhunäärmejuha stenoos, kõhunäärme infektsioon ning vere amülaasi- ja lipaasisisalduse suurenemine. Kõhunäärmega seotud kõrvaltoimete tekkimisel tuleb ravi jätkamise vajadust Revestive'iga uuesti hinnata.

*Peensoole, sapipõie, sapiteede ja kõhunäärme jälgimine*

Lühikese soole sündroomiga patsiente tuleb vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhenditele hoolikalt jälgida. See hõlmab tavaliselt jälgimist peensoole funktsiooni ning sapipõie ja sapiteede ning kõhunäärme nähtude ja sümptomite osas ning vajadusel täiendavate laboratoorsete ja sobivate diagnostiliste uuringute kasutamist.

*Soolesulgus*

Kliinilistes uuringutes on teatatud soolesulguse juhtudest. Korduvate soolesulguse episoodide korral tuleb hinnata ravi jätkamise vajadust Revestive'iga.

*Vedeliku ülekoormus ja elektrolüütide tasakaal*

Vedeliku ülekoormuse või dehüdratsiooni vältimiseks tuleb Revestive'i kasutavatel patsientidel hoolikalt kohandada parenteraalset toetusravi. Kogu ravi vältel tuleb hoolikalt jälgida elektrolüütide tasakaalu ja hüdratsiooni seisundit, eriti esialgse ravivastuse ja Revestive-ravi katkestamise ajal.

*Vedeliku ülekoormus*
Kliinilistes uuringutes on täheldatud vedeliku ülekoormust. Vedeliku ülekoormusega seotud kõrvaltoimeid tekkis kõige sagedamini ravi esimese 4 nädala jooksul ja aja jooksul need vähenesid.

Suurenenud vedeliku imendumise tõttu tuleb südameveresoonkonna haigustega, näiteks südamepuudulikkus ja hüpertensioon, patsiente jälgida vedeliku ülekoormuse suhtes, seda eriti ravi alguses. Patsientidele tuleb soovitada võtta ühendust oma arstiga, kui neil tekib ootamatu kehakaalu suurenemine, näoturse, turse pahkluude piirkonnas ja/või hingeldus. Üldiselt on vedeliku ülekoormust võimalik vältida parenteraalse toitmise vajaduse sobiva ja õigeaegse hindamise teel. Nimetatud hindamisi tuleb sagedamini teha ravi esimestel kuudel.

Kliinilistes uuringutes on täheldatud südame paispuudulikkust. Südameveresoonkonna haiguse olulise halvenemise korral tuleb ravi jätkamise vajadust Revestive'iga uuesti hinnata.

*Dehüdratsioon*
Lühikese soole sündroomiga patsiendid on vastuvõtlikud dehüdratsioonile, mis võib põhjustada ägedat neerupuudulikkust. Revestive'i kasutavatel patsientidel tuleb parenteraalset toetust vähendada ettevaatlikult ning mitte järsult katkestada. Patsiendi vedelikutarbimist tuleb hinnata pärast parenteraalse toetuse vähendamist ja vajaduse korral seda kohandada.

*Kaasnevad ravimid*

Patsiente, kes saavad samaaegselt suukaudseid ravimeid, mis vajavad annuse tiitrimist või millel on kitsas terapeutiline indeks, tuleb hoolikalt jälgida ravimi imendumise võimaliku suurenemise suhtes (vt lõik 4.5).

*Teatud kliinilised seisundid*

Revestive'i kasutamist ei ole uuritud tõsiste, kliiniliselt ebastabiilsete haigustega (näiteks südameveresoonkonna, hingamisteede, neerude, infektsioossete, endokriinsete, maksa või kesknärvisüsteemi haigustega) patsientidel ega patsientidel, kellel on viimase viie aasta vältel esinenud pahaloomulisi kasvajaid (vt lõik 4.3). Revestive'i määramisel sellistele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

*Maksakahjustus*

Revestive'i kasutamist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel. Mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientide kohta olemas olevate andmete kohaselt ei ole neil haigetel vaja ravimi kasutamist piirata.

*Ravi lõpetamine*

Dehüdratsiooni ohu tõttu tuleb ravi lõpetamisel Revestive'iga olla ettevaatlik.

Lapsed

Vt ka üldisi ettevaatusabinõusid täiskasvanutele selles lõigus.

*Kolorektaalsed polüübid/neoplaasia*

Enne ravi alustamist Revestive'iga tuleb teha kõigil lastel ja noorukitel väljaheite peitvere analüüs. Kolonoskoopia/sigmoidoskoopia on vajalik siis, kui esinevad tõendid seletamatu vere sisaldumise kohta väljaheites. Seejärel tuleb lastel ja noorukitel ravi ajal Revestive'iga teha väljaheite peitvere analüüs üks kord aastas.

Kõikidel lastel ja noorukitel on soovitatav teha kolonoskoopia/sigmoidoskoopia pärast üheaastast ravi ja pideva ravi korral Revestive'iga seejärel iga 5 aasta järel ja kui neil tekib uus või seletamatu gastrointestinaalne verejooks.

Abiained

Revestive sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

Revestive'i manustamisel patsientidele, kellel esineb teadaolevalt ülitundlikkus tetratsükliini suhtes, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.3).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi ravimite koostoime farmakokineetilisi uuringuid ei ole läbi viidud. *In vitro* uuring näitas, et teduglutiid ei inhibeeri tsütokroom P450 ravimeid metaboliseerivaid ensüüme. Arvestades teduglutiidi farmakodünaamilisi toimeid, võib suureneda samaaegselt kasutatavate ravimite imendumine (vt lõik 4.4).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Revestive'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Revestive'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas Revestive eritub rinnapiima. Rottidel oli teduglutiidi keskmine kontsentratsioon piimas pärast ühekordset teduglutiidi subkutaanset manustamist annuses 25 mg/kg kehakaalu kohta vähem kui 3% plasmakontsentratsioonist. Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ettevaatusena on parem vältida Revestive'i kasutamist rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Andmed Revestive'i toime kohta inimese viljakusele puuduvad. Katseloomadelt pärinevad andmed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Revestive mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kliinilistes uuringutes on siiski teatatud sünkoobi juhtudest (vt lõik 4.8). Sellised kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Andmed kõrvaltoimete kohta pärinevad teduglutiidiga läbi viidud 2 platseebokontrolliga kliinilisest uuringust 109 lühikese soole sündroomiga patsiendil, keda raviti kuni 24 nädala vältel annustega 0,05 mg/kg ööpäevas ja 0,10 mg/kg ööpäevas. Kõrvaltoimeid täheldati ligikaudu 52%-l teduglutiidiga ravitud patsientidest (võrrelduna 36%-ga patsientidest platseebogrupis). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid kõhuvalu ja kõhu paisumine (45%), hingamisteede infektsioonid (28%) (sealhulgas nasofarüngiit, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon ja alumiste hingamisteede infektsioon), iiveldus (26%), süstekoha reaktsioonid (26%), peavalu (16%) ja oksendamine (14%). Ligikaudu 38% ravitud stoomiga patsientidest kogesid seedetrakti stoomiga seotud tüsistusi. Enamik neist reaktsioonidest olid oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad.

Pikaajalises avatud jätku-uuringus 0,05 mg/kg ööpäevas teduglutiidi kuni 30 kuud kasutanud patsientidel ei leitud uusi ohusignaale.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on toodud allolevas tabelis MedDRA-organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõik turuletulekujärgse kogemuse käigus tuvastatud kõrvaltoimed on *kaldkirjas*.

| **Esinemissagedus**<br><br>**Organsüsteemi klass** | **Väga sage** | **Sage** | **Aeg-ajalt** | **Teadmata** |
|---|---|---|---|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Hingamisteede infektsioon* | *Gripilaadne haigus* | | |
| Immuunsüsteemi häired | | | | *Ülitundlikkus* |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | Söögiisu vähenemine, vedeliku ülekoormus | | |
| Psühhiaatrilised häired | | Ärevus, unetus | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | | | |
| Südame häired | | Südame paispuudulikkus | | |
| Vaskulaarsed häired | | | Sünkoop | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Köha, düspnoe | | |
| Seedetrakti häired | Kõhu paisumine, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine | Kolorektaalne polüüp, jämesoole stenoos, kõhupuhitus, soolesulgus, pankrease juha stenoos, pankreatiit†, peensoole stenoos | *Peensoole polüüp*‡ | *Maopolüüp* |
| Maksa ja sapiteede häired | | Koletsüstiit, äge koletsüstiit | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha reaktsioon§ | Perifeerne turse | | *Vedelikupeetus* |

| Esinemissagedus<br><br>Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Teadmata |
|---|---|---|---|---|
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Seedetrakti stoomi tüsistus | | | |
| * Sisaldab järgmisi eelistatavaid termineid: nasofarüngiit, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon ja alumiste hingamisteede infektsioon.<br>† Sisaldab järgmisi eelistatavaid termineid: pankreatiit, *äge pankreatiit* ja krooniline pankreatiit.<br>‡ Paiknevad kaksteistsõrmik-, jäme- ja niudesooles.<br>§ Sisaldab järgmisi eelistatavaid termineid: süstekoha hematoom, süstekoha punetus, valu süstekohal, turse süstekohal ja süstekoha veritsemine. | | | | |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Immunogeensus*

Sarnaselt teistele peptiide sisaldavatele kui potentsiaalselt immunogeensetele ravimitele võib ka Revestive'i manustamine kutsuda esile antikehade tekke. Lühikese soole sündroomiga täiskasvanutel läbiviidud kahe uuringu (6-kuuline randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring, millele järgnes 24-kuuline avatud uuring) koondandmete põhjal oli teduglutiidi vastaste antikehade tekkimise esinemissagedus patsientidel, kellele manustati subkutaanselt 0,05 mg/kg teduglutiidi üks kord ööpäevas, 3. kuuks 3% (2/60), 6. kuuks 17% (13/77), 12. kuuks 24% (16/67), 24. kuuks 33% (11/33) ja 30. kuuks 48% (14/29). III faasi uuringutes lühikese soole sündroomiga patsientidega, kes kasutasid teduglutiidi ≥ 2 aastat, tekkisid 28%-l patsientidest antikehad *E. coli* valgu vastu (tootmisprotsessist tulenev peremeesraku valgu jääk). Antikehade teke ei ole olnud seotud kliiniliselt oluliste ohutusprobleemidega, ravimi efektiivsuse vähenemise ega Revestive'i farmakokineetika muutustega.

*Süstekoha reaktsioonid*

Süstekoha reaktsioone on täheldatud 26%-l teduglutiidiga ravitud lühikese soole sündroomiga patsientidest võrreldes 5%-ga platseeborühmas. Süstekoha reaktsioonideks olid süstekoha hematoom, süstekoha punetus, valu süstekohas, turse süstekohal ja süstekoha veritsemine (vt ka lõik 5.3). Enamik reaktsioone olid raskusastmelt mõõdukad ning ühelgi juhul ei olnud vajalik ravimi kasutamise lõpetamine.

*C-reaktiivne valk*

Esimese seitsme teduglutiidi manustamise päeva vältel on täheldatud C-reaktiivse valgu sisalduse mõõdukat suurenemist (ligikaudu 25 mg/l), mis edasise ravi jooksul järk-järgult vähenes. Pärast 24-nädalast ravi teduglutiidiga täheldati patsientidel väikest C-reaktiivse valgu sisalduse üldist suurenemist (keskmiselt ligikaudu 1,5 mg/l). Need muutused ei olnud seotud mitte ühegi teise laboratoorse parameetri muutusega ega ühegi teavitatud kliinilise sümptomiga. Pärast pikaajalist ravi teduglutiidiga kuni 30 kuu jooksul C-reaktiivse valgu sisalduse kliiniliselt asjakohaseid keskmisi tõuse ravieelse tasemega võrreldes ei esinenud.

Lapsed

Kahes läbiviidud kliinilises uuringus, milles osales 87 last (vanuses 1 kuni 17 aastat), kasutasid uuringus osalejad teduglutiidi kuni 6 kuu jooksul. Ükski uuringus osaleja ei katkestanud uuringus osalemist kõrvaltoime tõttu. Teduglutiidi ohutusprofiil (sealhulgas kõrvaltoimete tüüp ja sagedus ning immunogeensus) lastel ja noorukitel (vanuses 1...17 aastat) sarnanes üldiselt täiskasvanute omaga.

Kolmes läbiviidud kliinilises uuringus lastega (korrigeeritud gestatsioonivanusega 4 kuni < 12 kuud) oli uuringutes teatatud ohutusprofiil kooskõlas eelnevates lastega läbiviidud uuringutes täheldatud ohutusprofiiliga ja uusi ohutusega seotud küsimusi ei tuvastatud.

Piiratud pikaajalised ohutusalased andmed laste vanuserühma kohta puuduvad. Alla 4 kuu vanuste laste kohta andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (V lisa) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Teduglutiidi maksimaalne uuritud annus kliinilise arenduse programmis oli 86 mg ööpäevas 8 päeva vältel. Ettearvamatuid süsteemseid kõrvaltoimeid seejuures ei täheldatud (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral vajab patsient hoolikat arstlikku jälgimist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX08.

Toimemehhanism

Kehaomane inimese glükagooni-sarnane peptiid-2 (GLP-2) on peptiid, mida sekreteerivad soole L-rakud. See peptiid suurendab soolte ja portaalsüsteemi verevoolu, pärsib maosoolhappe sekretsiooni ja vähendab soolte motoorikat. Teduglutiid on GLP-2 analoog. Mitmetes mittekliinilistes uuringutes on näidatud, et teduglutiid aitab säilitada limaskesta terviklikkust, soodustades soole limaskesta taastumist ja normaalset kasvu soolehattude kõrguse ja soolekrüptide sügavuse suurendamise teel.

Farmakodünaamilised toimed

Sarnaselt GLP-2-le on ka teduglutiid 33 aminohappest koosnev peptiidahel, kusjuures N-terminali teises positsioonis on alaniin asendatud glütsiiniga. Ühe aminohappe asendamine võrreldes kehaomase GLP-2-ga muudab teduglutiidi resistentseks *in vivo* lagundamise suhtes ensüüm dipeptidüülpeptidaas IV (DPP-IV) poolt, mis pikendab selle poolväärtusaega. Teduglutiid suurendab sooleepiteeli hattude kõrgust ja soolekrüptide sügavust.

Prekliinilistest uuringutest pärinevate leidude alusel (vt lõigud 4.4 ja 5.3) ning võttes arvesse teduglutiidi väljapakutud toimemehhanismi, mille väljenduseks on troofiline toime soole limaskestale, võib teduglutiid soodustada peensoole ja/või jämesoole kasvajate teket. Seni läbi viidud kliinilised uuringud ei ole seda võimalikku suurenenud riski kinnitanud ega ümber lükanud. Kliinilistes uuringutes on täheldatud mitmeid healoomuliste kolorektaalsete polüüpide juhte, aga nende esinemissagedus ei olnud suurem kui platseebogrupis. Lisaks sellele, et enne ravi alustamist teduglutiidiga on soovitatav teha kolonoskoopia ja eemaldada kõik polüübid (vt lõik 4.4), tuleb iga patsienti lähtuvalt tema individuaalsetest näitajatest (näiteks vanus ja põhihaigus, varasem polüüpide esinemine) hinnata sagedasema jälgimise vajaduse suhtes.

Kliiniline efektiivsus

*Lapsed*

*4 kuu kuni alla 12 kuu vanused lapsed*

Esitatud efektiivsuse andmed pärinevad ühest kontrolliga ja ühest kontrollita põhiuuringust, mis viidi läbi 28 nädala jooksul, ja kahest jätku-uuringust, mille käigus tehti kuni 9 tsüklit (24 nädalat tsükli kohta) ravi teduglutiidiga. Nendesse uuringutesse olid kaasatud imikud korrigeeritud gestatsioonivanusega 4 kuud kuni < 12 kuud: 10 imikut (2 imikut vanuses 4 kuni < 6 kuud, 8 imikut

vanuses 6 kuni < 12 kuud) kontrolliga uuringus (5 teduglutiidi ravirühmas ja 5 tavaravi rühmas), 2 imikut kontrollita uuringus (kellest mõlemad said ravi). Kontrolliga põhiuuringu lõpetas ja jätku-uuringuga jätkas 6 imikut 10-st (5, kes said ravi, ja 1, kes ei saanud ravi). Kontrollita põhiuuringu lõpetasid ja teise jätku-uuringuga jätkasid 2 imikut (kes said mõlemad ravi). Neis uuringutes osalenud imikuid raviti teduglutiidi annusega 0,05 mg/kg ööpäevas. Hoolimata põhi- ja jätku-uuringute valimi piiratud suurusest täheldati kliiniliselt olulist langust parenteraalse toetava ravi vajaduse järele.

*Kontrolliga põhiuuring*

*Täielik võõrutus*
Mitte ükski uuringus osaleja ei saavutanud enteraalset autonoomiat, s.t täielikku võõrutust parenteraalsest toitmisest ei põhi- ega jätku-uuringute jooksul.

*Parenteraalse toitmise mahu vähenemine*
Kontrolliga põhiuuringus koges osalejate päevikuandmete alusel 3 (60,0%) teduglutiidi ravirühma osalejat ja 1 (20,0%) tavaravi rühma osaleja vähemalt 20%-list parenteraalse toitmise mahu vähenemist ravi lõpuks võrreldes algtasemega (2 tavaravi rühma osaleja andmed puudusid). Teduglutiidi ravirühmas oli keskmine parenteraalse toitmise mahu muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –21,5±28,91 ml/kg ööpäevas (–24,8%). Tavaravi rühmas oli keskmine parenteraalse toitmise mahu muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –9,5±7,50 ml/kg ööpäevas (–16,8%).

*Parenteraalse toitmise kalorsuse vähenemine*
Kontrolliga põhiuuringus oli osalejate päevikuandmete alusel keskmine protsentuaalne parenteraalse toitmise kalorsuse muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –27,0±29,47% teduglutiidi ravirühmas ja –13,7±21,87% tavaravi rühmas.

*Infusiooni kestuse lühenemine*
Kontrolliga põhiuuringus oli teduglutiidi ravirühma osalejate päevikuandmete alusel keskmine parenteraalse toitmise infusiooni kestuse muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –3,1±3,31 tundi ööpäevas (–28,9%) ja –1,9±2,01 päeva nädalas (–28,5%). Tavaravi rühma osalejate päevikuandmete alusel oli keskmine parenteraalse toitmise infusiooni kestuse muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega –0,3±0,63 tundi ööpäevas (–1,9%) ja parenteraalse toitmise infusiooni kestuse osas nädalapäevade lõikes muutusi ei täheldatud.

*Kontrollita jätku-uuring*

*Täielik võõrutus*
Mitte ükski uuringus osalenud imik ei saavutanud täielikku võõrutust.

*Parenteraalse toitmise mahu vähenemine*
Kahest imikust, kes uuringus osalesid ja uuringu lõpetasid, täheldati ühel imikul teduglutiidiga ravi ajal parenteraalse toitmise mahu vähenemist ≥ 20% võrra. Parenteraalse toitmise mahu keskmine muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega oli –26,2±13,61 ml/kg ööpäevas (–26,7%).

*Parenteraalse toitmise kalorsuse vähenemine*
Imikute keskmine parenteraalse toitmise kalorsuse muutus ravi lõpus võrreldes algtasemega oli –13,8±3,17 kcal/kg ööpäevas (–25,7%).

*Infusiooni kestuse lühenemine*
Kahel uuringus osalenud imikul parenteraalse toitmise igapäevase kestuse osas uuringu ajal muutusi ei täheldatud.

*1 kuni 17 aasta vanused lapsed*

Esitatud efektiivsuse andmed pärinevad kahest kontrollitud uuringust lastel, mis viidi läbi kuni 24 nädala jooksul. Nendesse uuringutesse oli kaasatud 101 patsienti järgmistes vanuserühmades: 5 patsienti vanuses 1…2 aastat, 56 patsienti vanuses 2 kuni < 6 aastat, 32 patsienti vanuses 6 kuni

< 12 aastat, 7 patsienti vanuses 12 kuni < 17 aastat ja 1 patsient vanuses 17 kuni < 18 aastat. Hoolimata piiratud valimi suurusest, mis ei võimaldanud märkimisväärset statistilist võrdlust, täheldati kõikides vanuserühmades kliiniliselt olulist langust parenteraalse toetava ravi vajaduse järele.

Teduglutiidi kasutamist uuriti 12-nädalases avatud kliinilises uuringus, milles osalenud lühikese soole sündroomiga 42 last vanuses 1 kuni 14 aastat sõltusid parenteraalsest toitmisest. Uuringu eesmärkideks oli võrrelda teduglutiidi ohutust, talutavust ning efektiivsust tavaraviga. 12 nädala jooksul uuriti teduglutiidi kolme (3) annuse kasutamist: 0,0125 mg/kg ööpäevas (n = 8), 0,025 mg/kg ööpäevas (n = 14) ja 0,05 mg/kg ööpäevas (n = 15). Tavaravi kohorti kaasati viis (5) uuringus osalejat.

*Täielik võõrutus*
Kolm uuringus osalejat (3/15, 20%), kes kasutasid soovitatavat teduglutiidi annust, võõrutati parenteraalsest toitmisest 12. nädalaks. Pärast 4-nädalast väljauhteperioodi oli kahel neist patsientidest parenteraalset toitmist uuesti alustatud.

*Parenteraalse toitmise mahu vähenemine*
Parenteraalse toitmise mahu keskmine muutus 12. nädalaks algtasemega võrreldes oli ravikavatsuslikus populatsioonis arsti ettekirjutuste andmete põhjal –2,57 (±3,56) l nädalas, mis vastas keskmisele vähenemisele –39,11% (±40,79) võrreldes 0,43 (±0,75) liitriga nädalas tavaravi kohordis, mis vastas 7,38%-lisele (±12,76) suurenemisele. 16. nädalal (4 nädalat pärast ravi lõppu) olid parenteraalse toitmise mahu vähenemised veel täheldatavad, kuid väiksemad, kui täheldati 12. nädalal, mil uuringus osalejad kasutasid veel teduglutiidi (keskmine vähenemine –31,80% (±39,26) võrreldes 3,92%-lise (±16,62) suurenemisega tavaravi kohordis).

*Parenteraalse toitmise kalorsuse vähenemine*
Parenteraalse toitmise kalorsuse keskmine muutus 12. nädalaks algtasemega võrreldes oli ravikavatsuslikus populatsioonis arsti ettekirjutuste andmete põhjal –35,11% (±53,04). Vastav muutus tavaravi kohordis oli 4,31% (±5,36). 16. nädalal parenteraalse toitmise kalorsuse vähenemine jätkus, keskmine muutus protsentides algtasemega võrreldes oli –39,15% (±39,08) võrreldes –0,87%-ga (±9,25) tavaravi kohordis.

*Enteraalse toitmise mahu ja kalorsuse kasv*
Arsti ettekirjutuste andmete põhjal oli enteraalse mahu keskmine muutus protsentides algtasemega võrreldes ravikavatsuslikus populatsioonis 12. nädalaks 25,82% (±41,59) võrreldes 53,65%-ga (±57,01) tavaravi kohordis. Vastavalt suurenes enteraalse toitmise kalorsus 58,80% (±64,20) võrreldes 57,02%-ga (±55,25) tavaravi kohordis.

*Infusiooni kestuse lühenemine*
Parenteraalse toitmiseta päevade arvu nädalas keskmine vähenemine 12. nädalaks ravikavatsuslikus populatsioonis arsti ettekirjutuste andmete põhjal oli –1,36 (±2,37) päeva nädalas, mis vastas vähenemisele –24,49% (±42,46). Tavaravi kohordis algtasemega võrreldes muutusi ei olnud. Neljal soovitatavat teduglutiidi annust kasutanud uuringus osalejal (26,7%) saavutati parenteraalse toitmise vähenemine vähemalt kolme päeva võrra.

Uuringus osalejate päevikuandmete põhjal lühenes tundide arv ööpäevas 12. nädalaks algtasemega võrreldes keskmiselt 35,55% (±35,23), millele vastas parenteraalse toitmise kasutamise vähenemine –4,18 (±4,08) tunni võrra ööpäevas, kuid tavaravi kohordis muutus see parameeter samaks ajahetkeks minimaalselt.

Täiendav 24-nädalane randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline uuring viidi läbi 59 lapsel vanuses 1 aasta kuni 17 aastat, kes olid sõltuvad parenteraalsest toetusest. Eesmärk oli hinnata teduglutiidi ohutust/taluvust, farmakokineetikat ja efektiivsust. Uuriti kaht teduglutiidi annust: 0,025 mg/kg ööpäevas (n = 24) ja 0,05 mg/kg ööpäevas (n = 26); 9 osalejat kaasati tavaravi rühma. Randomiseerimine stratifitseeriti annuserühmades vanuse alusel. Alltoodud tulemused vastavad ITT populatsioonile soovitatava annusega 0,05 mg/kg ööpäevas.

*Täielik võõrutus*
Kolm (3) last 0,05 mg/kg rühmas saavutasid täiendava tulemusnäitajana enteraalse autonoomia 24. nädalaks.

*Parenteraalse toitmise mahu vähenemine*
Osalejate päevikuandmete alusel saavutasid 18 (69,2%) osalejat 0,05 mg/kg ööpäevas kasutanud rühmas esmase tulemusnäitaja, parenteraalse toitmise / i.v. mahu vähenemise ≥ 20% ravi lõpus võrreldes algtasemega; tavaravi rühmas saavutas selle tulemusnäitaja 1 (11,1%) osaleja.

Keskmine parenteraalse toitmise mahu muutus võrreldes algtasemega 24. nädalal oli osalejate päevikuandmete alusel –23,30 (±17,50) ml/kg ööpäevas, mis vastas –41,57%-le (±28,90); keskmine muutus tavaravi rühmas oli –6,03 (±4,5) ml/kg ööpäevas (mis vastas –10,21%-le [±13,59]).

*Infusiooni kestuse lühenemine*
24. nädalal oli 0,05 mg/kg ööpäevas kasutanud rühmas infusiooni kestus lühenenud –3,03 (±3,84) tundi ööpäevas, mis vastab protsentuaalsele muutusele –26,09% (±36,14). Muutus võrreldes algtasemega oli tavaravi kohordis –0,21 (±0,69) tundi ööpäevas (–1,75% [±5,89]).

Parenteraalsel toitmisel oldud päevade arvu nädalas keskmine vähenemine võrreldes esialgsega oli 24. nädalal osalejate päevikuandmete alusel –1,34 (±2,24) päeva/nädalas, mis vastas protsentuaalsele vähenemisele –21,33% (±34,09). Parenteraalse toitmise / i.v. infusiooni päevade arvu vähenemist nädalas tavaravi rühmas ei esinenud.

*Täiskasvanud*

Teduglutiidi uuriti 21-päevases mitmes keskuses läbi viidud avatud uuringus optimaalse annuse leidmiseks 17 lühikese soole sündroomiga patsiendil, kes olid jagatud 5 ravigruppi: teduglutiid annuses 0,03 mg/kg, 0,10 mg/kg või 0,15 mg/kg üks kord ööpäevas või teduglutiid annuses 0,05 mg/kg või 0,075 mg/kg kaks korda ööpäevas. Ravi teduglutiidiga suurendas vedeliku ööpäevast imendumist seedetraktist ligikaudu 750–1000 ml võrra, samuti paranes toitainete ja elektrolüütide imendumine ning vähenes vedeliku ja toitainete eritumine stoomi kaudu või väljaheitega. Soole limaskestas täheldati olulise tähtsusega struktuurilisi ja funktsionaalseid kohandumisi. Struktuurilised kohandumised olid mööduva iseloomuga ning naasesid lähtetasemele kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Keskses topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus lühikese soole sündroomiga patsientidel, kes vajasid parenteraalset toitmist, randomiseeriti 43 patsienti saama kuni 24 nädala vältel teduglutiidi annuses 0,05 mg/kg ööpäevas ja 43 patsienti saama platseebot.

Patsientide osakaal, kellel saavutati nädalal 20 ja nädalal 24 parenteraalse toitmise vajaduse 20- kuni 100%-line vähenemine, oli teduglutiidi grupis statistiliselt olulisel määral suurem kui platseebogrupis (27/43, 62,8% *vs* 13/43, 30,2%; p = 0,002). Ravi teduglutiidiga vähendas nädalaks 24 parenteraalse toitmise vajadust 4,4 liitri võrra nädalas (ravieelse lähtetaseme väärtus oli 12,9 liitrit nädalas) võrrelduna 2,3 liitriga platseebogrupis (ravieelse lähtetaseme väärtus 13,2 liitrit). 21 teduglutiidiga ravitud patsienti (48,8%) võrrelduna 9 patsiendiga platseebogrupis (20,9%) saavutasid parenteraalse toitmise vähendamise vähemalt ühel päeval nädalas vähem (p = 0,008).

97% patsientidest (37/39 teduglutiidiga ravitud patsientidest), kes lõpetasid platseebokontrolliga uuringu, jätkasid pikaajalises jätku-uuringus, milles kõik patsiendid said veel kuni 2 aasta vältel teduglutiidi annuses 0,05 mg/kg ööpäevas. Kokku osales jätku-uuringus 88 patsienti, sealhulgas 39 põhiuuringus platseebot saanud patsienti ning 12 patsienti, kes lülitati uuringusse, aga keda ei olnud eelnevalt randomiseeritud; 65 patsienti 88-st osalesid jätku-uuringus lõpuni. Kõikides teduglutiidi kasutanud rühmades oli jätkuvalt tõendeid ravivastuse paranemisest kuni 2,5 aastani parenteraalse toitmise mahu vähenemise, parenteraalse toitmiseta päevade arvu suurenemise osas nädalas ja parenteraalsest toetusest vabanemise saavutamise osas.

Keskse tähtsusega uuringus teduglutiidiga ravitud 30 patsiendil 43-st, kes kaasati jätku-uuringusse, toimus ravi kokku 30 kuud. Neist 28 patsiendil (93%) saavutati parenteraalse toetuse vähenemine 20% või rohkem. Keskses uuringus ravivastuse saavutanutest, kes osalesid jätku-uuringus lõpuni, püsis 21-l 22-st (96%) ravivastus teduglutiidile ka pärast veel 2-aastast pidevat ravi.

Parenteraalse toitmise keskmine vähenemine (n = 30) oli 7,55 l nädalas (65,6% vähem kui ravieelselt). 10 uuringus osalejat vabanes 30-kuulise ravi ajal teduglutiidiga parenteraalsest toetusest. Uuringus osalejad jätkasid ravi teduglutiidiga ka pärast parenteraalsest toitmisest vabanemist. Need 10 uuringus osalejat olid vajanud toetavat parenteraalset toitmist 1,2 kuni 15,5 aastat ja olid vajanud enne ravi teduglutiidiga toetavat parenteraalset toitmist 3,5 l nädalas kuni 13,4 l nädalas. Uuringu lõpuks saavutas 30-st uuringus lõpuni osalenud osalejast 21 (70%), 18 (60%) ja 18 (60%) parenteraalse toitmise vähenemise vastavalt 1, 2 või 3 päeva võrra nädalas.

39-st platseeborühmas osalejast 29 sai ravi teduglutiidiga 24 kuud. Parenteraalse toitmise keskmine vähenemine oli 3,11 l nädalas (täiendav 28,3% vähenemine). 16 (55,2%) uuringus lõpuni osalejat 29-st saavutasid parenteraalse toitmise vähenemise 20% või rohkem. Uuringu lõpuks saavutas 14 (48,3%), 7 (24,1%) ja 5 (17,2%) patsienti parenteraalse toitmise vähenemise vastavalt 1, 2 või 3 päeva võrra nädalas. 2 uuringus osalejat vabanesid ravi ajal teduglutiidiga parenteraalsest toitmisest.

12-st uuringus osalejast, keda ei randomiseeritud keskse tähtsusega uuringusse, said 6 osalejat ravi teduglutiidiga 24 kuu jooksul. Parenteraalne toitmine vähenes keskmiselt 4,0 l nädalas (39,4% vähenemine võrreldes ravieelsega – jätku-uuringu algusega) ja 4 osalejat uuringus lõpuni osalenud 6-st osalejast (66,7%) saavutas parenteraalse toitmise vähenemise 20% või rohkem. Uuringu lõpuks saavutasid 3 (50%), 2 (33%) ja 2 (33%) osalejat vastavalt parenteraalse toitmise vähenemise 1, 2 või 3 päeva võrra nädalas. 1 uuringus osaleja vabanes ravi ajal teduglutiidiga parenteraalsest toitmisest.

Teises topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus lühikese soole sündroomiga patsientidel, kes vajasid parenteraalset toitmist, said patsiendid kuni 24 nädala vältel teduglutiidi annuses 0,05 mg/kg ööpäevas (n = 35) või 0,10 mg/kg ööpäevas (n = 32) või platseebot (n = 16).

Uuringu esmase tulemusnäitaja analüüs näitas, et statistiliselt olulist erinevust patsientide gruppide vahel, kes said teduglutiidi annuses 0,10 mg/kg ööpäevas või platseebot, ei täheldatud, samas kui patsientide osakaal teduglutiidi 0,05 mg/kg ööpäevas grupis, kes saavutasid nädalal 20 ja nädalal 24 vähemalt 20%-lise parenteraalse toitmise vähenemise, oli statistiliselt olulisel määral suurem kui platseebogrupis (46% *vs* 6,3%; $p < 0,01$). Ravi teduglutiidiga vähendas nädalal 24 parenteraalse toitmise vajadust 2,5 liitri võrra nädalas (ravieelse lähtetaseme väärtus oli 9,6 liitrit nädalas) võrrelduna 0,9 liitriga platseebogrupis (ravieelse lähtetaseme väärtus 10,7 liitrit).

Ravi teduglutiidiga suurendas olulisel määral soolehattude kõrgust, laiendades peensoole absorbeeriva epiteeli pinda.

65 lühikese soole sündroomiga patsienti said 28 nädala vältel täiendavalt ravi jätku-uuringus. Teduglutiidi saanud patsiendid jätkasid kogu jätku-uuringu vältel oma senise annusega, varasemalt platseebot saanud patsiendid randomiseeriti kas ravimi 0,05 mg/kg ööpäevas või 0,10 mg/kg ööpäevas manustamise gruppi.

75%-l patsientidest, kes saavutasid nädalatel 20 ja 24 vähemalt 20% parenteraalse toitmise vähenemise, püsis teduglutiidi toime ka kuni 1-aastase raviperioodi vältel.

Keskmiselt vähenes parenteraalse toitmise vajadus nädalas pärast üheaastast pidevat ravi teduglutiidiga 4,9 liitrit (52%-line vähenemine võrreldes lähtetasemega).

2 teduglutiidi saanud patsienti olid nädalaks 24 parenteraalsest toitmisest vabanenud. Jätku-uuringus vabanes parenteraalsest toitmisest täielikult veel üks patsient.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Revestive'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta lühikese soole sündroomi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Teduglutiid imendus subkutaanse süste kohtadest kiiresti ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus kõigi annuste korral ligikaudu 3…5 tundi pärast manustamist. Teduglutiidi absoluutne biosaadavus subkutaanse manustamise järgselt oli kõrge (88%). Korduva subkutaanse manustamise korral ei täheldatud teduglutiidi kumuleerumist organismis.

Jaotumine

Teduglutiidi näiline jaotusruumala pärast subkutaanset manustamist lühikese soole sündroomiga patsientidele on 26 liitrit.

Biotransformatsioon

Teduglutiidi metabolism ei ole päris selge. Kuna teduglutiid on peptiid, on tõenäoline, et see järgib peptiidide tavapärast metabolismi.

Eritumine

Teduglutiidi terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi. Intravenoossel manustamisel oli teduglutiidi plasmakliirens ligikaudu 127 ml/h/kg kehakaalu kohta, mis vastab glomerulaarfiltratsiooni kiirusele (GFR). Teduglutiidi renaalset eritumist kinnitas neerupuudulikkusega isikutel läbi viidud farmakokineetika uuring. Korduva subkutaanse manustamise korral ei täheldatud teduglutiidi kumuleerumist organismis.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Teduglutiidi imendumise kiirus ja ulatus on ühekordse ja korduva subkutaanse manustamise korral proportsionaalne manustatud annusega kuni 20 mg.

Farmakokineetika patsientide alarühmades

*Lapsed*

Pärast subkutaanset manustamist oli populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise kohaselt (populatsioonilt pärast 0,05 mg/kg ööpäevase annuse subkutaanset manustamist farmakokineetiliste uuringute jaoks kogutud proovide alusel) teduglutiidi $C_{max}$ (mis määrab efektiivsusega seotud ravivastuse) vanuserühmades (alates korrigeeritud gestatsioonivanusest 4 kuud kuni 17. aastani) sarnane. Kuid 4-kuuste kuni 17-aastastel lastel oli täiskasvanutega võrreldes väiksem kontsentratsioon (AUC) ja lühem poolväärtusaeg. Teduglutiidi farmakokineetiline profiil selles laste vanuserühmas, hinnatuna kliirensi ja jaotumismahu järgi, erines täiskasvanute omast pärast kehakaalu erinevuste suhtes kohandamist. Kliirens nimelt väheneb vanuse suurenedes 4 kuust kuni täiskasvanueani. Mõõduka kuni raske neerukahjustuse ja lõppstaadiumis neeruhaigusega laste kohta andmed puuduvad.

*Sugu*

Kliiniliselt olulisi soopõhiseid erinevusi ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

*Eakad*

I faasi uuringus ei leitud farmakokineetilisi erinevusi teduglutiidi manustamisel tervetele uuringus osalejatele vanuses alla 65 aasta võrreldes üle 65-aastaste uuringus osalejatega. Teduglutiidi kasutamise kogemus 75-aastastel ja vanematel on piiratud.

*Maksakahjustus*

I faasi uuringus hinnati maksakahjustuse mõju teduglutiidi farmakokineetikale pärast 20 mg teduglutiidi subkutaanset manustamist. Teduglutiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon ja üldine kontsentratsioon pärast 20 mg teduglutiidi ühekordset subkutaanset manustamist olid mõõduka maksakahjustusega patsientidel madalamad (10…15%) kui tervetel sarnastel kontrollgrupi isikutel.

*Neerukahjustus*

I faasi uuringus hinnati neerukahjustuse mõju teduglutiidi farmakokineetikale pärast 10 mg teduglutiidi subkutaanset manustamist. Koos neerukahjustuse raskusastme suurenemisega kuni lõppstaadiumis neeruhaiguseni suurenesid teduglutiidi peamised farmakokineetilised parameetrid tervete uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 2,6 korda ($AUC_{inf}$) ja 2,1 korda ($C_{max}$).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Subkroonilise ja korduvtoksilisuse uuringutes täheldati sapipõie, maksasiseste sapiteede ja kõhunäärmejuha hüperplaasiat. Need leiud olid arvatavasti seotud teduglutiidi eeldatava ja soovitava farmakoloogilise toimega ning olid pärast 8…13-nädalast ravivaba perioodi pikaaegse manustamise järgselt erineval määral pöörduvad.

<u>Süstekoha reaktsioonid</u>

Prekliinilistes uuringutes täheldati süstekohtades tõsist granulomatoosset põletikku.

<u>Kartsinogeensus/mutageensus</u>

Standardsetes genotoksilisuse testides ei leitud teduglutiidil genotoksilist toimet.

Rottidel läbi viidud kartsinogeensusuuringus täheldati raviga seotud healoomulisi kasvajaid (sapijuhade epiteeli kasvajad) isastel rottidel, kelle teduglutiidisisaldus plasmas oli ligikaudu 32 korda ja 155 korda suurem, kui on teduglutiidi plasmasisaldus patsientidel soovitatava ööpäevase annuse korral (vastavalt 1 juht 44 rotil ja 4 juhtu 48 rotil). Peensoole limaskesta adenoome täheldati 1 isasel rotil 50-st ja 5 isasel rotil 50-st, kui teduglutiidi plasmakontsentratsioonid olid ligikaudu 10 korda ja 155 korda suuremad, kui on teduglutiidi plasmasisaldus patsientidel soovitatava ööpäevase annuse korral. Lisaks sellele täheldati peensoole adenokartsinoomi ühel isasel rotil, kellele manustati kõige väiksem uuritav teduglutiidi annus (katselooma:inimese plasmakontsentratsioonide suhe ligikaudu 10).

<u>Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus</u>

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringud on läbi viidud rottidel ja küülikutel subkutaansete annustega 0, 2, 10 ja 50 mg/kg ööpäevas. Teduglutiidi manustamisel ei täheldatud toimeid reproduktiivsele funktsioonile ega teistele *in utero* või arenguga seotud parameetritele, mida kasutati viljakuse, embrüofetaalse arengu ja pre- ning postnataalse arengu hindamiseks. Farmakokineetilised andmed näitasid, et küülikute loodete ja imetatavate rotipoegade ekspositsioon teduglutiidile oli väga väike.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Pulber

L-histidiin
Mannitool
Naatrimvesinikfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumfosfaatheptahüdraat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Lahusti

Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

4 aastat.

Lahustatud ravim

Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetod ei välista mikrobioloogiline saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2…8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber

3 ml (bromobutüül)kummist punnkorgiga (klaas)viaal, mis sisaldab 5 mg teduglutiidi.

Lahusti

Eeltäidetud süstal (klaas) koos kolbidega (bromobutüül), mis sisaldab 0,5 ml lahustit.

Pakendis on 1 viaal pulbriga koos 1 eeltäidetud süstlaga või 28 viaali pulbriga koos 28 eeltäidetud süstlaga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühe annuse manustamiseks vajalik viaalide arv põhineb patsiendi kehakaalul ja on soovitatav annusel 0,05 mg/kg ööpäevas. Arst peab igal visiidil patsienti kaaluma, et kindlaks määrata ööpäevas manustatav kogus kuni järgmise visiidini, ja sellest patsienti teavitama.

Tabelid soovitataval annusel põhinevate süstitavate kogustega vastavalt kehakaalule nii täiskasvanutele kui ka lastele on esitatud lõigus 4.2.

Eeltäidetud süstal tuleb ühendada ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ette nähtud süstlanõelaga.

Seejärel lahustatakse viaalis olev pulber, lisades sellele eeltäidetud süstlas olev lahusti.

Viaali ei tohi raputada, aga seda võib pihkude vahel õrnalt veeretada ning ühe korra viaali ettevaatlikult alas- ja tagasi ülespidi keerata. Pärast seda, kui viaalis on tekkinud selge värvitu lahus, tõmmatakse see 0,02 ml või väiksemate jaotustega ühemilliliitrisesse süstimiseks mõeldud süstlasse (või 0,5 ml või väiksemasse lastel kasutamiseks mõeldud süstlasse) (ei ole pakendis).

Juhul kui annuse manustamiseks vajatakse kahte viaali, tuleb samu protseduure korrata ka teise viaaliga ning teises viaalis olev lahus tõmmata juba esimese viaali lahust sisaldavasse süstlasse. Arsti poolt määratud annust milliliitrites ületav lahus tuleb väljutada ja hävitada.

Lahus süstitakse kõhupiirkonda eelnevalt puhastatud alale või kui see ei ole võimalik, siis reide (vt lõik 4.2 Manustamisviis), kasutades subkutaanseks süstimiseks ette nähtud nõela.

Üksikasjalikud juhised ettevalmistuste kohta Revestive'i süstimiseks on toodud pakendi infolehes.

Ärge kasutage lahust, kui täheldate, et see on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kõik nõelad ja süstlad tuleb äraviskamiseks panna teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBERID

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

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. august 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuni 2017

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

# II LISA

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Viin
Austria

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

| **Kirjeldus** | **Kuupäev** |
|---|---|
| Koostab lühikese soole sündroomi rahvusvahelise registri.<br><br>Viib läbi mittesekkuva uuringu vastavalt inimravimite komitee poolt heaks kiidetud uuringuplaanile eesmärgiga saada täiendavat ohutusalast informatsiooni, et koguda rohkem teavet riskijuhtimiskavas välja toodud võimalike ja kindlakstehtud riskide kohta. | |
| Mittesekkuva uuringu vahepealsed andmed tuleb esitada iga kahe aasta tagant. | Kuue kuu vältel pärast andmebaasi sulgemist tuleb esitada neli vahearuannet (IV kv 2016, IV kv 2018, IV kv 2020 ja IV kv 2022). |
| Uuringu lõpparuanne | II kv 2033 |

# III LISA

# PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

# A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revestive 1,25 mg süstelahuse pulber ja lahusti
teduglutiid
Lastele ja noorukitele

## 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 1,25 mg teduglutiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 1,25 mg teduglutiidi 0,5 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 2,5 mg/ml.

## 3. ABIAINED

Pulber: L-histidiin, mannitool, naatriumvesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumfosfaatheptahüdraat.
Lahusti: süstevesi.

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti
28 pulbriviaali, mis sisaldavad 1,25 mg teduglutiidi
28 eeltäidetud süstalt, mis sisaldavad 0,5 ml lahustit

## 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe ära kasutada.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/12/787/003 28 viaali

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Revestive 1,25 mg

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revestive 5 mg süstelahuse pulber ja lahusti
teduglutiid

## 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pulbriviaal sisaldab 5 mg teduglutiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 5 mg teduglutiidi 0,5 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 10 mg/ml.

## 3. ABIAINED

Pulber: L-histidiin, mannitool, naatriumvesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumfosfaatheptahüdraat, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).
Lahusti: süstevesi.

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti
1 pulbriviaal, mis sisaldab 5 mg teduglutiidi
1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab 0,5 ml lahustit
28 pulbriviaali, mis sisaldavad 5 mg teduglutiidi
28 eeltäidetud süstalt, mis sisaldavad 0,5 ml lahustit

## 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe ära kasutada.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/12/787/002 1 viaal
EU/1/12/787/001 28 viaali

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Revestive 5 mg

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Revestive 1,25 mg süstelahuse pulber ja lahusti
teduglutiid
Subkutaanne

## 2. MANUSTAMISVIIS

## 3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 4. PARTII NUMBER

Lot

## 5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,25 mg

## 6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Revestive 5 mg süstelahuse pulber ja lahusti
teduglutiid
Subkutaanne

## 2. MANUSTAMISVIIS

## 3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 4. PARTII NUMBER

Lot

## 5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 mg

## 6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**LAHUSTIGA EELTÄIDETUD SÜSTLA ETIKETT**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Revestive lahusti

## 2. MANUSTAMISVIIS

## 3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 4. PARTII NUMBER

Lot

## 5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

## 6. MUU

Manustamiskõlblikuks muutmiseks

## B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Revestive 1,25 mg süstelahuse pulber ja lahusti**
teduglutiid
Lastele ja noorukitele

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**


1. Mis ravim on Revestive ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Revestive'i kasutamist
3. Kuidas Revestive'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Revestive'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave


## 1. Mis ravim on Revestive ja milleks seda kasutatakse

Revestive sisaldab toimeainena teduglutiidi. See parandab toitainete ja vedeliku imendumist teie lapse allesjäänud seedetraktist (soolest).

Revestive'i kasutatakse lühikese soole sündroomiga laste ja noorukite raviks (alates 4 kuu vanusest). Lühikese soole sündroom on haigusseisund, mis tuleneb ebapiisavast toitainete ja vedeliku imendumisest soolest. Lühikese soole sündroom on sageli tingitud kogu või suurema osa peensoole kirurgilisest eemaldamisest.

## 2. Mida on vaja teada enne Revestive'i kasutamist

**Revestive'i ei tohi kasutada**

- kui teie laps on teduglutiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või tetratsükliini ravimjääkide suhtes allergiline;
- kui teie lapsel on vähk või kui tal kahtlustatakse vähki;
- kui teie lapsel on viimase viie aasta vältel olnud seedetrakti vähk, sealhulgas maksa-, sapipõie- või sapiteede ja pankreasevähk.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Revestive'i kasutamist pidage nõu oma lapse arstiga:
- kui teie lapsel on raske maksafunktsiooni kahjustus. Arst arvestab sellega, kui ta seda ravimit välja kirjutab;

- kui teie lapsel on teatud südameveresoonkonna (südame ja/või veresoonte) haigused, näiteks kõrge vererõhk (hüpertensioon) või „nõrk süda“ (südamepuudulikkus). Haigustunnusteks ja sümptomiteks on ootamatult tekkinud kehakaalu suurenemine, näoturse, pahkluude piirkonna turse ja/või õhupuudus;
- kui teie lapsel on mõni muu raske haigus, mis ei ole hästi kontrolli all. Arst arvestab sellega, kui ta seda ravimit välja kirjutab;
- kui teie lapsel on neerufunktsiooni kahjustus. Sellisel juhul võib arst määrata teie lapsele seda ravimit väiksemas annuses.

Ravi alustamisel ja ravi ajal Revestive'iga võib arst teie lapsele manustatavat intravenoossete vedelike või toitmise kogust kohandada.

Meditsiinilised kontrollid enne ravi alustamist ja ravi ajal Revestive'iga
Enne ravi alustamist selle ravimiga tehakse teie lapsele analüüs, et näha, kas väljaheites on verd. Samuti tehakse teie lapsele kolonoskoopia (jäme- ja pärasoole sisemuse uuring, et kontrollida teda polüüpide (väikesed ebatavalised moodustised) esinemise suhtes ja need eemaldada), kui tal esineb seletamatut vere sisaldumist väljaheites. Kui enne ravi alustamist Revestive'iga leitakse polüüpe, otsustab arst, kas teie laps peab seda ravimit kasutama. Kui kolonoskoopia käigus avastatakse vähk, ei tohi Revestive'i kasutada. Ravi jätkamisel Revestive'iga teeb arst teie lapsele ka edaspidi kolonoskoopiaid. Arst jälgib teie lapse kehavedelike ja elektrolüütide taset, kuna tasakaalu häire võib põhjustada vedeliku ülekoormust või vedeliku puudust.

Arst jälgib hoolikalt teie lapse peensoole funktsiooni ning nähte ja sümptomeid, mis viitavad sapipõie ja sapiteede ning kõhunäärme probleemidele.

**Lapsed ja noorukid**

Alla 4 kuu vanused lapsed
Seda ravimit ei tohi kasutada alla 4 kuu vanustel lastel. Põhjus on selles, et Revestive'i kasutamisega sellel vanuserühmal on piiratud kogemused.

**Muud ravimid ja Revestive**

Teatage arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid.

Revestive võib mõjutada seda, kuidas teised ravimid soolest imenduvad, ja seeläbi nende toimet. Arstil võib olla vaja muuta teie lapse teiste ravimite annuseid.

**Rasedus ja imetamine**

Kui teie laps on rase või toidab rinnaga, ei ole Revestive'i kasutamine soovitatav.

Kui teie laps on rase, imetab või võib olla rase või kavatseb rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

**Autojuhtimine, jalgrattaga sõitmine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada teie lapsel pearinglust. Kui teie lapsel tekib pearinglus, ei tohi ta juhtida autot, sõita jalgrattaga ega töötada masinatega kuni selle möödumiseni.

**Oluline informatsioon Revestive'i mõnede abiainete kohta**

Revestive sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.
Ettevaatus on vajalik juhul, kui teie laps on tetratsükliini suhtes ülitundlik (vt lõik „**Revestive'i ei tohi kasutada**“).

## 3. Kuidas Revestive'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Annus
Soovitatav ööpäevane annus teie lapsele on 0,05 mg/kg kehakaalu kohta. See annus manustatakse milliliitrites (ml) lahusena.

Arst määrab teie lapsele annuse lähtuvalt tema kehakaalust. Arst ütleb teile, millise annuse te peate süstima. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kuidas Revestive'i kasutada
Revestive'i süstitakse naha alla (subkutaanselt) üks kord ööpäevas. Ravimit võite manustada kas ise või seda võib teha ka keegi teine, näiteks teie lapse arst, tema abiline või teie lapse koduhooldusõde. Kui te süstite ravimit ise või süstib seda hooldaja, siis peate teie või peab hooldaja enne arstilt või meditsiiniõelt saama piisava väljaõppe. Üksikasjalikud juhised ravimi süstimiseks on toodud selle infolehe lõpus.

Revestive'i annuse manustamisel teie lapsele on tungivalt soovitatav iga kord üles märkida ravimi nimetus ja partii number, et kasutatud partiid registreerida.

**Kui te kasutate Revestive'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui te süstite rohkem Revestive'i, kui teie lapse arst on teile öelnud, võtke ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega.

**Kui te unustate Revestive'i kasutada**

Kui te unustate seda ravimit süstida (või kui te ei saa seda tavapärasel ajal teha), tehke seda samal päeval niipea kui võimalik. Ärge süstige seda kunagi rohkem kui üks kord päevas. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral süstimata.

**Kui te lõpetate Revestive'i kasutamise**

Kasutage seda ravimit nii kaua, kui teie lapse arst on talle seda määranud. Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist ilma arstiga eelnevalt konsulteerimata, sest ravi järsk katkestamine võib põhjustada muutusi teie lapse organismi vedelikutasakaalus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Järgmiste kõrvaltoimete tekkimisel pöörduge kohe arsti poole:**

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):
- südame paispuudulikkus. Võtke ühendust oma lapse arstiga, kui teie lapsel esineb väsimust, õhupuudustunnet, pahkluude või säärepiirkonna või näoturset;
- kõhunäärme põletik (pankreatiit). Võtke ühendust oma lapse arstiga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teie lapsel tekib tugev kõhuvalu koos palavikuga;

- soolesulgus (soole ummistumine). Võtke ühendust oma lapse arstiga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teie lapsel tekib tugev kõhuvalu koos oksendamise ja kõhukinnisusega;
- sapi eritumise vähenemine sapipõiest ja/või sapipõiepõletik. Võtke ühendust oma lapse arstiga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teie lapsel tekib naha ja silmavalgete kollasus, nahasügelus, tume uriin ja hele väljaheide või valu paremal pool ülakõhus või keskkõhus.

**Aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):
- minestamine. Kui teie südame löögisagedus ja hingamine on normaalsed ning teie laps ärkab kiiresti, siis konsulteerige arstiga. Teistel juhtudel pöörduge arsti poole niipea kui võimalik.

**Muud kõrvaltoimed**

**Väga sage** (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):
- hingamisteede infektsioon (ninakõrvalurgete, kurgu, hingamisteede või kopsude infektsioon);
- peavalu;
- kõhuvalu, kõhupuhitus, iiveldus, stoomi (kirurgilisel teel rajatud seedetrakti avaus kõhu eesseinal väljaheite eemaldamiseks) turse, oksendamine;
- punetus, valu või turse süstekohas.

**Sage** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):
- gripp või gripilaadsed sümptomid;
- söögiisu vähenemine;
- käte ja/või jalgade turse;
- unehäired, ärevus;
- köha, õhupuudustunne;
- polüübid (normaalsest koest erinevad väikesed moodustised) lapse jämesooles;
- soolegaasid (kõhupuhitus);
- lapse pankrease juha kitsenemine või sulgus, mis võib põhjustada pankreasepõletikku;
- sapipõiepõletik.

**Aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):
- polüübid (väikesed ebatavalised moodustised) lapse peensooles.

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus);
- vedelikupeetus;
- polüübid (normaalsest koest erinevad väikesed moodustised) lapse maos.

**Kasutamine lastel ja noorukitel**
Lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed on üldiselt sarnased täiskasvanutel esinevate kõrvaltoimetega.

Lastega vanuses alla 4 kuu on piiratud kogemused.

**Kõrvaltoimetest teatamine**
Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Revestive'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, viaalil ja eeltäidetud süstlal pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C). Mitte lasta külmuda.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.
Kõik nõelad ja süstlad tuleb äraviskamiseks panna teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Revestive sisaldab

- Toimeaine on teduglutiid. Üks viaal pulbriga sisaldab 1,25 mg teduglutiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 1,25 mg teduglutiidi 0,5 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 2,5 mg/ml.
- Teised koostisosad on L-histidiin, mannitool, naatriumvesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumfosfaatheptahüdraat.
- Lahusti sisaldab süstevett.

### Kuidas Revestive välja näeb ja pakendi sisu

Revestive koosneb süstelahuse pulbrist ja lahustist (1,25 mg teduglutiidi viaalis, 0,5 ml lahustit eeltäidetud süstlas).

Pulber on valge ja lahusti on selge ja värvitu.

Revestive'i pakendis on 28 viaali pulbrit koos 28 eeltäidetud süstlaga.

### Müügiloa hoidja ja tootja

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

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

**France**
Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

**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

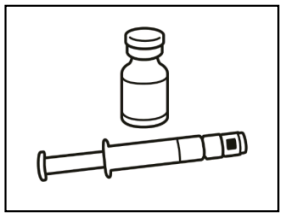
**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

**Juhised Revestive'i ettevalmistamiseks ja süstimiseks**

**Tähtis teave:**

- Enne Revestive'i kasutamist lugege pakendi infolehte.
- Revestive on mõeldud nahaaluseks (subkutaanseks) süstimiseks.
- Ärge süstige Revestive'i veeni (intravenoosselt) ega lihasesse (intramuskulaarselt).
- Hoidke Revestive'i laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Revestive'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, viaalil ja eeltäidetud süstlal. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C…8 °C).
- Mitte lasta külmuda.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks lahus kohe ära kasutada. Siiski, lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.
- Ärge kasutage Revestive'i, kui märkate, et lahus on hägune või sisaldab osakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.
- Kõik nõelad ja süstlad tuleb äraviskamiseks panna teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse.



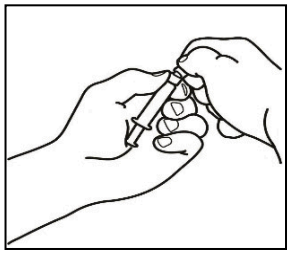
Pakendis olevad materjalid:
- 28 viaali 1,25 mg teduglutiidi pulbriga
- 28 eeltäidetud süstalt lahustiga

Süstimiseks vajalikud materjalid, mida ei ole pakendis:
- ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks vajalikud süstlanõelad (suurus 22 G, pikkus 1½" (0,7 x 40 mm));
- 0,5 või 1 ml süstlad (0,02 ml või väiksemate jaotustega). ***Lastel võib kasutada 0,5 ml (või väiksemat) süstalt***;
- peened subkutaanseks süstimiseks mõeldud süstlanõelad (näiteks suurus 26 G, pikkus 5/8" (0,45 x 16 mm) või lastel vastavalt vajadusele väiksemad nõelad);
- alkoholiga immutatud puhastuslapid;
- alkoholiga immutatud tampoonid;
- teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteiner kasutatud süstalde ja nõelte jaoks.

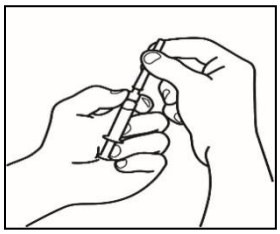
**MÄRKUS:** enne alustamist veenduge, et teil oleks puhas tööpind, ja seejärel peske enne jätkamist käed puhtaks.

## 1. Pange eeltäidetud süstal kokku

Pärast seda, kui teil on kõik materjalid käepärast, tuleb eeltäidetud süstal kokku monteerida. Alljärgnevalt näidatakse, kuidas seda teha.



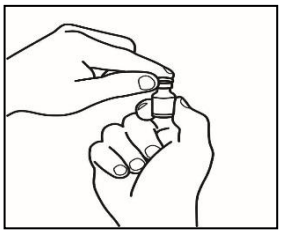
1.1 Võtke eeltäidetud süstal lahustiga ja tõmmake eeltäidetud süstlalt ära valge plastkorgi ülemine osa, nii et selle külge saaks kinnitada ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks mõeldud nõela.



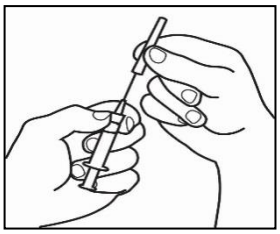
1.2 Kinnitage ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks mõeldud nõel (22 G, 1½" (0,7 x 40 mm)) kokkupandud eeltäidetud süstla külge, kruvides seda süstla külge päripäeva.

## 2. Lahustage pulber

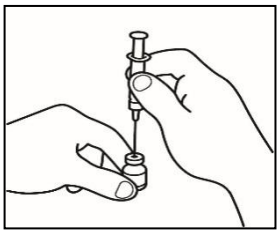
Nüüd olete valmis pulbri lahustamiseks lahusti abil.



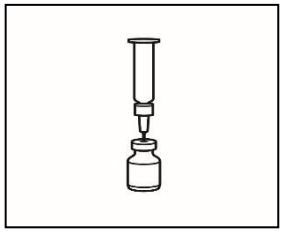
2.1 Eemaldage pulbriviaalilt sinine eemaldatav kaas, puhastage viaali kork puhastuslapikesega ja laske kuivada. Ärge puudutage seejuures käega viaali korki.



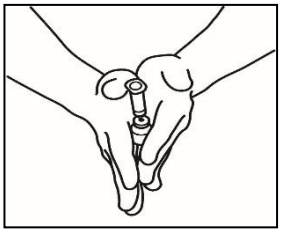
2.2 Tõmmake kokkupandud eeltäidetud lahustisüstla lahustamisnõelalt ära nõelakate. Ärge seejuures puudutage käega nõela otsa.



2.3 Võtke pulbriviaal ühte kätte, suruge kokkupandud eeltäidetud süstlale kinnitatud lahustamisnõel läbi kummikorgi keskosa viaali ja vajutage kolb täies pikkuses alla, et süstida kogu eeltäidetud süstlas olev lahusti viaali.

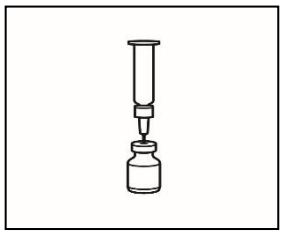


2.4 Jätke eeltäidetud süstla lahustamisnõel ja tühi süstal viaali. Laske viaalil ligikaudu 30 sekundit seista.



2.5 Veeretage viaali pihkude vahel ligikaudu 15 sekundit. Seejärel keerake viaal õrnalt üks kord alaspidi, kusjuures eeltäidetud süstla lahustamisnõel ja tühi süstal on endiselt viaalis.

**MÄRKUS:** ärge loksutage viaali. Loksutamisel võib viaalis tekkida vaht, mis muudab lahuse väljatõmbamise viaalist keeruliseks.



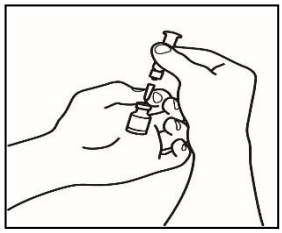
2.6 Laske viaalil ligikaudu kaks minutit seista.

2.7 Kontrollige, et viaalis ei oleks lahustumata pulbrit. Kui viaali on jäänud lahustumata pulbrit, korrake samme 2.5 ja 2.6. Ärge loksutage viaali. Kui viaalis on endiselt lahustumata pulbrit, visake see viaal ära ning alustage uue viaaliga ettevalmistamist algusest peale.

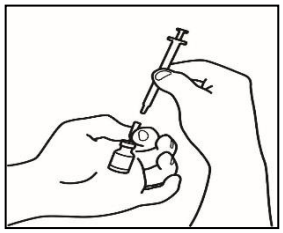
**MÄRKUS:** valmislahus peab olema selge. Kui lahus on hägune või kui see sisaldab nähtavaid osakesi, ei tohi seda süstida.

**MÄRKUS:** pärast valmistamist tuleb lahus kohe ära kasutada. Valmislahust võib hoida temperatuuril kuni 25 °C maksimaalselt kakskümmend neli tundi.

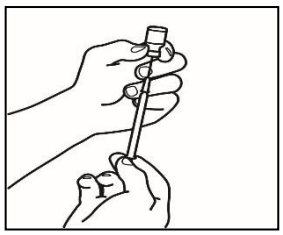
## 3. Valmistage süstimiseks mõeldud süstal ette



3.1 Eemaldage lahustamissüstal lahustamisnõela küljest, mis on endiselt viaalis, ja visake lahustamissüstal ära.

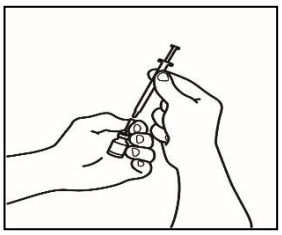


3.2 Võtke süstimiseks mõeldud süstal ja kinnitage see lahustamisnõela külge, mis on veel viaalis.

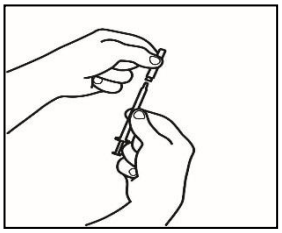


3.3 Keerake viaal korgiga allapoole, suruge lahustamisnõela ots punnkorgi lähedale ning täitke süstal lahusega, tõmmates kolbi ettevaatlikult tagasi.

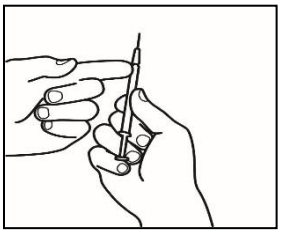
**MÄRKUS:** kui teie lapse arst on teile öelnud, et vajate süstimiseks kahte viaali, siis valmistage ette ka teine eeltäidetud süstal ning teine pulbri viaal, nagu on kirjeldatud sammudes 1 ja 2. Tõmmake teises viaalis olev lahus 3. lõigu samme korrates samasse süstimissüstlasse.



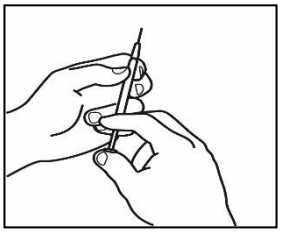
3.4 Eemaldage süstimiseks mõeldud süstal lahustamisnõela küljest, jättes nõela viaali sisse. Visake viaal ja lahustamisnõel koos teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse.



3.5 Võtke süstimiseks mõeldud nõel, kuid ärge eemaldage plastmassist nõelakatet. Kinnitage nõel ravimit sisaldava süstimiseks mõeldud süstla külge.

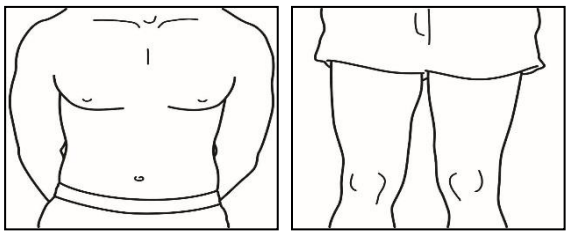


3.6 Veenduge, et süstlas ei oleks õhumulle. Kui süstlas on õhumulle, koputage sõrmeotsaga kergelt süstlale, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa. Seejärel vajutage ettevaatlikult kolvile, kuni õhumullid süstlast väljuvad.



3.7 Teie lapse arst on välja arvutanud teie lapse annuse milliliitrites. Suruge süstlast välja see osa lahusest, mis ületab teie annuse, kusjuures nõelakate on endiselt peal.

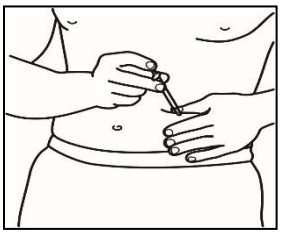
## 4. Süstige lahus



4.1 Leidke lapse kõhu piirkonnas koht (või lapse reiel, kui tema kõhu nahk on valulik või tihke), kuhu teil on ravimit mugav manustada (vt joonist).

**MÄRKUS:** ärge kasutage iga päev süstimiseks sama kohta. Vahetage järjestikku süstimiskohti (lapse kõhupiirkonna ülemine ja alumine vasakpoolne ja parempoolne osa), et vältida süstimisega seoses tekkida võivat ebamugavust. Ärge süstige ravimit põletikulisse, tursunud või armidega nahapiirkonda ega sünnimärkide või muude nahakahjustustega kohtadesse.

4.2 Puhastage süstimiseks sobiv koht lapse nahal ringjate liigutustega alkoholitampooni abil, liikudes seestpoolt väljapoole. Laske nahal enne süstimist õhu käes kuivada.



4.3 Eemaldage süstimiseks ettevalmistatud süstla nõelalt plastkate. Haarake süstimiseks puhastatud nahapinnast ühe käega õrnalt kinni. Teise käega hoidke süstlast kinni nagu pliiatsist. Kallutage käsi randmest tahapoole ning suruge nõel 45°-se nurga all kiiresti läbi naha.

4.4 Tõmmake süstla kolbi ettevaatlikult tagasi. Kui näete süstlasse tulemas verd, tõmmake nõel nahast välja ja asendage see süstimiseks mõeldud süstlal uue sama suure puhta nõelaga. Te võite endiselt kasutada süstlas olevat ravimit. Leidke puhastatud nahapinnal mõni teine koht, kuhu ravim süstida.

4.5 Süstige aeglaselt ravim,vajutades pidevalt kolvile, kuni kogu ravim on süstitud ja süstal on tühi.

4.6 Tõmmake nõel otsesuunas nahast välja ja visake nõel ja süstal koos teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse. Nõelatorke kohast võib immitseda veidi verd. Vajadusel suruge puhastuslapikese või marlitükikesega (2 x 2) õrnalt süstekohale, kuni veritsus lakkab.

4.7 Visake kõik nõelad ja süstlad teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse või mõnda muusse kõvast materjalist seintega nõusse (näiteks kaanega puhastusvahendi pudelisse). Selline nõu peab olema torkekindel (nii ülalt kui ka külgedelt). Kui vajate teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerit, võtke ühendust lapse arstiga.

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Revestive 5 mg süstelahuse pulber ja lahusti**
teduglutiid

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**


1. Mis ravim on Revestive ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Revestive'i kasutamist
3. Kuidas Revestive'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Revestive'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave


## 1. Mis ravim on Revestive ja milleks seda kasutatakse

Revestive sisaldab toimeainena teduglutiidi. See parandab toitainete ja vedeliku imendumist teie allesjäänud seedetraktist (soolest).

Revestive'i kasutatakse lühikese soole sündroomiga täiskasvanute, laste ja noorukite raviks (alates 4 kuu vanusest). Lühikese soole sündroom on haigusseisund, mis tuleneb ebapiisavast toitainete ja vedeliku imendumisest soolest. Lühikese soole sündroom on sageli tingitud kogu või suurema osa peensoole kirurgilisest eemaldamisest.

## 2. Mida on vaja teada enne Revestive kasutamist

**Revestive'i ei tohi kasutada**

- kui olete teduglutiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või tetratsükliini ravimjääkide suhtes allergiline;
- kui teil on vähk või kui teil kahtlustatakse vähki;
- kui teil on viimase viie aasta vältel olnud seedetrakti vähk, sealhulgas maksa-, sapipõie- või sapiteede ja pankreasevähk.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Revestive'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:
- kui teil on raske maksafunktsiooni kahjustus. Teie arst arvestab sellega, kui ta teile seda ravimit välja kirjutab;
- kui teil on teatud südameveresoonkonna (südame ja/või veresoonte) haigused, näiteks kõrge vererõhk (hüpertensioon) või „nõrk süda“ (südamepuudulikkus). Haigustunnusteks ja

sümptomiteks on ootamatult tekkinud kehakaalu suurenemine, näoturse, pahkluude piirkonna turse ja/või õhupuudus;
- kui teil on mõni muu raske haigus, mis ei ole hästi kontrolli all. Teie arst arvestab sellega, kui ta teile seda ravimit välja kirjutab;
- kui teil on neerufunktsiooni kahjustus. Sellisel juhul võib teie arst määrata teile seda ravimit väiksemas annuses.

Ravi alustamisel ja ravi ajal Revestive'iga võib teie arst teile manustatavat intravenoossete vedelike või toitmise kogust kohandada.

Meditsiinilised kontrollid enne ravi alustamist ja ravi ajal Revestive'iga
Enne ravi alustamist Revestive'iga peab teie arst tegema teile kolonoskoopia (uuring, mille korral vaadeldakse instrumendiga teie pärasoole ja käärsoole sisepinda), et kontrollida, ega sooles ei ole polüüpe (väikesed ebatavalised koevohandid) ning vajadusel need eemaldada. Soovitatav on, et teie arst teeks selle uuringu kahel esimesel aastal pärast ravi alustamist üks kord aastas ja seejärel vähemalt üks kord viie aasta jooksul. Kui enne ravi alustamist Revestive'iga või ravi ajal leitakse polüübid, siis teie arst otsustab, kas jätkata teie ravi selle ravimiga. Revestive'i ei tohi kasutada juhul, kui kolonoskoopia käigus leitakse vähk. Arst jälgib teie kehavedelike ja elektrolüütide taset, kuna tasakaalutu häire võib põhjustada vedeliku ülekoormust või vedeliku puudust.

Arst jälgib hoolikalt teie peensoole funktsiooni ning nähte ja sümptomeid, mis viitavad sapipõie ja sapiteede ning kõhunäärme probleemidele.

**Lapsed ja noorukid**

Meditsiinilised uuringud enne ravi ja ravi ajal Revestive'iga
Enne ravi alustamist selle ravimiga tehakse teile analüüs, et näha, kas väljaheites on verd. Samuti tehakse teile kolonoskoopia (jäme- ja pärasoole sisemuse uuring, et kontrollida teid polüüpide (väikesed ebanormaalsed moodustised) esinemise suhtes ja need eemaldada), kui teil esineb seletamatut vere sisaldumist väljaheites. Kui enne ravi alustamist Revestive'iga leitakse polüüpe, otsustab arst, kas peaksite seda ravimit kasutama. Kui kolonoskoopia käigus avastatakse teil vähk, ei tohi teil Revestive'i kasutada. Ravi jätkamisel Revestive'iga teeb arst teile ka edaspidi kolonoskoopiaid. Arst jälgib teie lapse kehavedelike ja elektrolüütide taset, kuna tasakaalutus võib põhjustada vedeliku ülekoormust või dehüdratsiooni.

Alla 4 kuu vanused lapsed
Seda ravimit ei tohi kasutada alla 4 kuu vanustel lastel. Põhjus on selles, et Revestive'i kasutamisega sellel vanuserühmal on piiratud kogemused.

**Muud ravimid ja Revestive**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Revestive võib mõjutada seda, kuidas teised ravimid soolest imenduvad, ja seeläbi nende toimet. Teie arstil võib olla vaja muuta teiste ravimite annuseid.

**Rasedus ja imetamine**

Revestive'i kasutamine raseduse või rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav.
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib pearinglus, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega kuni selle möödumiseni.

**Oluline informatsioon Revestive'i mõnede abiainete kohta**

Revestive sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba".
Ettevaatus on vajalik juhul, kui te olete tetratsükliini suhtes ülitundlik (vt lõik „**Revestive'i ei tohi kasutada**").

## 3. Kuidas Revestive'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Annus
Soovitatav ööpäevane annus on 0,05 mg/kg kehakaalu kohta. See annus manustatakse milliliitrites (ml) lahusena.

Teie arst määrab teile annuse lähtuvalt teie kehakaalust. Arst ütleb teile, millise annuse te peate endale süstima. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kasutamine lastel ja noorukitel
Revestive'i võib kasutada lastel ja noorukitel (alates 4 kuu vanusest). Kasutage seda ravimit täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Kuidas Revestive'i kasutada
Revestive'i süstitakse naha alla (subkutaanselt) üks kord ööpäevas. Ravimit võite manustada kas ise või seda võib teha ka keegi teine, näiteks teie arst, tema abiline või teie koduhooldusõde. Kui te süstite ravimit ise või süstib seda teie hooldaja, siis peate teie või peab hooldaja enne teie arstilt või meditsiiniõelt saama piisava väljaõppe. Üksikasjalikud juhised ravimi süstimiseks on toodud selle infolehe lõpus.

Revestive'i annuse manustamisel teile või teie lapsele on tungivalt soovitatav iga kord üles märkida ravimi nimetus ja partii number, et kasutatud partiid registreerida.

**Kui te kasutate Revestive'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui te süstite endale rohkem Revestive'i, kui arst on teile öelnud, võtke ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

**Kui te unustate Revestive'i kasutada**

Kui te unustate seda ravimit süstida (või kui te ei saa seda oma tavapärasel ajal teha), tehke seda samal päeval niipea kui võimalik. Ärge süstige seda kunagi rohkem kui üks kord päevas. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral süstimata.

**Kui te lõpetate Revestive'i kasutamise**

Kasutage seda ravimit nii kaua, kui arst on teile seda määranud. Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata, sest ravi järsk katkestamine võib põhjustada muutusi teie organismi vedelikutasakaalus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Järgmiste kõrvaltoimete tekkimisel pöörduge kohe arsti poole:**

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)**:**
- südame paispuudulikkus. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil esineb väsimust, õhupuudustunnet, pahkluude või säärepiirkonna või näoturset;
- kõhunäärme põletik (pankreatiit). Võtke ühendust oma arstiga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib tugev kõhuvalu koos palavikuga;
- soolesulgus (soole ummistumine). Võtke ühendust oma arstiga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib tugev kõhuvalu koos oksendamise ja kõhukinnisusega;
- sapi eritumise vähenemine sapipõiest ja/või sapipõiepõletik. Võtke ühendust oma arstiga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib naha ja silmavalgete kollasus, nahasügelus, tume uriin ja hele väljaheide või valu paremal pool ülakõhus või keskkõhus.

**Aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):
- minestamine. Kui teie südame löögisagedus ja hingamine on normaalsed ning te ärkate kiiresti, siis konsulteerige oma arstiga. Teistel juhtudel pöörduge arsti poole niipea kui võimalik.

**Muud kõrvaltoimed**

**Väga sage** (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):
- hingamisteede infektsioon (ninakõrvalurgete, kurgu, hingamisteede või kopsude infektsioon);
- peavalu;
- kõhuvalu, kõhupuhitus, iiveldus, stoomi (kirurgilisel teel rajatud seedetrakti avaus kõhu eesseinal väljaheite eemaldamiseks) turse, oksendamine;
- punetus, valu või turse süstekohas.

**Sage** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):
- gripp või gripilaadsed sümptomid;
- söögiisu vähenemine;
- käte ja/või jalgade turse;
- unehäired, ärevus;
- köha, õhupuudustunne;
- polüübid (normaalsest koest erinevad väikesed moodustised) jämesooles;
- soolegaasid (kõhupuhitus);
- pankrease juha kitsenemine või sulgus, mis võib põhjustada pankreasepõletikku;
- sapipõiepõletik.

**Aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):
- polüübid (väikesed ebatavalised moodustised) peensooles.

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus);
- vedelikupeetus;
- polüübid (normaalsest koest erinevad väikesed moodustised) maos.

**Kasutamine lastel ja noorukitel**
Lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed on üldiselt sarnased täiskasvanutel esinevate kõrvaltoimetega.

Lastega vanuses alla 4 kuu on piiratud kogemused.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Revestive'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, viaalil ja eeltäidetud süstlal pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks kohe ära kasutada. Lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Kõik nõelad ja süstlad tuleb äraviskamiseks panna teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

**Mida Revestive sisaldab**

- Toimeaine on teduglutiid. Üks viaal pulbriga sisaldab 5 mg teduglutiidi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 5 mg teduglutiidi 0,5 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 10 mg/ml.
- Teised koostisosad on L-histidiin, mannitool, naatriumvesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumfosfaatheptahüdraat, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).
- Lahusti sisaldab süstevett.

**Kuidas Revestive välja näeb ja pakendi sisu**

Revestive koosneb süstelahuse pulbrist ja lahustist (5 mg teduglutiidi viaalis, 0,5 ml lahustit eeltäidetud süstlas).

Pulber on valge ja lahusti on selge ja värvitu.

Revestive'i pakendis on 1 viaal pulbrit koos 1 eeltäidetud süstlaga või 28 viaali pulbrit koos 28 eeltäidetud süstlaga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja ja tootja**

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**France**
Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

**Ísland**
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

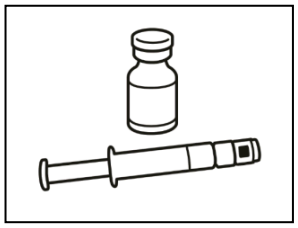
**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

**Juhised Revestive'i ettevalmistamiseks ja süstimiseks**

**Tähtis teave:**

- Enne Revestive'i kasutamist lugege pakendi infolehte.
- Revestive on mõeldud nahaaluseks (subkutaanseks) süstimiseks.
- Ärge süstige Revestive'i veeni (intravenoosselt) ega lihasesse (intramuskulaarselt).
- Hoidke Revestive'i laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Revestive'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, viaalil ja eeltäidetud süstlal. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Mitte lasta külmuda.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks lahus kohe ära kasutada. Siiski, lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.
- Ärge kasutage Revestive'i, kui märkate, et lahus on hägune või sisaldab osakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.
- Kõik nõelad ja süstlad tuleb äraviskamiseks panna teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse.



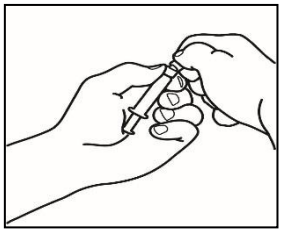
Pakendis olevad materjalid:
- 1 või 28 viaali 5 mg teduglutiidi pulbriga;
- 1 või 28 eeltäidetud süstalt lahustiga.

Süstimiseks vajalikud materjalid, mida ei ole pakendis:
- ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks vajalikud süstlanõelad (suurus 22 G, pikkus 1½" (0,7 x 40 mm));
- 0,5 või 1 ml süstlad (0,02 ml või väiksemate jaotustega). ***Lastel võib kasutada 0,5 ml (või väiksemat) süstalt***;
- peened subkutaanseks süstimiseks mõeldud süstlanõelad (näiteks suurus 26 G, pikkus 5/8" (0,45 x 16 mm) või lastel vastavalt vajadusele väiksemad nõelad);
- alkoholiga immutatud puhastuslapid;
- alkoholiga immutatud tampoonid;
- teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteiner kasutatud süstalde ja nõelte jaoks.

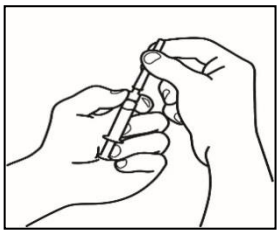
**MÄRKUS:** enne alustamist veenduge, et teil oleks puhas tööpind, ja seejärel peske enne jätkamist käed puhtaks.

## 1. Pange eeltäidetud süstal kokku

Pärast seda, kui teil on kõik materjalid käepärast, tuleb eeltäidetud süstal kokku monteerida. Alljärgnevalt näidatakse, kuidas seda teha.



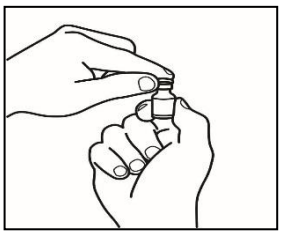
1.1 Võtke eeltäidetud süstal lahustiga ja tõmmake eeltäidetud süstlalt ära valge plastkorgi ülemine osa, nii et selle külge saaks kinnitada ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks mõeldud nõela.



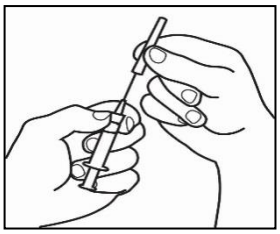
1.2 Kinnitage ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks mõeldud nõel (22 G, 1½" (0,7 x 40 mm)) kokkupandud eeltäidetud süstla külge, kruvides seda süstla külge päripäeva.

## 2. Lahustage pulber

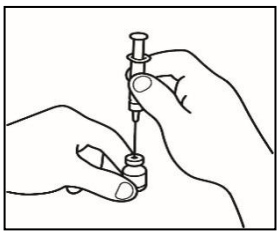
Nüüd olete valmis pulbri lahustamiseks lahusti abil.



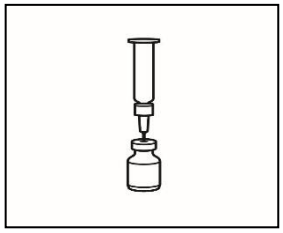
2.1 Eemaldage pulbriviaalilt roheline eemaldatav kaas, puhastage viaali kork puhastuslapikesega ja laske kuivada. Ärge puudutage seejuures käega viaali korki.



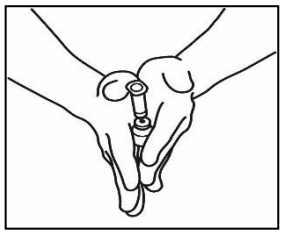
2.2 Tõmmake kokkupandud eeltäidetud lahustisüstla lahustamisnõelalt ära nõelakate. Ärge seejuures puudutage käega nõela otsa.



2.3 Võtke pulbriviaal ühte kätte, suruge kokkupandud eeltäidetud süstlale kinnitatud lahustamisnõel läbi kummikorgi keskosa viaali ja vajutage kolb täies pikkuses alla, et süstida kogu eeltäidetud süstlas olev lahusti viaali.

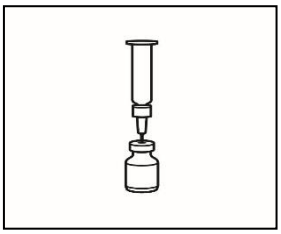


2.4 Jätke eeltäidetud süstla lahustamisnõel ja tühi süstal viaali. Laske viaalil ligikaudu 30 sekundit seista.



2.5 Veeretage viaali pihkude vahel ligikaudu 15 sekundit. Seejärel keerake viaal õrnalt üks kord alaspidi, kusjuures eeltäidetud süstla lahustamisnõel ja tühi süstal on endiselt viaalis.

**MÄRKUS:** ärge loksutage viaali. Loksutamisel võib viaalis tekkida vaht, mis muudab lahuse väljatõmbamise viaalist keeruliseks.



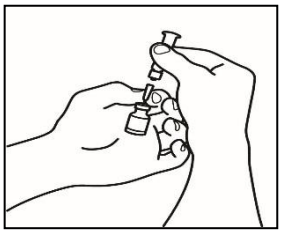
2.6 Laske viaalil ligikaudu kaks minutit seista.

2.7 Kontrollige, et viaalis ei oleks lahustumata pulbrit. Kui viaali on jäänud lahustumata pulbrit, korrake samme 2.5 ja 2.6. Ärge loksutage viaali. Kui viaalis on endiselt lahustumata pulbrit, visake see viaal ära ning alustage uue viaaliga ettevalmistamist algusest peale.

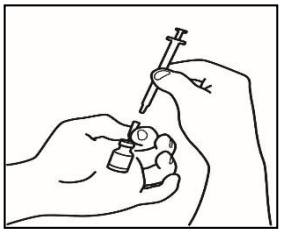
**MÄRKUS:** valmislahus peab olema selge. Kui lahus on hägune või kui see sisaldab nähtavaid osakesi, ei tohi seda süstida.

**MÄRKUS:** pärast valmistamist tuleb lahus kohe ära kasutada. Valmislahust võib hoida temperatuuril kuni 25 °C maksimaalselt kolm tundi.

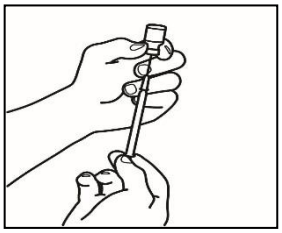
## 3. Valmistage süstimiseks mõeldud süstal ette



3.1 Eemaldage lahustamissüstal lahustamisnõela küljest, mis on endiselt viaalis, ja visake lahustamissüstal ära.

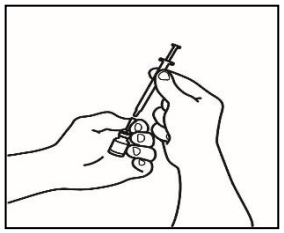


3.2 Võtke süstimiseks mõeldud süstal ja kinnitage see lahustamisnõela külge, mis on veel viaalis.

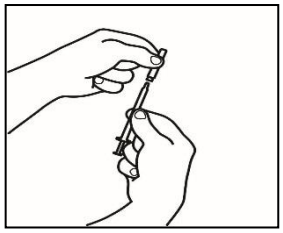


3.3 Keerake viaal korgiga allapoole, suruge lahustamisnõela ots punnkorgi lähedale ning täitke süstal lahusega, tõmmates kolbi ettevaatlikult tagasi.

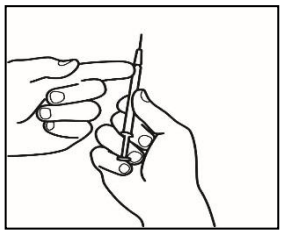
**MÄRKUS:** kui teie arst on teile öelnud, et vajate süstimiseks kahte viaali, siis valmistage ette ka teine eeltäidetud süstal ning teine pulbri viaal, nagu on kirjeldatud sammudes 1 ja 2. Tõmmake teises viaalis olev lahus 3. lõigu samme korrates samasse süstimissüstlasse.



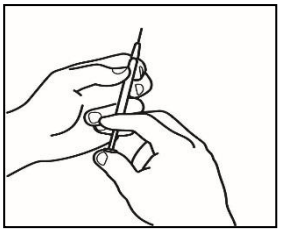
3.4 Eemaldage süstimiseks mõeldud süstal lahustamisnõela küljest, jättes nõela viaali sisse. Visake viaal ja lahustamisnõel koos teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse.



3.5 Võtke süstimiseks mõeldud nõel, kuid ärge eemaldage plastmassist nõelakatet. Kinnitage nõel ravimit sisaldava süstimiseks mõeldud süstla külge.

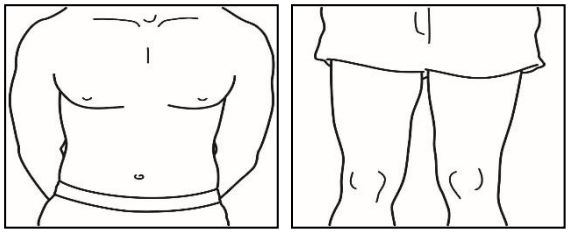


3.6 Veenduge, et süstlas ei oleks õhumulle. Kui süstlas on õhumulle, koputage sõrmeotsaga kergelt süstlale, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa. Seejärel vajutage ettevaatlikult kolvile, kuni õhumullid süstlast väljuvad.



3.7 Arst on välja arvutanud teie annuse milliliitrites. Suruge süstlast välja see osa lahusest, mis ületab teie annuse, kusjuures nõelakate on endiselt peal.

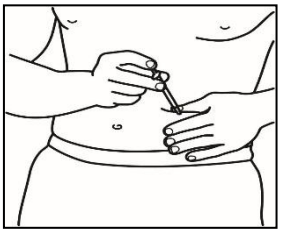
## 4. Süstige lahus



4.1 Leidke kõhu piirkonnas koht (või reiel, kui teie kõhu nahk on valulik või tihke), kuhu teil on ravimit mugav manustada (vt joonist).

**MÄRKUS:** ärge kasutage iga päev süstimiseks sama kohta. Vahetage järjestikku süstimiskohti (kõhupiirkonna ülemine ja alumine vasakpoolne ja parempoolne osa), et vältida süstimisega seoses tekkida võivat ebamugavust. Ärge süstige ravimit põletikulisse, tursunud või armidega nahapiirkonda ega sünnimärkide või muude nahakahjustustega kohtadesse.

4.2 Puhastage süstimiseks sobiv koht nahal ringjate liigutustega alkoholitampooni abil, liikudes seestpoolt väljapoole. Laske nahal enne süstimist õhu käes kuivada.



4.3 Eemaldage süstimiseks ettevalmistatud süstla nõelalt plastkate. Haarake süstimiseks puhastatud nahapinnast ühe käega õrnalt kinni. Teise käega hoidke süstlast kinni nagu pliiatsist. Kallutage käsi randmest tahapoole ning suruge nõel 45°-se nurga all kiiresti läbi naha.

4.4 Tõmmake süstla kolbi ettevaatlikult tagasi. Kui näete süstlasse tulemas verd, tõmmake nõel nahast välja ja asendage see süstimiseks mõeldud süstlal uue sama suure puhta nõelaga. Te võite endiselt kasutada süstlas olevat ravimit. Leidke puhastatud nahapinnal mõni teine koht, kuhu ravim süstida.

4.5 Süstige aeglaselt ravim,vajutades pidevalt kolvile, kuni kogu ravim on süstitud ja süstal on tühi.

4.6 Tõmmake nõel otsesuunas nahast välja ja visake nõel ja süstal koos teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse. Nõelatorke kohast võib immitseda veidi verd. Vajadusel suruge puhastuslapikese või marlitükikesega (2 x 2) õrnalt süstekohale, kuni veritsus lakkab.

4.7 Visake kõik nõelad ja süstlad teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerisse või mõnda muusse kõvast materjalist seintega nõusse (näiteks kaanega puhastusvahendi pudelisse). Selline nõu peab olema torkekindel (nii ülalt kui ka külgedelt). Kui vajate teravate esemete hävitamiseks mõeldud konteinerit, võtke ühendust oma arstiga.