

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revestive 1,25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1,25 mg teduglutidot* tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.
Feloldás után egy injekciós üveg 1,25 mg teduglutidot tartalmaz 0,5 ml oldatban, ami 2,5 mg/ml-es koncentrációnak felel meg.

*Glukagonszerű peptid-2 analóg (glucagon-like peptide-2, GLP-2), amelyet rekombináns DNS technológiával *Escherichia coli*-sejtekben állítanak elő).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.
A por fehér, az oldószer tiszta és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Revestive 4 hónapos és idősebb korrigált életkorú, rövidbél-szindrómás (Short Bowel Syndrome, SBS) betegek kezelésére javallott. A betegeknek stabil állapotban kell lenniük a műtét utáni béladaptációs periódust követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést SBS kezelésében jártas szakorvos felügyelete alatt kell elkezdni.

A kezelést csak akkor szabad elkezdni, ha ésszerűen feltételezhető, hogy a beteg stabil a béladaptáció időszaka után. A kezelés megkezdése előtt az intravénás folyadék- és tápanyagpótlást optimalizálni és stabilizálni kell.

Az orvos által végzett klinikai értékelésnek figyelembe kell vennie az egyéni terápiás célokat és a beteg preferenciáit. A kezelést le kell állítani, ha a beteg állapotában összességében nem történik javulás. Minden betegnél szorosan, folyamatosan monitorozni kell a hatásosságot és biztonságosságot a klinikai kezelési ajánlások szerint.

Adagolás

Gyermekek és serdülők (4 hónaposak és idősebbek)

A kezelést a gyermekkori rövidbél-szindróma kezelésében jártas egészségügyi szakember felügyelete alatt kell megkezdni.

A Revestive ajánlott dózisa gyermekeknél és serdülőknél (4 hónapos korrigált életkortól 18 éves korig) 0,05 mg/testtömeg kg naponta egyszer. Az 1,25 mg-os hatásereőségű injekció alkalmazása esetén a testtömegkilogrammonkénti injekciós térfogatok alább, az 1. táblázatban található. 20 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél az 5 mg-os hatásereőségű injekciós üveg alkalmazandó.

Ha kimarad egy dózis, aznap a lehető leghamarabb be kell injekciózni a kimaradt dózist. 6 hónapos kezelési időszak javasolt, ezután a kezelés hatását értékelni kell. 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél a kezelést 12 hét után értékelni kell.

1. táblázat: Az injekció térfogata testtömegkilogrammonként gyermekek és serdülők (4 hónaposak és idősebbek) esetében

Testtömeg	1,25 mg-os hatásereőség Befecskendezendő térfogat
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	Az 5 mg-os hatásereőségű* injekciós üveg alkalmazandó

*20 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél az 5 mg-os hatásereőségű injekciós üveg alkalmazandó. Az adagolási információkat lásd a Revestive 5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz alkalmazási előírásában.

Felnőttek

A Revestive ajánlott dózisa felnőtteknél 0,05 mg/ttkg naponta egyszer. Felnőtteknél az 5 mg-os hatásereőségű injekciós üveg alkalmazandó. Az adagolási információkat lásd a Revestive 5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz alkalmazási előírásában.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Enyhe veseelégtelenségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenségben (a kreatinin-clearance kevesebb mint 50 ml/perc), valamint végstádiumú vesebetegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a napi dózist 50%-kal kell csökkenteni (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Child-Pugh B stádiumú felnőtt betegek körében végzett vizsgálat alapján enyhe és közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a dózis módosítása nem szükséges. Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek körében a Revestive-et nem vizsgálták (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek (4 hónaposnál fiatalabbak)

Jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok a 4 hónapos korrigált életkornál fiatalabb gyermekekre vonatkozóan.

Az alkalmazás módja

Az elkészített oldatot naponta egyszer subcutan kell beadni, váltakozva a hasfal egyik negyedébe. Ha a hasfalba történő injektálást fájdalom, hegesedés vagy a szövet bekeményedése gátolja, a combba is beadható. A Revestive-et nem szabad intravénásan vagy intramuscularisan alkalmazni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a tetraciklin maradványanyagaival szembeni túlérzékenység.

Aktív vagy feltételezett malignus daganat.

A gastrointestinalis traktust – a hepatobiliaris rendszert és a pancreast is beleértve – érintő malignus daganatok az utóbbi öt év anamnézisében.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Revestive betegnek történő beadásakor minden alkalommal hangsúlyozottan ajánlott a gyógyszer nevének és gyártási számának feljegyzése annak érdekében, hogy a beteg és a készítmény gyártási tételének száma közötti kapcsolatot nyilvántartsák.

Felnőttek

Colorectalis polypok

A Revestive-kezelés megkezdésekor kolonoszkópiát kell végezni a polypok eltávolításával. A Revestive-kezelés első 2 éve alatt évente egyszer kontroll kolonoszkópia (vagy alternatív képalkotó vizsgálat) javasolt. További kolonoszkópia legalább ötéves időközönként ajánlott. A beteg jellemzői (pl. életkor, fennálló betegségek) alapján egyedi döntés szükséges az ellenőrzés gyakoriságának növeléséről. Lásd még az 5.1 pontot. Ha polypot találnak, a polyp ellenőrzésére vonatkozó jelenlegi ajánlásokat javasolt követni. Malignus daganat esetén a Revestive-terápiát feltétlenül abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Gastrointestinalis neoplasia, beleértve a hepatobiliaris tractust is

A patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban jóindulatú daganatokat találtak a vékonybélben és az extrahepaticus epevezetékben. Humán SBS betegeknek vékonybélpolyp kialakulását is megfigyelték több hónappal a teduglutid-kezelés megkezdését követően. Ezért felső gastrointestinalis endoszkópia vagy más képalkotó vizsgálat javasolt a teduglutid-kezelés megkezdése előtt és annak ideje alatt. Ha neoplasiát mutatnak ki, azt el kell távolítani. Malignus daganat esetén a teduglutid-kezelést feltétlenül abba kell hagyni (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Epehólyag és epevezeték

Cholecystitis, cholangitis és cholelithiasis eseteit jelentették klinikai vizsgálatokban. Az epehólyaggal és epevezetékkel kapcsolatos tünetek esetén a Revestive-kezelés folytatásának szükségességét újra kell értékelni.

Hasnyálmirigy-betegségek

Hasnyálmirigyet érintő nemkívánatos eseményeket, pl. krónikus és akut hasnyálmirigy-gyulladást, hasnyálmirigyvezeték-szűkületet, hasnyálmirigy-fertőzést és emelkedett szérum amiláz- és lipázszintet jelentettek klinikai vizsgálatokban. Hasnyálmirigyet érintő nemkívánatos események esetén a Revestive-kezelés folytatásának szükségességét újra kell értékelni.

A vékonybél, az epehólyag és epevezeték, valamint a hasnyálmirigy monitorozása

A rövidbél-szindrómás betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a klinikai kezelési ajánlások szerint. Ez általában kiterjed a vékonybél működésével, az epehólyaggal és epevezetékkel, valamint a hasnyálmiriggyel kapcsolatos jelek és tünetek monitorozására, és szükség esetén további laboratóriumi vizsgálatokra és képalkotó eljárásokra.

Bélelzáródás

Klinikai vizsgálatokban bélelzáródás eseteit jelentették. Bélelzáródás ismételt jelentkezése esetén a Revestive-kezelés folytatásának szükségességét újra kell értékelni.

Folyadék-túlterhelés és elektrolit-egyensúly

A folyadék-túlterhelés és a dehidráció elkerülése érdekében a Revestive-vel kezelt betegek esetén a parenteralis folyadékpótlást óvatosan kell módosítani. Az elektrolit-egyensúlyt és folyadékháztartást a kezelés alatt körültekintően kell monitorozni, különösen a kezdeti terápiás válasz és a Revestive-kezelés abbahagyása idején.

Folyadék-túlterhelés

A klinikai vizsgálatokban folyadék-túlterhelést figyeltek meg. A folyadék-túlterheléssel kapcsolatos nemkívánatos események leggyakrabban a terápia első 4 hetében jelentkeztek, és idővel csökkentek.

A fokozott folyadék-felszívódás miatt a szív- és érrendszeri betegségben pl. szívelégtelenségben szenvedő vagy magas vérnyomásos betegeket folyadék-túlterhelés tekintetében monitorozni kell, főként a terápia indításakor. A betegeknek javasolni kell, hogy hirtelen testtömeg-növekedés, az arc duzzanata, bokaduzzanat és/vagy dyspnoe esetén forduljanak kezelőorvosukhoz. Általánosságban a folyadék-túlterhelés a parenterális táplálási igény megfelelő és időben történő értékelésével megelőzhető. Ezt az értékelést a kezelés első hónapjaiban gyakrabban kell elvégezni.

A klinikai vizsgálatokban pangásos szívelégtelenséget figyeltek meg. A cardiovascularis betegség jelentős romlása esetén a Revestive-kezelés folytatásának szükségességét újra kell értékelni.

Dehidráció

Az SBS-es betegek hajlamosak a dehidrációra, ami akut veseelégtelenséghez vezethet. Revestive-vel kezelt betegeknél a parenteralis folyadékpótlást óvatosan kell csökkenteni, és nem szabad hirtelen leállítani. A parenteralis folyadékpótlás csökkentését követően értékelni kell a beteg folyadékháztartását, és szükség szerint ennek megfelelően kell módosítani a folyadékpótlást.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

A fokozott felszívódás kockázata miatt a betegeket szorosan monitorozni kell, ha egyidejűleg titrált igénylő vagy szűk terápiás indexű orális készítményeket szednek (lásd 4.5 pont).

Speciális klinikai állapotok

A Revestive-et nem vizsgálták egyidejű, súlyos, klinikailag instabil betegségekben (pl. szív- és érrendszeri, légzőrendszeri, vese, fertőző, endokrin, máj vagy központi idegrendszeri) vagy a megelőző öt évben malignus daganatban szenvedő betegek körében (lásd 4.3 pont). A Revestive rendelésekor óvatosan kell eljárni.

Májkárosodás

Revestive-et nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás adatai nem jelzik a korlátozott alkalmazás szükségességét.

A kezelés abbahagyása

A dehidráció kockázata miatt a Revestive-kezelés abbahagyását körültekintően kell végezni.

Gyermekek és serdülők

Lásd még a felnőttekre vonatkozó általános óvintézkedéseket ebben a pontban.

Colorectalis polypok/neoplasia

A Revestive-kezelés megkezdése előtt minden gyermeknél és serdülőnél el kell végezni a széklet okkult vér vizsgálatát. Kolonoszkópia/szigmoidoszkópia szükséges, ha a székletben ismeretlen eredetű vér jelenléte igazolódik. A későbbiekben gyermekeknél és serdülőknél évente kell elvégezni a széklet okkult vér vizsgálatát, amíg a Revestive-et kapják.

Egy éves kezelés után, majd a Revestive-vel végzett folyamatos kezelés alatt legalább 5 évente, illetve újkeletű vagy ismeretlen eredetű gastroinestinalis vérzés esetén minden gyermeknél és serdülőnél javasolt a kolonoszkópia/szigmoidoszkópia elvégzése.

Segédanyagok

A Revestive kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Elővigyázatosság szükséges, amikor a Revestine-et olyan személyeknek adják, akik ismertén túlérzékenyek a tetraciklinre (lásd 4.3 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai farmakokinetikai gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Egy *in vitro* vizsgálat arra utal, hogy a teduglutid nem gátolja a citokróm P450 gyógyszermetabolizáló enzimeket. A teduglutid farmakodinámiás hatása alapján fennáll az egyidejűleg adott gyógyszerek fokozott felszívódásának kockázata (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Revestive terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Revestive alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a teduglutid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Patkánynál a tej átlagos teduglutid-koncentrációja alacsonyabb volt az anyai plazmakoncentráció 3%-ánál 25 mg/ttkg egyszeri, subcutan injekciója után. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Revestive alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a szoptatás során.

Termékenység

A teduglutid humán fertilitásra gyakorolt hatásai tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatokból származó adatok nem igazoltak semmilyen fertilitás-csökkenést.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revestive kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor klinikai vizsgálatokban ájulás eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Az ilyen események befolyásolhatják a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások 2 placebokontrollos klinikai vizsgálatból származnak, amelyekben 109 rövidbél-szindrómás felnőtt beteg legfeljebb 24 hétig kapott napi 0,05 mg/ttkg-os és napi 0,10 mg/ttkg-os teduglutid dózist. A teduglutidot kapó betegek kb. 52%-a tapasztalt mellékhatásokat (a placebót kapó betegek 36%-ával szemben). A leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasi fájdalom és feszülés (45%), légúti fertőzések (28%) (beleértve a nasopharyngitist, influenzát, felső légúti fertőzést és alsó légúti fertőzést is), hányinger (26%), reakciók az injekció beadásának helyén (26%), fejfájás (16%) és hányás (14%) volt. A kezelt, sztomás betegek körülbelül 38%-a tapasztalt a sztomával összefüggő gastrointestinalis szövődményeket. Ezen reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt.

Egy hosszú távú, nyílt, kiterjesztett vizsgálatban nem azonosítottak új biztonságossági szignálokat a legfeljebb 30 hónapig 0,05 mg/ttkg/nap teduglutid dózist kapó betegeknél.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások MedDRA szervrendszer és gyakoriság szerint vannak az alábbiakban felsorolva. A gyakoriságok definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A forgalomba hoztalt követően észlelt valamennyi mellékhatás *dőlt betűvel* szerepel.

Gyakoriság	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Szervrendszeri kategória				
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	légúti fertőzés*	<i>influenzaszerű betegség</i>		
Immunrendszeri betegségek és tünetek				<i>túlérzékenység</i>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		csökkent étvágy folyadék-túlterhelés		
Pszichiátriai kórképek		szorongás insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		pangásos szívégtelenség		
Érbetegségek és tünetek			syncope	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		köhögés dyspnoe		

Gyakoriság Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi distensio hasi fájdalom hányinger hányás	colorectalis polyp colon-stenosis flatulencia bélelzáródás pancreas-vezeték stenosisa pancreatitis [†] vékonybél-stenosis	<i>vékonybélpolyp[‡]</i>	<i>ventricularis polyp</i>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		cholecystitis akut cholecystitis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	reakció az injekció beadási helyén [§]	perifériás ödéma		<i>foliadékretentio</i>
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	gastrointestinalis sztóma szövődménye			
* A következő kifejezéseket tartalmazza: nasopharyngitis, influenza, felső légúti fertőzés és alsó légúti fertőzés. [†] A következő kifejezéseket tartalmazza: pancreatitis, <i>akut pancreatitis</i> és krónikus pancreatitis. [‡] A vékonybél következő szakaszaiban alakult ki: duodenum, jejunum és ileum. [§] A következő kifejezéseket tartalmazza: haematoma az injekció beadási helyén, erythema az injekció beadási helyén, fájdalom az injekció beadási helyén, duzzanat az injekció beadási helyén és vérzés az injekció beadási helyén.				

A kiválasztott mellékhatások leírása

Immunogenitás

A peptideket tartalmazó gyógyszerek várható immunogenitási tulajdonságaival összhangban a Revestive beadása antitestek képződését indukálhatja. Rövidbél-szindrómás betegekkel végzett két vizsgálatból (egy 6 hónapos randomizált, placebokontrollos vizsgálat, amelyet egy 24 hónapos nyílt elrendezésű vizsgálat követett) származó integrált adatok alapján azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik 0,05 mg/ttkg teduglutidot kaptak naponta egyszer subcutan, az anti-teduglutid antitestképződés 3% (2/60) volt a 3. hónapban, 17% (13/77) a 6. hónapban, 24% (16/67) a 12. hónapban, 33% (11/33) a 24. hónapban és 48% (14/29) a 30. hónapban. III. fázisú vizsgálatokban, melyeket olyan rövidbél-szindrómás betegekkel végeztek, akik legalább 2 éven át kaptak teduglutidot, a betegek 28%-ánál képződtek (a gyártási folyamat során a gazdasejtől visszamaradt) *E. coli*-fehérje elleni antitestek. Az antitestképződés nem járt együtt klinikailag jelentős biztonságossági megfigyelésekkel, csökkent hatásossággal vagy megváltozott Revestive farmakokinetikával.

Reakció az injekció beadásának helyén

A teduglutiddal kezelt rövidbél-szindrómás betegek 26%-ánál, míg a placebokaron a betegek 5%-ánál jelentkezett reakció az injekció beadásának helyén. A reakciók között szerepelt az injekció beadási helyén jelentkező haematoma, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír, az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom, az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat és az injekció beadásának helyén jelentkező vérzés (lásd még 5.3 pont). A reakciók többsége közepes súlyosságú volt, és egyik sem vezetett a gyógyszer alkalmazásának abbahagyásához.

C-reaktív protein

A C-reaktív protein mérsékelt, 25 mg/l-es emelkedését figyelték meg a teduglutid-kezelés első hét napján, amely folyamatosan csökkent a folytatódó napi injekciókkal. 24 hetes teduglutid-kezelés után a betegek összességében kismértékű, átlagosan kb. 1,5 mg/l-es C-reaktív protein-emelkedést mutattak. Ezek a változások nem társultak egyéb laboratóriumi paraméter eltéréssel vagy klinikai tünettel. A

C-reaktív protein átlagos növekedése nem volt klinikailag jelentős mértékű a kiinduláshoz képest a hosszú távú, legfeljebb 30 hónapig tartó teduglutid-kezelés után.

Gyermekek és serdülők

Két befejezett klinikai vizsgálatba 87 gyermeket és serdülőt (1 éves kortól 17 éves korig) vontak be, és kezeltek teduglutiddal legfeljebb 6 hónapon át. Egy vizsgálati alany sem szakította meg a vizsgálatokat nemkívánatos esemény miatt. A teduglutid biztonságossági profilja (a mellékhatások típusát és gyakoriságát, valamint az immunogenitást is beleértve) gyermekeknél és serdülőknél (1-17 éveseknél) összességében hasonló volt a felnőttekéhez.

Három, gyermekek (4 – < 12 hónapos korrigált életkorú) bevonásával végzett, befejezett klinikai vizsgálatban a jelentett biztonságossági profil összhangban volt a korábbi, gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatokban tapasztalt biztonságossági profillal, és új biztonságossági aggály nem merült fel.

Korlátozott hosszú távú biztonságossági adatok állnak rendelkezésre gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan. 4 hónaposnál fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai fejlesztés során vizsgált legmagasabb teduglutid dózis 86 mg/nap volt 8 napig adva. Váratlan szisztémás mellékhatásokat nem észleltek (lásd 4.8 pont).

Túlادagolás esetén az egészségügyi személyzetnek körültekintően monitoroznia kell a beteget.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: a tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX08

Hatásmechanizmus

A természetes előforduló glukagonszerű peptid-2 (GLP-2) a bél L-sejtjei által szekretált peptid, mely ismerten fokozza az intestinalis és a portális véráramlást, gátolja a gyomorsav-szekréciót és csökkenti a bélmotilitást. A teduglutid a GLP-2 analógja. Számos nem klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy a teduglutid a villus magasság és crypta mélység fokozása révén elősegíti a bél regenerálódását és normális növekedését, és ezzel megőrzi a hám integritását.

Farmakodinámiás hatások

A GLP-2-höz hasonlóan a teduglutid is 33 aminosav hosszúságú, de az N-terminális második helyén az alanin aminosav glicinre van cserélve. A természetes előforduló GLP-2-höz viszonyítva egyetlen aminosav cseréje a dipeptidil-peptidáz-IV (DPP-IV) enzim általi *in vivo* degradációval szembeni rezisztenciát és hosszabb felezési időt eredményez. A teduglutid fokozza a bél epithelium villus magasságát és crypta mélységét.

Preklinikai vizsgálatokból származó eredmények (lásd 4.4 és 5.3 pont) és az intestinalis mucosára gyakorolt trophicus hatásokkal vázolt hatásmechanizmus alapján úgy tűnik, hogy fennáll a vékonybél

és/vagy vastagbél neoplasia serkentésének kockázata. Az elvégzett klinikai vizsgálatok sem kizárni, sem megerősíteni nem tudták ezt az emelkedett kockázatot. A vizsgálatok során számos esetben fordult elő jóindulatú colorectalis polyp, azonban a gyakoriság nem volt fokozott a placebóval kezelt betegekhez képest. A kezelés kezdetekor a polypok kolonoszkópiás eltávolításának igényén túlmenően (lásd 4.4 pont) a betegek jellemzői (pl. életkor és fennálló betegségek, polypok korábbi előfordulása) alapján minden betegnél értékelni kell a fokozott megfigyelés szükségességét.

Klinikai hatásosság

Gyermekek és serdülők

4 – < 12 hónapos gyermekek

A bemutatott hatásossági adatok 1 kontrollos és 1 nem kontrollos, 28 hetes fő vizsgálatból, valamint 2, legfeljebb 9 ciklus (ciklusonként 24 hét) teduglutid-kezelést tartalmazó kiterjesztett vizsgálatból származnak. A vizsgálatokban 4 és < 12 hónapos korrigált életkorú csecsemők vettek részt: 10 csecsemő (2 csecsemő 4 és < 6 hónapos kor között, 8 csecsemő 6 és < 12 hónapos kor között) a kontrollos vizsgálatban (5 a teduglutid-kezelést kapó karon és 5 a szokásos kezelésben részesülő karon), 2 csecsemő a nem kontrollos vizsgálatban (mindkettő kezelt). A kontrollos fő vizsgálatból a 10 csecsemő közül 6 fejezte be a vizsgálatot és folytatta a kiterjesztett vizsgálatot (5 kezelt és 1 nem kezelt). A nem kontrollos fő vizsgálatból 2 csecsemő fejezte be a vizsgálatot és folytatta a második kiterjesztett vizsgálatot (mindkettő kezelt). Az ezekben a vizsgálatokban részt vevő csecsemőket napi 0,05 mg/ttkg teduglutiddal kezelték. A fő és a kiterjesztett vizsgálatok korlátozott mintamérete ellenére a parenterális támogatás iránti igény klinikailag jelentős numerikus csökkenését figyelték meg.

A kontrollos fő vizsgálat

Teljes elhagyás

A fő, illetve a kiterjesztett vizsgálat alatt egyetlen alany sem érte el az enterális autonómiát, azaz a parenterális támogatás teljes elhagyását.

A parenterális táplálás térfogatának csökkenése

A kontrollos fő vizsgálatban, a vizsgálati alanyok naplóadatai alapján 3 (60,0%) teduglutid-kezelést kapó karra besorolt alany és 1 (20,0%) szokásos kezelésben részesülő karra besorolt alany tapasztalt legalább 20%-os csökkenést a parenterális támogatás térfogatában a kezelés végére a vizsgálat kezdetéhez képest (a szokásos kezelésben részesülő karon 2 alany esetében hiányoztak az adatok). A teduglutid-kezelést kapó kar alanyainál a parenterális támogatás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett átlagos változás napi $-21,5 (\pm 28,91)$ ml/ttkg ($-24,8\%$) volt. A szokásos kezelésben részesülő kar alanyainál a parenterális támogatás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett átlagos változás napi $-9,5 (\pm 7,50)$ ml/ttkg ($-16,8\%$) volt.

A parenterális táplálással bevitt kalóriamennyiség csökkenése

A kontrollos fő vizsgálatban, a vizsgálati alanyok naplóadatai alapján a vizsgálat kezdetéhez képest a parenterális támogatással bevitt kalóriamennyiségben a kezelés végére bekövetkezett átlagos százalékos változás $-27,0\% (\pm 29,47)$ volt a teduglutid-kezelést kapó kar alanyainál és $-13,7\% (\pm 21,87)$ volt a szokásos kezelésben részesülő kar alanyainál.

Az infúzió idejének csökkenése

A kontrollos fő vizsgálatban, a teduglutid-kezelést kapó kar alanyainál a parenterális támogatás naplózott infúziós idejében a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett változás $-3,1 (\pm 3,31)$ óra/nap ($-28,9\%$) és $-1,9 (\pm 2,01)$ nap/hét ($-28,5\%$) volt. A szokásos kezelésben részesülő kar alanyainál a parenterális támogatás naplózott infúziós idejében a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett változás $-0,3 (\pm 0,63)$ óra/nap ($-1,9\%$) volt, és nem volt változás a parenterális támogatás infúziós idejének heti napjaiban.

A nem kontrollos fő vizsgálat

Teljes elhagyás

Egyetlen csecsemő sem érte el a teljes elhagyást.

A parenterális táplálás térfogatának csökkenése

A vizsgálatba bevont és a vizsgálatot befejező 2 csecsemő közül 1 csecsemőnél a parenterális támogatás térfogatának $\geq 20\%$ -os csökkenését figyelték meg a teduglutid-kezelés során. A parenterális támogatás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett változás napi $-26,2 (\pm 13,61)$ ml/ttkg ($-26,7\%$) volt.

A parenterális táplálással bevitt kalóriamennyiség csökkenése

A csecsemőknél a vizsgálat kezdetéhez képest a parenterális támogatással bevitt kalóriamennyiségben a kezelés végére bekövetkezett átlagos változás $-13,8 (\pm 3,17)$ kcal/ttkg/nap ($-25,7\%$) volt.

Az infúzió idejének csökkenése

A vizsgálat során a 2 csecsemőnél nem történt változás a parenterális támogatás alkalmazásának napi átlagos időtartamában.

1 év és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekek és serdülők

A bemutatott hatásossági adatok 2 kontrollos, legfeljebb 24 hétig tartó gyermekek és serdülők bevonásával végzett klinikai vizsgálatból származnak. A vizsgálatokba 101 beteget vontak be a következő korcsoportokban: 5, 1-2 éves kor közötti beteg, 56, 2-től 6 évesnél fiatalabb beteg, 32, 6-tól 12 évesnél fiatalabb beteg, 7, 12-től 17 évesnél fiatalabb beteg és 1, 17-től 18 évesnél fiatalabb beteg. A korlátozott mintaméret ellenére, amely nem tett lehetővé jelentős statisztikai összehasonlításokat, parenterális támogatási igény klinikailag jelentős numerikus csökkenése volt megfigyelhető az összes korcsoportban.

A teduglutidot egy 12 hetes, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során tanulmányozták 42, 1-14 éves, rövidbél-szindrómában szenvedő gyermek és serdülő vizsgálati alany bevonásával, akik parenterális táplálásra szorultak. A vizsgálat célkitűzései közé tartozott a teduglutid biztonságosságának, tolerálhatóságának, valamint hatásosságának értékelése a szokásos ellátáshoz képest. A teduglutid háromféle (3) dózisát, a napi 0,0125 mg/ttkg-os ($n = 8$), napi 0,025 mg/ttkg-os ($n = 14$) és napi 0,05 mg/ttkg-os ($n = 15$) dózisát vizsgálták 12 héten át. Öt (5) vizsgálati alanyt vontak be a szokásos ellátásban részesülő kohorszba.

Teljes elhagyás

Három, a teduglutid ajánlott dózisát alkalmazó vizsgálati alanynál (3/15, 20%) sikerült elhagyni a parenterális táplálást a 12. hétre. Közülük 2 betegnél 4 hetes kimosási időszakot követően újra kellett kezdeni a szupportív parenterális táplálást.

A parenterális táplálás térfogatának csökkenése

Az orvos által rendelt táplálás adatai alapján a beválasztás szerinti (ITT) populációban a 12. héten $-2,57 (\pm 3,56)$ l/hét volt a parenterális táplálás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos változás, ami $-39,11\%$ -os ($\pm 40,79$) átlagos csökkenésnek felel meg, szemben a szokásos ellátásban részesülő kohorszban tapasztalt $0,43 (\pm 0,75)$ l/héttel, ami $7,38\%$ -os ($\pm 12,76$) növekedésnek felel meg. A 16. héten (a kezelés vége után 4 héttel) a parenterális táplálás térfogatában bekövetkezett csökkenés továbbra is egyértelmű, de a 12. héten megfigyeltnél kisebb mértékű volt a teduglutid további alkalmazása mellett ($-31,80\%$ -os [$\pm 39,26$] átlagos csökkenés, szemben a szokásos ellátásban részesülő kohorszban megfigyelt $3,92\%$ -os [$\pm 16,62$] növekedéssel).

A parenterális táplálással bevitt kalória csökkenése

Az orvos által rendelt táplálás adatai alapján az ITT populációban a 12. héten $-35,11\% (\pm 53,04)$ volt a parenterális táplálással elfogyasztott kalóriamennyiségben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos változás. Ugyanez a változás a szokásos kezelésben részesülő kohorszban $4,31\% (\pm 5,36)$ volt. A 16. héten folytatódott a parenterális táplálással elfogyasztott kalóriamennyiség csökkenése a

vizsgálat kezdetéhez képest, az átlagos százalékos változás -39,15% ($\pm 39,08$) volt a szokásos kezelésben részesülő kohorszban tapasztalt 0,87%-os ($\pm 9,25$) változáshoz képest.

Az enterális táplálás volumenének és az enterális kalóriabevitelnek a növekedése

A felírási adatok alapján az ITT populációban a 12. héten 25,82% ($\pm 41,59$) volt az enterális táplálás volumenében a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos százalékos változás, szemben a szokásos ellátásban részesülő kohorsz 53,65%-os ($\pm 57,01$) értékével. Az enterális kalóriabevitelben bekövetkezett, megfelelő növekedés 58,80% ($\pm 64,20$) volt, szemben a szokásos ellátásban részesülő kohorsz 57,02%-os ($\pm 55,25$) értékével.

Az infúzió idejének csökkenése

Az orvos által rendelt táplálás adatai alapján az ITT populációban a 12. héten a parenterális táplálástól mentes napok száma heti -1,36 ($\pm 2,37$) nap volt, ami -24,49% ($\pm 42,46$) nap/hét csökkenésnek felel meg. A szokásos ellátásban részesülő kohorszban nem volt változás a vizsgálat kezdetéhez képest. Az ajánlott teduglutid dózis mellett négy vizsgálati alanyból (26,7%) sikerült legalább háromnapos csökkenést elérni azoknak a napoknak a számában, amikor parenterális táplálásra szorultak.

A vizsgálati alanyok naplóadatai alapján a 12. héten a vizsgálat kezdetéhez képest a napi óraszámában átlagosan 35,55%-os ($\pm 35,23$) csökkenést tapasztaltak a vizsgálati alanyoknál, ami a parenterális táplálás alkalmazásának napi óraszámában bekövetkezett napi -4,18 ($\pm 4,08$) óras csökkenésnek felel meg, míg a szokásos ellátásban részesülő kohorszban ugyanezen időpontban minimális változást mutattak a vizsgálati alanyok ebben a paraméterben.

Végeztek egy további 24 hetes, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatot 59, 1-17 éves, parenterális támogatásra szoruló gyermek és serdülő vizsgálati alany bevonásával. A vizsgálat célja a teduglutid biztonságosságának/tolerálhatóságának, farmakokinetikájának és hatásosságának értékelése volt. A teduglutid két dózisát vizsgálták: napi 0,025 mg/ttkg ($n = 24$) és napi 0,05 mg/ttkg ($n = 26$). 9 vizsgálati alanyt vontak be a szokásos kezelésben részesülő karra. A randomizáció során életkor szerinti rétegzést alkalmaztak a dóziscsoportokban. Az alábbi eredmények a kezelésbe bevont (intent-to-treat, ITT) populációban a napi 0,05 mg/ttkg-os ajánlott dózis alkalmazása mellett kapott adatokat tükrözik.

Teljes elhagyás

A 0,05 mg/ttkg-os csoportban három (3) gyermek vizsgálati alany érte el az enterális autonómiát, mint kiegészítő végpontot a 24. hétre.

A parenterális táplálás térfogatának csökkenése

A vizsgálati alanyok naplóadatai alapján 18 (69,2%) vizsgálati alanyból sikerült elérni az elsődleges végpontot, vagyis a kezelés végére a parenterális táplálás/iv. térfogat $\geq 20\%$ -os csökkenését a vizsgálat kezdetéhez képest, míg a szokásos kezelésben részesülő karon 1 (11,1%) vizsgálati alanyból sikerült elérni ezt a végpontot.

A parenterális táplálás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos változás a vizsgálati alanyok naplóadatai alapján napi -23,30 ($\pm 17,50$) ml/ttkg volt, ami -41,57%-nak ($\pm 28,90$) felel meg. A szokásos kezelésben részesülő karon napi -6,03 ($\pm 4,5$) ml/ttkg volt az átlagos változás (ami -10,21%-nak [$\pm 13,59$] felel meg).

Az infúzió idejének csökkenése

A napi 0,05 mg/ttkg-os dózisban részesülő karon napi -3,03 ($\pm 3,84$) óras csökkenés következett be az infúzió idejében a 24. hétre, ami -26,09% ($\pm 36,14$) százalékos változásnak felel meg. A szokásos kezelésben részesülő kohorszban a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett változás napi -0,21 ($\pm 0,69$) óra (-1,75% [$\pm 5,89$]) volt.

A parenterális táplálás egy hét alatti napjainak számában a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos csökkenés a vizsgálati alanyok naplóadatai alapján heti -1,34 ($\pm 2,24$) nap volt, ami -21,33% ($\pm 34,09$) százalékos csökkenésnek felel meg. A szokásos kezelésben részesülő karon az egy hét alatti parenterális táplálás/iv. infúziós napok számában nem volt csökkenés.

Felnőttek

A teduglutidot 17, rövidbél-szindrómás betegnél vizsgálták. Egy 21 napos, nyílt, többcentrumú, dóziskereső vizsgálatban a betegeket 5 kezelési csoportba osztották, napi egyszeri 0,03, 0,10, illetve 0,15 mg/ttkg vagy napi kétszeri 0,05, illetve 0,075 mg/ttkg teduglutidot alkalmazva. A kezelés kb. 750-1000 ml/napos, fokozott bélnedvfelszívódást eredményezett a makroelemek és elektrolitok felszívódásának javulásával, a sztómán át és a széklettel ürülő folyadék csökkenésével, a makroelemek csökkent kiválasztódásával, és a bélhám kulcsfontosságú szerkezeti és működési adaptációjának fokozódásával. A szerkezeti adaptációk átmeneti jellegűek voltak és a kezelés megszüntetését követő három héten belül visszatértek az eredeti szintre.

Parenterális táplálást igénylő, rövidbél-szindrómás betegek körében végzett pivotális, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban 43 beteget randomizáltak napi 0,05 mg/ttkg-os teduglutid dózisa, és 43 beteget placebóra, legfeljebb 24 hétig.

A teduglutiddal kezelt betegek közül a 20. és 24. héten 20-100%-os parenterális táplálás csökkenést elérők aránya statisztikailag szignifikánsan különbözött a placebótól (27/43 egyén, 62,8% vs. 13/43 egyén, 30,2%, $p = 0,002$). A 24. héten a teduglutid-kezelés 4,4 l/hetes parenterális táplálási igény csökkenést (a kezelés előtti 12,9 l-es értékről kiindulva) eredményezett szemben a placebo 2,3 l/hetes értékével (a kezelés előtti 13,2 l-es értékről kiindulva).

Huszonegy (21), teduglutiddal kezelt beteg (48,8%) versus 9 placebót kapó beteg (20,9%) ért el legalább egy napos csökkenést a parenterális táplálás alkalmazásában ($p = 0,008$).

A placebokontrollos vizsgálatot befejező betegek kilencvenhét százaléka (97%) (a teduglutiddal kezelt 39 betegből 37) lépett be a hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba, ahol minden beteg napi 0,05 mg/ttkg teduglutidot kapott, legfeljebb még további 2 évig. Összesen 88 beteg vett részt ebben a kiterjesztett vizsgálatban, 39-et placebóval kezeltek, míg 12-t beválasztottak, de nem randomizáltak a korábbi vizsgálatban. A 88 betegből 65 fejezte be a kiterjesztett vizsgálatot. Az összes, teduglutidot kapó csoportban a parenterális táplálás mennyiségének csökkenése, a heti parenterális táplálás nélküli napok számának növekedése és a parenterális támogatás elhagyhatósága tekintetében továbbra is igazolódott a jobb, legalább 2,5 évig tartó kezelésre adott válasz.

A pivotális vizsgálatból a kiterjesztett vizsgálatba belépett 43 teduglutiddal kezelt betegből 30 fejezte be az összesen 30 hónapig tartó kezelést. Ezek közül 28 beteg (93%) ért el 20%-os vagy nagyobb parenterális támogatásbeli csökkenést. A kiterjesztett vizsgálatot befejező, a pivotális vizsgálatban reagáló 22 betegből 21 (96%) tartós választ adott a teduglutidra a további 2 éves, folyamatos kezelés után is.

A parenterális táplálás átlagos csökkenése ($n = 30$) 7,55 l/hét volt (65,6%-os csökkenés a vizsgálat megkezdéséhez képest). Tíz (10) beteget választottak le a parenterális támogatásról a 30 hónapos teduglutid-kezelés közben. A betegek még akkor is kapták a teduglutid-kezelést, amikor többé már nem volt szükség parenterális táplálásra. Ennek a 10 betegnek 1,2-15,5 évig volt szüksége szupportív parenterális táplálásra, és a teduglutid-kezelést megelőzően 3,5 l/hét és 13,4 l/hét közötti szupportív parenterális táplálást igényeltek. A vizsgálat végén a 30, vizsgálatot befejező beteg közül 21 (70%) ért el heti 1 napos parenterális támogatásbeli csökkenést, 18 (60%) 2 napos csökkenést és 18 (60%) 3 napos csökkenést.

A 39, placebót kapó vizsgálati alany közül 29 fejezett be 24 hónapig tartó teduglutid-kezelést. A parenterális táplálás átlagos csökkenése 3,11 l/hét volt (további 28,3% csökkenés). A 29, vizsgálatot befejező beteg közül tizenhat (16, 55,2%) ért el 20%-os vagy nagyobb parenterális táplálásbeli csökkenést. A vizsgálat végén 14 fő (48,3%) ért el heti 1 napos parenterális táplálásbeli csökkenést, 7 fő (24,1%) 2 napos csökkenést és 5 fő (17,2%) 3 napos csökkenést. Két (2) vizsgálati alanyt hagytak el a parenterális támogatást, miközben teduglutidot kapott.

A pivotális vizsgálatba nem randomizált 12 vizsgálati alanyból 6 fejezte be a 24 hónapig tartó, teduglutid-kezelést. A parenterális táplálás átlagos csökkenése 4,0 l/hét volt (39,4%-os csökkenés a

kiinduláshoz képest – azaz a kiterjesztett vizsgálat kezdetéhez képest), és a 6. vizsgálatot befejező alanyból 4 (66,7%) ért el 20%-os vagy nagyobb csökkenést a parenterális támogatásban. A vizsgálat végén 3 (50%) ért el heti 1 napos parenterális táplálásbeli csökkenést, 2 (33%) 2 napos csökkenést és 2 (33%) 3 napos csökkenést. Egy betegnél hagyták el a parenterális támogatást, miközben teduglutidot kapott.

Egy másik, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos, parenterális táplálásra szoruló rövidbél-szindrómás betegek körében végzett vizsgálatban a betegek legfeljebb 24 hétig kaptak napi 0,05 mg/ttkg-os (n=35) vagy 0,10 mg/ttkg-os (n=32) teduglutid dózist, illetve placebót (n=16).

A vizsgálati eredmények elsődleges hatásossági elemzése nem mutatott statisztikailag jelentős különbséget a napi 0,10 mg/ttkg-os teduglutid-csoport és a placebo között, bár az ajánlott napi 0,05 mg/ttkg-os teduglutid dózisban részesülő, legalább 20%-os parenterális tápláláscsökkenést elérő betegek aránya a 20. és 24. héten statisztikailag különbözött a placebótól (46% versus 6,3%, $p < 0,01$). A 24. héten a teduglutid-kezelés a parenterális táplálási igény 2,5 l/hetes csökkenését eredményezte (a kezelés előtti 9,6 l-es értékről kiindulva) szemben a placebo 0,9 l/hetes értékével (a kezelés előtti 10,7 l-es értékről kiindulva).

A teduglutid-kezelés a felszívódást végző hám növekedését indukálta, jelentősen megnövelve a villus magasságát a vékonybélben.

Hatvanöt (65) beteg lépett be egy további, legfeljebb 28 hetes kezelésből álló követéses rövidbél-szindrómás vizsgálatba. A teduglutiddal kezelt betegek a teljes kiterjesztési fázis alatt korábban kijelölt dózisukat kapták, míg a placebót kapó betegeket vagy napi 0,05 vagy 0,10 mg/ttkg-os aktív kezelésre randomizálták.

A kezdeti vizsgálat 20. és 24. hetében legalább 20%-os csökkenést elérő betegek 75%-ánál fennmaradt ez a teduglutidra adott válasz a legfeljebb 1 éves folyamatos kezelést követően.

Az egyéves folyamatos teduglutid-kezelés után a heti parenterális táplálék térfogatának átlagos csökkenése 4,9 l/hét volt (52%-os csökkenés a kiinduláshoz képest).

Két (2), az ajánlott teduglutid dózist kapó betegnél hagyták abba a parenterális táplálást a 24. hétig. További egy betegnél a követéses vizsgálatban állították le a parenterális táplálást.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Revestive vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a rövidbél-szindróma kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A teduglutid gyorsan felszívódott a subcutan injekálás helyéről, a maximális plazmaszintek kb. 3-5 órával a dózis beadása után jelentkeztek minden dózisszintnél. A subcutan teduglutid abszolút biohasznosulása magas (88%). Ismétlődő subcutan adagolást követően teduglutid-akkumulációt nem figyeltek meg.

Eloszlás

Rövidbél-szindrómás betegeknél subcutan alkalmazást követően a teduglutid látszólagos megoszlási térfogata 26 liter.

Biotranszformáció

A teduglutid metabolizmusa nem teljesen ismert. Mivel a teduglutid egy peptid, valószínű, hogy a fehérje-metabolizmus fő mechanizmusát követi.

Elimináció

A teduglutid terminális felezési ideje kb. 2 óra. Intravénás alkalmazást követően a teduglutid plazma clearance-e kb. 127 ml/óra/ttkg volt, amely azonos a glomerulusfiltrációs rátával (GFR). A renális eliminációt egy vesekárosodásban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat is megerősítette. Ismétlődő subcutan adagolást követően teduglutid-akkumulációt nem figyeltek meg.

Dózis linearitás

Legfeljebb 20 mg-os, egyszeri és ismétlődő, subcutan dózisokig a teduglutid abszorpciójának sebessége és mértéke dózisarányos.

Farmakokinetika alcsoportokban

Gyermekek és serdülők

Subcutan alkalmazást követően a populációs farmakokinetikai modellezéssel a teduglutid C_{max} -értéke – mely a hatásossági válasz mértékét meghatározza – hasonlóan bizonyult az egyes korcsoportokban (az életkorral korrigált 4 hónapos és betöltött 18. életév közötti életkorban), a populációtól napi 0,05 mg/ttkg subcutan adott teduglutid alkalmazását követően gyűjtött PK minták alapján. 4 hónap és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél azonban alacsonyabb expozíciót (AUC) és rövidebb felezési időt tapasztaltak, mint felnőtteknél. A teduglutid farmakokinetikai profilja ebben a gyermekgyógyászati populációban a clearance és az eloszlási térfogat alapján értékelve különbözött a felnőtteknél megfigyelt, testtömegre korrigált profiltól. Konkrétan a clearance 4 hónapos kortól a felnőttkor felé haladva az életkorral csökken. Közepesen súlyos, súlyos vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disesae, ESRD) szenvedő gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Nem

Klinikailag releváns különbségeket nem figyeltek meg a klinikai vizsgálatokban.

Idősek

Egy I. fázisú vizsgálatban nem mutattak ki különbséget a teduglutid farmakokinetikájában 65 évesnél fiatalabb, illetve idősebb egészséges egyéneknél. 75 éves vagy idősebb egyének körében a tapasztalatok korlátozottak.

Májkárosodás

Egy I. fázisú vizsgálatban a májkárosodásnak a teduglutid farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték 20 mg teduglutid subcutan alkalmazását követően. Egyszeri 20 mg-os, subcutan dózisokat követően a teduglutid maximális expozíciója és expozíciójának összesített mértéke kisebb volt (10-15%) közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő egyéneknél, mint a megfelelő egészséges kontrollokban mérhető.

Vesekárosodás

Egy I. fázisú vizsgálatban a vesekárosodásnak a teduglutid farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték 10 mg teduglutid subcutan alkalmazását követően. A teduglutid elsődleges farmakokinetikai paraméterei a végstádiumú vesekárosodásig progrediáló és azt magába foglaló vesekárosodás esetén 2,6-es (AUC_{inf}), illetve 2,1 (C_{max}) szorzóval növekedtek egészséges egyénekhez képest.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szubkrónikus és krónikus toxicitási vizsgálatokban az epehólyag, az epevezeték és a hasnyálmirigy-vezeték hyperplasiáját figyelték meg. Ezen megfigyelések potenciális összefüggésben voltak a teduglutid várt farmakológiájával, és a krónikus adagolás utáni 8-13 hetes felépülési időszakban változó mértékben reverzibilisek voltak.

Reakciók az injekció beadásának helyén

Preklinikai vizsgálatokban súlyos granulomatosus gyulladásokat észleltek az injekció beadásának helyével összefüggésben.

Karcinogenitás/mutagenitás

A teduglutid negatívnak bizonyult a genotoxicitási vizsgálatok standard sorozatában.

Egy patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban a kezeléssel összefüggő, jóindulatú neoplazmák között szerepeltek az epevezeték epithelium daganatai hímeknél, olyan teduglutid plazmaszinteknél, mint amit betegeknek az ajánlott napi dózis kb. 32-szeresének és 155-szörösének alkalmazásakor kapnak. A jejunális mucosa adenómáit figyelték meg 50-ből 1 és 50-ből 5 hímnél, olyan teduglutid plazmaszinteknél, mint amit betegeknek az ajánlott napi dózis kb. 10-szeresének és 155-szörösének alkalmazásakor kapnak. Továbbá jejunális adenocarcinomát figyeltek meg hím patkánynál a legkisebb vizsgált dózist alkalmazva (az állat:humán plazmaexpozíciós sáv kb. 10-szeres).

Reproduktív és fejlődéstoxicitás

A teduglutidot értékelő reproduktív és fejlődéstoxicitási vizsgálatokat patkányokkal és nyulakkal végezték el napi 0, 2, 10 és 50 mg/ttkg-os subcutan dózisokkal. A fertilitást és embrio-foetalis fejlődést értékelő vizsgálatokban a teduglutid nem járt a reproduktív képességekre, az anyai, az *in utero* vagy a fejlődési paraméterekre gyakorolt hatással. Farmakokinetikai adatok igazolták, hogy a teduglutid-expozíció nyúl magzatoknál és szoptatott patkány kölyköknél nagyon alacsony.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

L-hisztidin
mannit
nátrium-foszfát-monohidrát
dinátrium-foszfát-heptahidrát

Oldószer

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év.

Feloldott készítmény

Elkészítés után, legfeljebb 25 °C-on tárolva, kémiai és fizikai stabilitását 24 órán át igazoltan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a feloldás módja kizárja a mikrobiális kontamináció kockázatát.

Amennyiben nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős, és a tárolás ideje 2 °C – 8 °C-on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás szabályozott és ellenőrzött aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por

1,25 mg teduglutid 3 ml-es gumidugós (brómbutil) injekciós üvegben (üveg).

Oldószer

0,5 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő (üveg) dugattyúval (brómbutil).

28 db port tartalmazó injekciós üvegből és 28 db előretöltött fecskendőből álló kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az egy dózis beadásához szükséges injekciós üvegek száma meghatározásának a beteg egyedi testtömegén és az ajánlott, 0,05 mg/ttkg/nap-os dózison kell alapulnia. Az orvosnak minden egyes kontrollvizsgálat alkalmával meg kell mérnie a beteg testtömegét, meg kell állapítania a következő vizitig beadandó napi dózist, és ennek megfelelően tájékoztatnia kell a beteget.

A testtömegkilogrammonként ajánlott dózis alapján beadandó injekciós térfogatot tartalmazó táblázat gyermekekre vonatkozóan a 4.2 pontban van megadva.

Az előretöltött fecskendőt össze kell szerelni a feloldáshoz szükséges injekciós tűvel.

Majd az injekciós üvegben lévő port az előretöltött fecskendőben lévő oldószer hozzáadásával fel kell oldani.

Az injekciós üveget nem szabad felrázni, de a tenyerek között lehet görgetni és finoman egyszer felfordítani. Ha az injekciós üvegben tiszta, színtelen oldat képződött, az oldatot 0,02 ml-es vagy annál kisebb beosztású 1 ml-es injekciós fecskendőbe (vagy gyermekgyógyászati alkalmazás esetén 0,5 ml-es vagy kisebb injekciós fecskendőbe) (nem része a csomagolásnak) fel kell szívni.

Ha két injekciós üvegre van szükség, a második injekciós üveg esetén az eljárást meg kell ismételni, és a további oldatmennyiséget az első injekciós üveg oldatát tartalmazó injekciós fecskendőbe kell felszívni. A milliliterben előírt dózison felüli mennyiséget ki kell nyomni, és ki kell önteni.

Az oldatot a has egy megtisztított területére, vagy ha ez nem lehetséges, a combba (lásd 4.2 pont az alkalmazás módja) kell subcutan beadni, egy subcutan injekcióhoz való, gyermekeknél és serdülőknél történő használatra alkalmas vékony tűvel.

A Revestive feloldására és az injekció beadására vonatkozó részletes utasítások megtalálhatók a betegtájékoztatóban.

Ha az oldat zavaros vagy szilárd részecskéket tartalmaz, nem szabad felhasználni.

Kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Minden injekciós tűt és fecskendőt éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe kell tenni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/12/787/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. augusztus 30.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. június 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revestive 5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg teduglutidot* tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként.
Feloldás után egy injekciós üveg 5 mg teduglutidot tartalmaz 0,5 ml oldatban, ami 10 mg/ml-es koncentrációnak felel meg.

*Glukagonszerű peptid-2 analóg (glucagon-like peptide-2, GLP-2), amelyet rekombináns DNS technológiával *Escherichia coli*-sejtekben állítanak elő).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.
A por fehér, az oldószer tiszta és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Revestive 4 hónapos korrigált életkorú és idősebb, rövidbél-szindrómás (Short Bowel Syndrome, SBS) betegek kezelésére javallott. A betegeknek stabil állapotban kell lenniük a műtét utáni béladaptációs periódust követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést SBS kezelésében jártas szakorvos felügyelete alatt kell elkezdni.

A kezelést csak akkor szabad elkezdni, ha ésszerűen feltételezhető, hogy a beteg stabil a béladaptáció időszaka után. A kezelés megkezdése előtt az intravénás folyadék- és tápanyagpótlást optimalizálni és stabilizálni kell.

Az orvos által végzett klinikai értékelésnek figyelembe kell vennie az egyéni terápiás célokat és a beteg preferenciáit. A kezelést le kell állítani, ha a beteg állapotában összességében nem történik javulás. Minden betegnél szorosan, folyamatosan monitorozni kell a hatásosságot és biztonságosságot a klinikai kezelési ajánlások szerint.

Adagolás

Felnőttek

A Revestive ajánlott dózisa 0,05 mg/tkg naponta egyszer. A testtömegkilogrammonkénti injekciós térfogatok alább, az 1. táblázatban találhatóak. A rövidbél-szindrómás betegpopuláció heterogenitása miatt a kezelés tolerálhatóságának optimalizálására néhány betegnél körültekintő monitorozás mellett

megfontolandó a napi dózis lefelé való titrálása. Ha egy dózis kimaradt, a dózist még aznap, a lehető leghamarabb be kell injekciózni.

A kezelés hatását 6 hónap után értékelni kell. Folyamatos kezelés ajánlott azoknál a betegeknél, akiknél abbahagyták a parenterális táplálást. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat azt mutatta, hogy bizonyos betegeknél (akiknél még megvan a vastagbél folytonosság vagy a distalis/terminalis ileum) hosszabb időre lehet szükség a terápiás válasz kialakulásához. Amennyiben 12 hónap elteltével nem sikerül általános javulást elérni, a kezelés folytatásának szükségességét újra kell értékelni.

1. táblázat: Az injekció térfogata testtömegkilogrammonként felnőttek esetében

Testtömeg	5 mg-os hatáserősség Befecskendezendő térfogat
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

Gyermekek és serdülők (1 évesnél idősebbek)

A kezelést a gyermekkori rövidbél-szindróma kezelésében jártas egészségügyi szakember felügyelete alatt kell megkezdeni.

A Revestive ajánlott dózisa gyermekeknél és serdülőknél (1 éves kortól 18 éves korig) megegyezik a felnőttekével (0,05 mg/testtömeg kg naponta egyszer). Az 5 mg-os hatáserősségű injekció alkalmazása esetén a testtömegkilogrammonkénti injekciós térfogatok alább, a 2. táblázatban találhatók.

Gyermekegyógyászati betegeknél (20 kg alatti testtömegű betegek) az 1,25 mg-os hatáserősségű injekciós üveg alkalmazandó.

Ha kimarad egy dózis, aznap a lehető leghamarabb be kell injekciózni a kimaradt dózist. 6 hónapos kezelési időszak javasolt, ezután a kezelés hatását értékelni kell. 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél a kezelést 12 hét után értékelni kell. Gyermekgyógyászati betegeknél 6 hónapon túli adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

2. táblázat: Az injekció térfogata testtömegkilogrammonként gyermekek és serdülők (1 évesek és idősebbek) esetében

Testtömeg	5 mg-os hatáserősség Befecskendezendő térfogat
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	Lásd az 1. táblázatot a „Felnőttek” című részben.

Gyermekek (4 – < 12 hónaposak)

4 – < 12 hónapos gyermekeknél az 1,25 mg-os Revestive injekciós üveg alkalmazandó. Az adagolási információkat lásd a Revestive 1,25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz alkalmazási előírásában.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 év feletti betegeknél dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő felnőtteknél vagy gyermeknél és serdülőknél nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban (a kreatinin-clearance kevesebb mint 50 ml/perc), valamint végstádiumú vesebetegségben szenvedő felnőtteknél vagy gyermeknél és serdülőknél a napi dózist 50%-kal kell csökkenteni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Child-Pugh B stádiumú betegek körében végzett vizsgálat alapján enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek körében a Revestive-et nem vizsgálták (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek (4 hónaposnál fiatalabbak)

Jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok a 4 hónapos korrigált életkornál fiatalabb gyermekekre vonatkozóan.

Az alkalmazás módja

Az elkészített oldatot naponta egyszer subcutan kell beadni, váltakozva a hasfal egyik negyedébe. Ha a hasfalba történő injektálást fájdalom, hegesezés vagy a szövet bekeményedése gátolja, a combba is beadható. A Revestive-et nem szabad intravénásan vagy intramuscularisan alkalmazni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a tetraciklin maradványanyagaival szembeni túlérzékenység.

Aktív vagy feltételezett malignus daganat.

A gastrointestinalis traktust – a hepatobiliaris rendszert és a pancreast is beleértve – érintő malignus daganatok az utóbbi öt év anamnézisében.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Revestive betegnek történő beadásakor minden alkalommal hangsúlyozottan ajánlott a gyógyszer nevének és gyártási számának feljegyzése annak érdekében, hogy a beteg és a készítmény gyártási tételének száma közötti kapcsolatot nyilvántartsák.

Felnőttek

Colorectalis polypok

A Revestive-kezelés megkezdésekor kolonoszkópiát kell végezni a polypok eltávolításával. A Revestive-kezelés első 2 éve alatt évente egyszer kontroll kolonoszkópia (vagy alternatív képalkotó vizsgálat) javasolt. További kolonoszkópia legalább ötéves időközönként ajánlott. A beteg jellemzői (pl. életkor, fennálló betegségek) alapján egyedi döntés szükséges az ellenőrzés gyakoriságának növeléséről. Lásd még az 5.1 pontot. Ha polypot találnak, a polyp ellenőrzésére vonatkozó jelenlegi ajánlásokat javasolt követni. Malignus daganat esetén a Revestive-terápiát feltétlenül abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Gastrointestinalis neoplasia, beleértve a hepatobiliaris tractust is

A patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban jóindulatú daganatokat találtak a vékonybélben és az extrahepaticus epevezetékben. Humán SBS betegeknél vékonybélpolyp kialakulását is megfigyelték több hónappal a teduglutid-kezelés megkezdése után. Ezért felső gastrointestinalis endoszkópia vagy más képalkotó vizsgálat javasolt a teduglutid-kezelés megkezdése előtt és annak ideje alatt. Ha neoplasiát mutatnak ki, azt el kell távolítani. Malignus daganat esetén a teduglutid-kezelést feltétlenül abba kell hagyni (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Epehólyag és epevezeték

Cholecystitis, cholangitis és cholelithiasis eseteit jelentették klinikai vizsgálatokban. Az epehólyaggal és epevezetékkel kapcsolatos tünetek esetén a Revestive-kezelés folytatásának szükségességét újra kell értékelni.

Hasnyálmirigy-betegségek

Hasnyálmirigyet érintő nemkívánatos eseményeket, pl. krónikus és akut hasnyálmirigy-gyulladást, hasnyálmirigy-vezeték szűkületet, hasnyálmirigy-fertőzést és emelkedett szérum amiláz- és lipázszintet jelentettek klinikai vizsgálatokban. Hasnyálmirigyet érintő nemkívánatos események esetén a Revestive-kezelés folytatásának szükségességét újra kell értékelni.

A vékonybél, az epehólyag és epevezeték, valamint a hasnyálmirigy monitorozása

A rövidbél-szindrómás betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a klinikai kezelési ajánlások szerint. Ez általában kiterjed a vékonybél működésével, az epehólyaggal és epevezetékkel, valamint a hasnyálmiriggyel kapcsolatos jelek és tünetek monitorozására, és szükség esetén további laboratóriumi vizsgálatokra és képalkotó eljárásokra.

Bélelzáródás

Klinikai vizsgálatokban bélelzáródás eseteit jelentették. Bélelzáródás ismételt jelentkezése esetén a Revestive-kezelés folytatásának szükségességét újra kell értékelni.

Folyadék-túlterhelés és elektrolit-egyensúly

A folyadék-túlterhelés és a dehidráció elkerülése érdekében a Revestive-vel kezelt betegek esetén a parenteralis folyadékpótlást óvatosan kell módosítani. Az elektrolit-egyensúlyt és folyadékháztartást a kezelés alatt körültekintően kell monitorozni, különösen a kezdeti terápiás válasz és a Revestive-kezelés abbahagyása idején.

Folyadék-túlterhelés

A klinikai vizsgálatokban folyadék-túlterhelést figyeltek meg. A folyadék-túlterheléssel kapcsolatos nemkívánatos események leggyakrabban a terápia első 4 hetében jelentkeztek, és idővel csökkentek.

A fokozott folyadék-felszívódás miatt a szív- és érrendszeri betegségben pl. szívelégtelenségben szenvedő vagy magas vérnyomásos betegeket folyadék-túlterhelés tekintetében monitorozni kell, főként a terápia indításakor. A betegeknek javasolni kell, hogy hirtelen testtömeg-növekedés, az arc duzzanata, bokaduzzanat és/vagy dyspnoe esetén forduljanak kezelőorvosukhoz. Általánosságban a folyadék-túlterhelés a parenterális táplálási igény megfelelő és időben történő értékelésével megelőzhető. Ezt az értékelést a kezelés első hónapjaiban gyakrabban kell elvégezni.

A klinikai vizsgálatokban pangásos szívelégtelenséget figyeltek meg. A cardiovascularis betegség jelentős romlása esetén a Revestive-kezelés folytatásának szükségességét újra kell értékelni.

Dehidráció

Az SBS-es betegek hajlamosak a dehidrációra, ami akut veseelégtelenséghez vezethet. Revestive-vel kezelt betegeknél a parenteralis folyadékpótlást óvatosan kell csökkenteni, és nem szabad hirtelen leállítani. A parenteralis folyadékpótlás csökkentését követően értékelni kell a beteg folyadékháztartását, és szükség szerint ennek megfelelően kell módosítani a folyadékpótlást.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

A fokozott felszívódás kockázata miatt a betegeket szorosan monitorozni kell, ha egyidejűleg titrálást igénylő vagy szűk terápiás indexű orális készítményeket szednek (lásd 4.5 pont).

Speciális klinikai állapotok

A Revestive-et nem vizsgálták egyidejű, súlyos, klinikailag instabil betegségekből (pl. szív- és érrendszeri, légzőrendszeri, vese, fertőző, endokrin, máj vagy központi idegrendszeri) vagy a megelőző öt évben malignus daganatban szenvedő betegek körében (lásd 4.3 pont). A Revestive rendelésekor óvatosan kell eljárni.

Májkárosodás

Revestive-et nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás adatai nem jelzik a korlátozott alkalmazás szükségességét.

A kezelés abbahagyása

A dehidráció kockázata miatt a Revestive-kezelés abbahagyását körültekintően kell végezni.

Gyermekek és serdülők

Lásd még a felnőttekre vonatkozó általános óvintézkedéseket ebben a pontban.

Colorectalis polypok/neoplasia

A Revestive-kezelés megkezdése előtt minden gyermeknél és serdülőnél el kell végezni a széklet okkult vér vizsgálatát. Kolonoszkópia/szigmoidoszkópia szükséges, ha a székletben ismeretlen eredetű vér jelenléte igazolódik. A későbbiekben gyermekeknél és serdülőknél évente kell elvégezni a széklet okkult vér vizsgálatát, amíg a Revestive-et kapják.

Egy éves kezelés után, majd a Revestive-vel végzett folyamatos kezelés alatt legalább 5 évente, illetve új keletű vagy ismeretlen eredetű gastroinestinalis vérzés esetén minden gyermeknél és serdülőnél javasolt a kolonoszkópia/szigmoidoszkópia elvégzése.

Segédanyagok

A Revestive kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Elővigyázatosság szükséges, amikor a Revestine-t olyan személyeknek adják, akik ismertén túlérzékenyek a tetraciklinre (lásd 4.3 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai farmakokinetikai gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Egy *in vitro* vizsgálat arra utal, hogy a teduglutid nem gátolja a citokróm P450 gyógyszermetabolizáló enzimeket. A teduglutid farmakodinámiás hatása alapján fennáll az egyidejűleg adott gyógyszerek fokozott felszívódásának kockázata (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Revestive terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Revestive alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a teduglutid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Patkánynál a tej átlagos teduglutid-koncentrációja alacsonyabb volt az anyai plazmakoncentráció 3%-ánál 25 mg/ttkg egyszeri, subcutan injekciója után. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Revestive alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a szoptatás során.

Termékenység

A teduglutid humán fertilitásra gyakorolt hatásai tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatokból származó adatok nem igazoltak semmilyen fertilitás-csökkenést.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revestive kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor klinikai vizsgálatokban ájulás eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Az ilyen események befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások 2 placebokontrollos klinikai vizsgálatból származnak, amelyekben 109 rövidbél-szindrómás beteg legfeljebb 24 hétig kapott napi 0,05 mg/ttkg-os és napi 0,10 mg/ttkg-os teduglutid dózist. A teduglutidot kapó betegek kb. 52%-a tapasztalt mellékhatásokat (a placebót kapó betegek 36%-ával szemben). A leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasi fájdalom és feszülés (45%), légúti fertőzések (28%) (beleértve a nasopharyngitist, influenzát, felső légúti fertőzést és alsó légúti fertőzést is), hányinger (26%), reakciók az injekció beadásának helyén (26%), fejfájás (16%) és hányás (14%) volt. A kezelt, sztomás betegek körülbelül 38%-a tapasztalt a sztomával összefüggő gastrointestinalis szövödményeket. Ezen reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt.

Egy hosszú távú, nyílt, kiterjesztett vizsgálatban nem azonosítottak új biztonságossági szignálokat a legfeljebb 30 hónapig 0,05 mg/ttkg/nap teduglutid dózist kapó betegeknél.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások MedDRA szervrendszer és gyakoriság szerint vannak az alábbiakban felsorolva. A gyakoriságok definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A forgalomba hoztalt követően észlelt valamennyi mellékhatás *dőlt betűkkel* szerepel.

Gyakoriság	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Szervrendszeri kategória				
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	légúti fertőzés*	<i>influenzaszerű betegség</i>		
Immunrendszeri betegségek és tünetek				<i>túlérzékenység</i>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		csökkent étvágy folyadék-túlterhelés		
Pszichiátriai kórképek		szorongás insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		pangásos szívelégtelenség		
Érbetegségek és tünetek			syncope	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		köhögés dyspnoe		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi distensio hasi fájdalom hányinger hányás	colorectalis polyp colon-stenosis flatulencia bélelzáródás pancreas-vezeték stenosisa pancreatitis [†] vékonybél-stenosis	<i>vékonybélpolyp[‡]</i>	<i>ventricularis polyp</i>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		cholecystitis akut cholecystitis		

Gyakoriság	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Szervrendszeri kategória				
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	reakció az injekció beadási helyén [§]	perifériás ödéma		<i>foliadékretentio</i>
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	gastrointestinalis sztóma szövődménye			
* A következő kifejezéseket tartalmazza: nasopharyngitis, influenza, felső légúti fertőzés és alsó légúti fertőzés. † A következő kifejezéseket tartalmazza: pancreatitis, <i>akut pancreatitis</i> és krónikus pancreatitis. ‡ A vékonybél következő szakaszaiban alakult ki: duodenum, jejunum és ileum. § A következő kifejezéseket tartalmazza: haematoma az injekció beadási helyén, erythema az injekció beadási helyén, fájdalom az injekció beadási helyén, duzzanat az injekció beadási helyén és vérzés az injekció beadási helyén.				

A kiválasztott mellékhatások leírása

Immunogenitás

A peptideket tartalmazó gyógyszerek várható immunogenitási tulajdonságaival összhangban a Revestive beadása antitestek képződését indukálhatja. Rövidbél-szindrómás betegekkel végzett két vizsgálatból (egy 6 hónapos, randomizált placebokontrollos vizsgálat, amelyet egy 24 hónapos nyílt elrendezésű vizsgálat követett) származó integrált adatok alapján azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik 0,05 mg/ttkg teduglutidot kaptak naponta egyszer subcutan, az anti-teduglutid antitestképződés 3% (2/60) volt a 3. hónapban, 17% (13/77) a 6. hónapban, 24% (16/67) a 12. hónapban, 33% (11/33) a 24. hónapban és 48% (14/29) a 30. hónapban. III. fázisú vizsgálatokban, melyeket olyan rövidbél-szindrómás betegekkel végeztek, akik legalább 2 éven át kaptak teduglutidot, a betegek 28%-ánál képződtek (a gyártási folyamat során a gazdasejtől visszamaradt) *E. coli* fehérje elleni antitestek. Az antitestképződés nem járt együtt klinikailag jelentős biztonságossági megfigyelésekkel, csökkent hatásossággal vagy megváltozott Revestive farmakokinetikával.

Reakció az injekció beadásának helyén

A teduglutiddal kezelt rövidbél-szindrómás betegek 26%-ánál, míg a placebokaron a betegek 5%-ánál jelentkezett reakció az injekció beadásának helyén. A reakciók között szerepelt az injekció beadási helyén jelentkező haematoma, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír, az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom, az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat és az injekció beadásának helyén jelentkező vérzés (lásd még 5.3 pont). A reakciók többsége közepes súlyosságú volt, és egyik sem vezetett a gyógyszer alkalmazásának abbahagyásához.

C-reaktív protein

A C-reaktív protein mérsékelte, 25 mg/l-es emelkedését figyelték meg a teduglutid-kezelés első hét napján, amely folyamatosan csökkent a folytatódó napi injekciókkal. 24 hetes teduglutid-kezelés után a betegek összességében kismértékű, átlagosan kb. 1,5 mg/l-es C-reaktív protein-emelkedést mutattak. Ezek a változások nem társultak egyéb laboratóriumi paraméter eltéréssel vagy klinikai tünettel. A C-reaktív protein átlagos növekedése nem volt klinikailag jelentős mértékű a kiinduláshoz képest a hosszú távú, legfeljebb 30 hónapig tartó teduglutid-kezelés után.

Gyermekek és serdülők

Két befejezett klinikai vizsgálatba 87 gyermeket és serdülőt (1 éves kortól 17 éves korig) vontak be, és kezeltek teduglutiddal legfeljebb 6 hónapon át. Egy vizsgálati alany sem szakította meg a vizsgálatokat nemkívánatos esemény miatt. A teduglutid biztonságossági profilja (a mellékhatások

típusát és gyakoriságát, valamint az immunogenitást is beleértve) gyermekeknél és serdülőknél (1-17 éveseknél) összességében hasonló volt a felnőttekéhez.

Három, gyermekek (4 – < 12 hónapos korrigált életkorú) bevonásával végzett, befejezett klinikai vizsgálatban a jelentett biztonságossági profil összhangban volt a korábbi, gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatokban tapasztalt biztonságossági profillal, és új biztonságossági aggály nem merült fel.

Korlátozott hosszú távú biztonságossági adatok állnak rendelkezésre gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan. 4 hónaposnál fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai fejlesztés során vizsgált legmagasabb teduglutid dózis 86 mg/nap volt 8 napig adva. Váratlan szisztémás mellékhatásokat nem észleltek (lásd 4.8 pont).

Túladagolás esetén az egészségügyi személyzetnek körültekintően monitoroznia kell a beteget.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: a tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX08

Hatásmechanizmus

A természetesen előforduló glukagonszerű peptid-2 (GLP-2) a bél L-sejtjei által szekretált peptid, mely ismerten fokozza az intestinalis és a portális véráramlást, gátolja a gyomorsav-szekréciót és csökkenti a bélmotilitást. A teduglutid a GLP-2 analógja. Számos nem klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy a teduglutid a villus magasság és crypta mélység fokozása révén elsőségi a bél regenerálódását és normális növekedését, és ezzel megőrzi a hám integritását.

Farmakodinámiás hatások

A GLP-2-höz hasonlóan a teduglutid is 33 aminosav hosszúságú, de az N-terminális második helyén az alanin aminosav glicinre van cserélve. A természetesen előforduló GLP-2-höz viszonyítva egyetlen aminosav cseréje a dipeptidil-peptidáz-IV (DPP-IV) enzim általi *in vivo* degradációval szembeni rezisztenciát és hosszabb felezési időt eredményez. A teduglutid fokozza a bél epithelium villus magasságát és crypta mélységét.

Preklinikai vizsgálatokból származó eredmények (lásd 4.4 és 5.3 pont) és az intestinalis mucosára gyakorolt trophicus hatásokkal vázolt hatásmechanizmus alapján úgy tűnik, hogy fennáll a vékonybél és/vagy vastagbél neoplasia serkentésének kockázata. Az elvégzett klinikai vizsgálatok sem kizárni, sem megerősíteni nem tudták ezt az emelkedett kockázatot. A vizsgálatok során számos esetben fordult elő jóindulatú colorectalis polyp, azonban a gyakoriság nem volt fokozott a placebóval kezelt betegekhez képest. A kezelés kezdetekor a polypok kolonoszkópiás eltávolításának igényén túlmenően (lásd 4.4 pont) a betegek jellemzői (pl. életkor és fennálló betegségek, polypok korábbi előfordulása) alapján minden betegnél értékelni kell a fokozott megfigyelés szükségességét.

Klinikai hatásosság

Gyermekek és serdülők

4 – < 12 hónapos gyermekek

A bemutatott hatásossági adatok 1 kontrollos és 1 nem kontrollos, 28 hetes fő vizsgálatból, valamint 2, legfeljebb 9 ciklus (ciklusonként 24 hét) teduglutid-kezelést tartalmazó kiterjesztett vizsgálatból származnak. A vizsgálatokban 4 és < 12 hónapos korrigált életkorú csecsemők vettek részt: 10 csecsemő (2 csecsemő 4 és < 6 hónapos kor között, 8 csecsemő 6 és < 12 hónapos kor között) a kontrollos vizsgálatban (5 a teduglutid-kezelést kapó karon és 5 a szokásos kezelésben részesülő karon), 2 csecsemő a nem kontrollos vizsgálatban (mindkettő kezelt). A kontrollos fő vizsgálatból a 10 csecsemő közül 6 fejezte be a vizsgálatot és folytatta a kiterjesztett vizsgálattal (5 kezelt és 1 nem kezelt). A nem kontrollos fő vizsgálatból 2 csecsemő fejezte be a vizsgálatot és folytatta a második kiterjesztett vizsgálattal (mindkettő kezelt). Az ezekben a vizsgálatokban részt vevő csecsemőket napi 0,05 mg/ttkg teduglutiddal kezelték. A fő és a kiterjesztett vizsgálatok korlátozott mintamérete ellenére a parenterális támogatás iránti igény klinikailag jelentős numerikus csökkenését figyelték meg.

A kontrollos fő vizsgálat

Teljes elhagyás

A fő, illetve a kiterjesztett vizsgálat alatt egyetlen alany sem érte el az enterális autonómiát, azaz a parenterális támogatás teljes elhagyását.

A parenterális táplálás térfogatának csökkenése

A kontrollos fő vizsgálatban, a vizsgálati alanyok naplóadatai alapján 3 (60,0%) teduglutid-kezelést kapó karra besorolt alany és 1 (20,0%) szokásos kezelésben részesülő karra besorolt alany tapasztalt legalább 20%-os csökkenést a parenterális támogatás térfogatában a kezelés végére a vizsgálat kezdetéhez képest (a szokásos kezelésben részesülő karon 2 alany esetében hiányoztak az adatok). A teduglutid-kezelést kapó kar alanyainál a parenterális támogatás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett átlagos változás napi $-21,5 (\pm 28,91)$ ml/ttkg ($-24,8\%$) volt. A szokásos kezelésben részesülő kar alanyainál a parenterális támogatás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett átlagos változás napi $-9,5 (\pm 7,50)$ ml/ttkg ($-16,8\%$) volt.

A parenterális táplálással bevitt kalória csökkenése

A kontrollos fő vizsgálatban, a vizsgálati alanyok naplóadatai alapján a vizsgálat kezdetéhez képest a parenterális támogatással bevitt kalóriamennyiségben a kezelés végére bekövetkezett átlagos százalékos változás $-27,0\% (\pm 29,47)$ volt a teduglutid-kezelést kapó kar alanyainál és $-13,7\% (\pm 21,87)$ volt a szokásos kezelésben részesülő kar alanyainál.

Az infúzió idejének csökkenése

A kontrollos fő vizsgálatban, a teduglutid-kezelést kapó kar alanyainál a parenterális támogatás naplózott infúziós idejében a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett változás $-3,1 (\pm 3,31)$ óra/nap ($-28,9\%$) és $-1,9 (\pm 2,01)$ nap/hét ($-28,5\%$) volt. A szokásos kezelésben részesülő kar alanyainál a parenterális támogatás naplózott infúziós idejében a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett változás $-0,3 (\pm 0,63)$ óra/nap ($-1,9\%$) volt, és nem volt változás a parenterális támogatás infúziós idejének heti napjaiban.

A nem kontrollos fő vizsgálat

Teljes elhagyás

Egyetlen csecsemő sem érte el a teljes elhagyást.

A parenterális táplálás térfogatának csökkenése

A vizsgálatba bevont és a vizsgálatot befejező 2 csecsemő közül 1 csecsemőnél a parenterális támogatás térfogatának $\geq 20\%$ -os csökkenését figyelték meg a teduglutid-kezelés során. A parenterális támogatás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest a kezelés végére bekövetkezett változás napi $-26,2 \pm 13,61$ ml/ttkg ($-26,7\%$) volt.

A parenterális táplálással bevitt kalória csökkenése

A csecsemőknél a vizsgálat kezdetéhez képest a parenterális támogatással bevitt kalóriamennyiségben a kezelés végére bekövetkezett átlagos változás $-13,8 (\pm 3,17)$ kcal/ttkg/nap ($-25,7\%$) volt.

Az infúzió idejének csökkenése

A vizsgálat során a 2 csecsemőnél nem történt változás a parenterális támogatás alkalmazásának napi átlagos időtartamában.

1 év és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekek és serdülők

A bemutatott hatásossági adatok 2 kontrollós, legfeljebb 24 hétig tartó gyermekek és serdülők bevonásával végzett klinikai vizsgálatból származnak. A vizsgálatokba 101 beteget vontak be a következő korcsoportokban: 5, 1–2 éves kor közötti beteg, 56, 2-től 6 évesnél fiatalabb beteg, 32, 6-tól 12 évesnél fiatalabb beteg, 7, 12-től 17 évesnél fiatalabb beteg és 1, 17-től 18 évesnél fiatalabb beteg. A korlátozott mintaméret ellenére, amely nem tett lehetővé jelentős statisztikai összehasonlításokat, parenterális támogatási igény klinikailag jelentős numerikus csökkenése volt megfigyelhető az összes korcsoportban.

A teduglutidot egy 12 hetes, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során tanulmányozták 42, 1–14 éves, rövidbél-szindrómában szenvedő gyermek és serdülő vizsgálati alany bevonásával, akik parenterális táplálásra szorultak. A vizsgálat célkitűzései közé tartozott a teduglutid biztonságosságának, tolerálhatóságának, valamint hatásosságának értékelése a szokásos ellátáshoz képest. A teduglutid háromféle (3) dózisát, a napi 0,0125 mg/ttkg-os ($n = 8$), napi 0,025 mg/ttkg-os ($n = 14$) és napi 0,05 mg/ttkg-os ($n = 15$) dózisát vizsgálták 12 héten át. Öt (5) vizsgálati alanyt vontak be a szokásos ellátásban részesülő kohorszba.

Teljes elhagyás

Három, a teduglutid ajánlott dózisát alkalmazó vizsgálati alanyánál (3/15, 20%) sikerült elhagyni a parenterális táplálást a 12. hétre. Közülük 2 betegnél 4 hetes kimosási időszakot követően újra kellett kezdeni a szupportív parenterális táplálást.

A parenterális táplálás térfogatának csökkenése

Az orvos által rendelt táplálás adatai alapján a beválasztás szerinti (ITT) populációban a 12. héten $-2,57 (\pm 3,56)$ l/hét volt a parenterális táplálás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos változás, ami $-39,11\%$ -os ($\pm 40,79$) átlagos csökkenésnek felel meg, szemben a szokásos ellátásban részesülő kohorszban tapasztalt $0,43 (\pm 0,75)$ l/héttel, ami $7,38\%$ -os ($\pm 12,76$) növekedésnek felel meg. A 16. héten (a kezelés vége után 4 héttel) a parenterális táplálás térfogatában bekövetkezett csökkenés továbbra is egyértelmű, de a 12. héten megfigyeltnél kisebb mértékű volt a teduglutid további alkalmazása mellett ($-31,80\%$ -os [$\pm 39,26$] átlagos csökkenés, szemben a szokásos ellátásban részesülő kohorszban megfigyelt $3,92\%$ -os [$\pm 16,62$] növekedéssel).

A parenterális táplálással bevitt kalória csökkenése

Az orvos által rendelt táplálás adatai alapján az ITT populációban a 12. héten $-35,11\%$ ($\pm 53,04$) volt a parenterális táplálással elfogyasztott kalóriamennyiségben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos változás. Ugyanez a változás a szokásos kezelésben részesülő kohorszban $4,31\%$ ($\pm 5,36$) volt. A 16. héten folytatódott a parenterális táplálással elfogyasztott kalóriamennyiség csökkenése a vizsgálat kezdetéhez képest, az átlagos százalékos változás $-39,15\%$ ($\pm 39,08$) volt a szokásos kezelésben részesülő kohorszban tapasztalt $-0,87\%$ -os ($\pm 9,25$) változáshoz képest.

Az enterális táplálás volumenének és az enterális kalóriabevitelnek a növekedése

A felírási adatok alapján az ITT populációban a 12. héten 25,82% ($\pm 41,59$) volt az enterális táplálás volumenében a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos százalékos változás, szemben a szokásos ellátásban részesülő kohorsz 53,65%-os ($\pm 57,01$) értékével. Az enterális kalóriabevitelben bekövetkezett, megfelelő növekedés 58,80% ($\pm 64,20$) volt, szemben a szokásos ellátásban részesülő kohorsz 57,02%-os ($\pm 55,25$) értékével.

Az infúzió idejének csökkenése

Az orvos által rendelt táplálás adatai alapján az ITT populációban a 12. héten a parenterális táplálástól mentes napok száma heti $-1,36$ ($\pm 2,37$) nap volt, ami $-24,49\%$ ($\pm 42,46$) nap/hét csökkenésnek felel meg. A szokásos ellátásban részesülő kohorszban nem volt változás a vizsgálat kezdetéhez képest. Az ajánlott teduglutid dózis mellett négy vizsgálati alanyból (26,7%) sikerült legalább háromnapos csökkenést elérni azoknak a napoknak a számában, amikor parenterális táplálásra szorultak.

A vizsgálati alanyok naplóadatai alapján a 12. héten a vizsgálat kezdetéhez képest a napi óraszámában átlagosan 35,55%-os ($\pm 35,23$) csökkenést tapasztaltak a vizsgálati alanyoknál, ami a parenterális táplálás alkalmazásának napi óraszámában bekövetkezett napi $-4,18$ ($\pm 4,08$) órás csökkenésnek felel meg, míg a szokásos ellátásban részesülő kohorszban ugyanezen időpontban minimális változást mutattak a vizsgálati alanyok ebben a paraméterben.

Végeztek egy további 24 hetes, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatot 59, 1–17 éves, parenterális támogatásra szoruló gyermek és serdülő vizsgálati alany bevonásával. A vizsgálat célja a teduglutid biztonságosságának/tolerálhatóságának, farmakokinetikájának és hatásosságának értékelése volt. A teduglutid két dózist vizsgálták: napi 0,025 mg/ttkg ($n = 24$) és napi 0,05 mg/ttkg ($n = 26$). 9 vizsgálati alanyt vontak be a szokásos kezelésben részesülő karra. A randomizáció során életkor szerinti rétegzést alkalmaztak a dóziscsoportokban. Az alábbi eredmények a kezelésbe bevont (intent-to-treat, ITT) populációban a napi 0,05 mg/ttkg-os ajánlott dózis alkalmazása mellett kapott adatokat tükrözik.

Teljes elhagyás

A 0,05 mg/ttkg-os csoportban három (3) gyermek vizsgálati alany érte el az enterális autonómiát, mint kiegészítő végpontot a 24. hétre.

A parenterális táplálás térfogatának csökkenése

A vizsgálati alanyok naplóadatai alapján 18 (69,2%) vizsgálati alanyból sikerült elérni az elsődleges végpontot, vagyis a kezelés végére a parenterális táplálás/iv. térfogat $\geq 20\%$ -os csökkenését a vizsgálat kezdetéhez képest, míg a szokásos kezelésben részesülő karon 1 (11,1%) vizsgálati alanyból sikerült elérni ezt a végpontot.

A parenterális táplálás térfogatában a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos változás a vizsgálati alanyok naplóadatai alapján napi $-23,30$ ($\pm 17,50$) ml/ttkg volt, ami $-41,57\%$ -nak ($\pm 28,90$) felel meg. A szokásos kezelésben részesülő karon napi $-6,03$ ($\pm 4,5$) ml/ttkg volt az átlagos változás (ami $-10,21\%$ -nak [$\pm 13,59$] felel meg).

Az infúzió idejének csökkenése

A napi 0,05 mg/ttkg-os dózisban részesülő karon napi $-3,03$ ($\pm 3,84$) órás csökkenés következett be az infúzió idejében a 24. hétre, ami $-26,09\%$ ($\pm 36,14$) százalékos változásnak felel meg. A szokásos kezelésben részesülő kohorszban a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett változás napi $-0,21$ ($\pm 0,69$) óra ($-1,75\%$ [$\pm 5,89$]) volt.

A parenterális táplálás egy hét alatti napjainak számában a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos csökkenés a vizsgálati alanyok naplóadatai alapján heti $-1,34$ ($\pm 2,24$) nap volt, ami $-21,33\%$ ($\pm 34,09$) százalékos csökkenésnek felel meg. A szokásos kezelésben részesülő karon az egy hét alatti parenterális táplálás/iv. infúziós napok számában nem volt csökkenés.

A teduglutidot 17, rövidbél-szindrómás betegnél vizsgálták. Egy 21 napos, nyílt, többcentrumú, dóziskereső vizsgálatban a betegeket 5 kezelési csoportba osztották, napi egyszeri 0,03, 0,10, illetve 0,15 mg/ttkg vagy napi kétszeri 0,05, illetve 0,075 mg/ttkg teduglutidot alkalmazva. A kezelés kb. 750-1000 ml/napos, fokozott bélnedvfelszívódást eredményezett a makroelemek és elektrolitok felszívódásának javulásával, a sztómán át és a széklettel ürülő folyadék csökkenésével, a makroelemek csökkent kiválasztódásával, és a bélhám kulcsfontosságú szerkezeti és működési adaptációjának fokozódásával. A szerkezeti adaptációk átmeneti jellegűek voltak és a kezelés megszüntetését követő három héten belül visszatértek az eredeti szintre.

Parenterális táplálást igénylő, rövidbél-szindrómás betegek körében végzett pivotális, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban 43 beteget randomizáltak napi 0,05 mg/ttkg-os teduglutid dózissal, és 43 beteget placebóra, legfeljebb 24 hétig.

A teduglutiddal kezelt betegek közül a 20. és 24. héten 20-100%-os parenterális táplálás csökkenést elérők aránya statisztikailag szignifikánsan különbözött a placebótól (27/43 egyén, 62,8% vs. 13/43 egyén, 30,2%, $p = 0,002$). A 24. héten a teduglutid-kezelés 4,4 l/hetes parenterális táplálási igény csökkenést (a kezelés előtti 12,9 l-es értékről kiindulva) eredményezett szemben a placebo 2,3 l/hetes értékével (a kezelés előtti 13,2 l-es értékről kiindulva). Huszonegy (21), teduglutiddal kezelt beteg (48,8%) versus 9 placebót kapó beteg (20,9%) ért el legalább egy napos csökkenést a parenterális táplálás alkalmazásában ($p = 0,008$).

A placebokontrollos vizsgálatot befejező betegek kilencvenhét százaléka (97%) (a teduglutiddal kezelt 39 betegből 37) lépett be a hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba, ahol minden beteg napi 0,05 mg/ttkg teduglutidot kapott, legfeljebb még további 2 évig. Összesen 88 beteg vett részt ebben a kiterjesztett vizsgálatban, 39-et placebóval kezeltek, míg 12-t beválasztottak, de nem randomizáltak a korábbi vizsgálatban. A 88 betegből 65 fejezte be a kiterjesztett vizsgálatot. Az összes, teduglutidot kapó csoportban a parenterális táplálás mennyiségének csökkenése, a heti parenterális táplálás nélküli napok számának növekedése és a parenterális támogatás elhagyhatósága tekintetében továbbra is igazolódott a jobb, legalább 2,5 évig tartó kezelésre adott válasz.

A pivotális vizsgálatból a kiterjesztett vizsgálatba belépett 43 teduglutiddal kezelt betegből 30 fejezte be az összesen 30 hónapig tartó kezelést. Ezek közül 28 beteg (93%) ért el 20%-os vagy nagyobb parenterális támogatásbeli csökkenést. A kiterjesztett vizsgálatot befejező, a pivotális vizsgálatban reagáló 22 betegből 21 (96%) tartós választ adott a teduglutidra a további 2 éves, folyamatos kezelés után is.

A parenterális táplálás átlagos csökkenése ($n = 30$) 7,55 l/hét volt (65,6%-os csökkenés a vizsgálat megkezdéséhez képest). Tíz (10) beteget választottak le a parenterális támogatásról a 30 hónapos teduglutid-kezelés közben. A betegek még akkor is kapták a teduglutid-kezelést, amikor többé már nem volt szükség parenterális táplálásra. Ennek a 10 betegnek 1,2-15,5 évig volt szüksége szupportív parenterális táplálásra, és a teduglutid-kezelést megelőzően 3,5 l/hét és 13,4 l/hét közötti szupportív parenterális táplálást igényeltek. A vizsgálat végén a 30, vizsgálatot befejező beteg közül 21 (70%) ért el heti 1 napos parenterális támogatásbeli csökkenést, 18 (60%) 2 napos csökkenést és 18 (60%) 3 napos csökkenést.

A 39, placebót kapó vizsgálati alany közül 29 fejezett be 24 hónapig tartó teduglutid-kezelést. A parenterális táplálás átlagos csökkenése 3,11 l/hét volt (további 28,3% csökkenés). A 29, vizsgálatot befejező beteg közül tizenhat (16, 55,2%) ért el 20%-os vagy nagyobb parenterális táplálásbeli csökkenést. A vizsgálat végén 14 (48,3%) ért el heti 1 napos parenterális táplálásbeli csökkenést, 7 (24,1%) 2 napos csökkenést és 5 (17,2%) 3 napos csökkenést. Két (2) vizsgálati alanyt hagyták el a parenterális támogatást, miközben teduglutidot kaptak.

A pivotális vizsgálatba nem randomizált 12 vizsgálati alanyból 6 fejezte be a 24 hónapig tartó, teduglutid-kezelést. A parenterális táplálás átlagos csökkenése 4,0 l/hét volt (39,4%-os csökkenés a kiinduláshoz képest – azaz a kiterjesztett vizsgálat kezdetéhez képest), és a 6, vizsgálatot befejező

alanyból 4 (66,7%) ért el 20%-os vagy nagyobb csökkenést a parenterális támogatásban. A vizsgálat végén 3 (50%) ért el heti 1 napos parenterális táplálásbeli csökkenést, 2 (33%) 2 napos csökkenést és 2 (33%) 3 napos csökkenést. Egy betegnél hagyták el a parenterális támogatást, miközben teduglutidot kapott.

Egy másik, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos, parenterális táplálásra szoruló rövidbél-szindrómás betegek körében végzett vizsgálatban a betegek legfeljebb 24 hétig kaptak napi 0,05 mg/ttkg-os (n=35) vagy 0,10 mg/ttkg-os (n=32) teduglutid dózist, illetve placebót (n=16).

A vizsgálati eredmények elsődleges hatásossági elemzése nem mutatott statisztikailag jelentős különbséget a napi 0,10 mg/ttkg-os teduglutid-csoport és a placebo között, bár az ajánlott napi 0,05 mg/ttkg-os teduglutid dózisban részesülő, legalább 20%-os parenterális tápláláscsökkenést elérő betegek aránya a 20. és 24. héten statisztikailag különbözött a placebótól (46% versus 6,3%, $p<0,01$). A 24. héten a teduglutid-kezelés a parenterális táplálási igény 2,5 l/hetes csökkenését eredményezte (a kezelés előtti 9,6 l-es értékről kiindulva) szemben a placebo 0,9 l/hetes értékével (a kezelés előtti 10,7 l-es értékről kiindulva).

A teduglutid-kezelés a felszívódást végző hám növekedését indukálta, jelentősen megnövelve a villus magasságát a vékonybélben.

Hatvanöt (65) beteg lépett be egy további, legfeljebb 28 hetes kezelésből álló követéses rövidbél-szindrómás vizsgálatba. A teduglutiddal kezelt betegek a teljes kiterjesztési fázis alatt korábban kijelölt dózisukat kapták, míg a placebót kapó betegeket vagy napi 0,05 vagy 0,10 mg/ttkg-os aktív kezelésre randomizálták.

A kezdeti vizsgálat 20. és 24. hetében legalább 20%-os csökkenést elérő betegek 75%-ánál fennmaradt ez a teduglutidra adott válasz a legfeljebb 1 éves folyamatos kezelést követően.

Az egyéves folyamatos teduglutid-kezelés után a heti parenterális táplálék térfogatának átlagos csökkenése 4,9 l/hét volt (52%-os csökkenés a kiinduláshoz képest).

Két (2), az ajánlott teduglutid dózist kapó betegnél hagyták abba a parenterális táplálást a 24. hétig. További egy betegnél a követéses vizsgálatban állították le a parenterális táplálást.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Revestive vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a rövidbél-szindróma kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A teduglutid gyorsan felszívódott a subcutan injektlás helyéről, a maximális plazmaszintek kb. 3-5 órával a dózis beadása után jelentkeztek minden dózisszintnél. A subcutan teduglutid abszolút biohasznosulása magas (88%). Ismétlődő subcutan adagolást követően teduglutid-akkumulációt nem figyeltek meg.

Eloszlás

Rövidbél-szindrómás betegeknél subcutan alkalmazást követően a teduglutid látszólagos megoszlási térfogata 26 liter.

Biotranszformáció

A teduglutid metabolizmusa nem teljesen ismert. Mivel a teduglutid egy peptid, valószínű, hogy a fehérje-metabolizmus fő mechanizmusát követi.

Elimináció

A teduglutid terminális felezési ideje kb. 2 óra. Intravénás alkalmazást követően a teduglutid plazma clearance-e kb. 127 ml/óra/ttkg volt, amely azonos a glomerulusfiltrációs rátával (GFR). A renális eliminációt egy vesekárosodásban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat is megerősítette. Ismétlődő subcutan adagolást követően teduglutid-akkumulációt nem figyeltek meg.

Dózis linearitás

Legfeljebb 20 mg-os, egyszeri és ismétlődő, subcutan dózisokig a teduglutid abszorpciójának sebessége és mértéke dózisarányos.

Farmakokinetika alcsoportokban

Gyermekek és serdülők

Subcutan alkalmazást követően a populációs farmakokinetikai modellezéssel a teduglutid C_{max} -értéke – mely a hatásossági válasz mértékét meghatározza – hasonlóan bizonyult az egyes korcsoportokban (az életkorral korrigált 4 hónapos és betöltött 18. életév közötti életkorban), a populációtól napi 0,05 mg/ttkg subcutan adott teduglutid alkalmazását követően gyűjtött PK minták alapján. 4 hónap és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél azonban alacsonyabb expozíciót (AUC) és rövidebb felezési időt tapasztaltak, mint felnőtteknél. A teduglutid farmakokinetikai profilja ebben a gyermekgyógyászati populációban a clearance és az eloszlási térfogat alapján értékelve különbözött a felnőtteknél megfigyelt, testtömegre korrigált profiltól. Konkrétan a clearance 4 hónapos kortól a felnőttkor felé haladva az életkorral csökken. Közepesen súlyos, súlyos vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) szenvedő gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Nem

Klinikailag releváns különbségeket nem figyeltek meg a klinikai vizsgálatokban.

Idősek

Egy I. fázisú vizsgálatban nem mutattak ki különbséget a teduglutid farmakokinetikájában 65 évesnél fiatalabb, illetve idősebb egészséges egyéneknél. 75 éves vagy idősebb egyének körében a tapasztalatok korlátozottak.

Májkárosodás

Egy I. fázisú vizsgálatban a májkárosodásnak a teduglutid farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték 20 mg teduglutid subcutan alkalmazását követően. Egyszeri 20 mg-os, subcutan dózisokat követően a teduglutid maximális expozíciója és expozíciójának összesített mértéke kisebb volt (10-15%) közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő egyéneknél, mint a megfelelő egészséges kontrollokban mérhető.

Vesekárosodás

Egy I. fázisú vizsgálatban a vesekárosodásnak a teduglutid farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték 10 mg teduglutid subcutan alkalmazását követően. A teduglutid elsődleges farmakokinetikai paraméterei a végstádiumú vesekárosodásig progrediáló és azt magába foglaló vesekárosodás esetén 2,6-es (AUC_{inf}), illetve 2,1 (C_{max}) szorzóval növekedtek egészséges egyénekhez képest.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szubkrónikus és krónikus toxicitási vizsgálatokban az epehólyag, az epevezeték és a hasnyálmirigy-vezeték hyperplasiáját figyelték meg. Ezen megfigyelések potenciális összefüggésben

voltak a teduglutid várt farmakológiájával, és a krónikus adagolás utáni 8-13 hetes felépülési időszakban változó mértékben reverzibilisek voltak.

Reakciók az injekció beadásának helyén

Preklinikai vizsgálatokban súlyos granulomatosus gyulladásokat észleltek az injekció beadásának helyével összefüggésben.

Karcinogenitás/mutagenitás

A teduglutid negatívnak bizonyult a genotoxicitási vizsgálatok standard sorozatában.

Egy patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban a kezeléssel összefüggő, jóindulatú neoplazmák között szerepeltek az epevezeték epithelium daganatai hímeknél, olyan teduglutid plazmaszinteknél, mint amit betegeknél az ajánlott napi dózis kb. 32-szeresének és 155-szörösének alkalmazásakor kapnak. A jejunális mucosa adenómáit figyelték meg 50-ből 1 és 50-ből 5 hímnél, olyan teduglutid plazmaszinteknél, mint amit betegeknél az ajánlott napi dózis kb. 10-szeresének és 155-szörösének alkalmazásakor kapnak. Továbbá jejunális adenocarcinomát figyelték meg hím patkánynál a legkisebb vizsgált dózist alkalmazva (az állat:humán plazmaexpozíciós sáv kb. 10-szeres).

Reproduktív és fejlődéstoxicitás

A teduglutidot értékelő reproduktív és fejlődéstoxicitási vizsgálatokat patkányokkal és nyulakkal végezték el napi 0, 2, 10 és 50 mg/ttkg-os subcutan dózisokkal. A fertilitást és embrio-foetalis fejlődést értékelő vizsgálatokban a teduglutid nem járt a reproduktív képességekre, az anyai, az *in utero* vagy a fejlődési paraméterekre gyakorolt hatással. Farmakokinetikai adatok igazolták, hogy a teduglutid-expozíció nyúl magzatoknál és szoptatott patkány kölyköknél nagyon alacsony.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

L-hisztidin
mannit
nátrium-foszfát-monohidrát
dinátriumfoszfát-heptahidrát
nátrium-hidroxid (pH-beállításhoz)
sósav (pH-beállításhoz)

Oldószer

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év.

Feloldott készítmény

25 °C-on tárolva, kémiai és fizikai stabilitását 3 órán át igazoltan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból az oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha a feloldás módja kizárja a mikrobiális kontamináció kockázatát.

Amennyiben nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó felelős, és a tárolás ideje 2 °C – 8 °C-on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás szabályozott és ellenőrzött aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por

5 mg teduglutidot tartalmazó 3 ml-es gumidugós (brómbutil) injekciós üveg (üveg).

Oldószer

0,5 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő (üveg) dugattyúval (brómbutil).

1 db port tartalmazó injekciós üvegből és 1 db előretöltött fecskendőből, vagy 28 db port tartalmazó injekciós üvegből és 28 db előretöltött fecskendőből álló kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az egy dózis beadásához szükséges injekciós üvegek száma meghatározásának a beteg egyedi testtömegén és az ajánlott, 0,05 mg/ttkg/nap-os dózison kell alapulnia. Az orvosnak minden egyes kontrollvizsgálat alkalmával meg kell mérnie a beteg testtömegét, meg kell állapítania a következő vizitig beadandó napi dózist, és ennek megfelelően tájékoztatnia kell a beteget.

A testtömegkilogrammonként ajánlott dózis alapján beadandó injekciós térfogatot tartalmazó táblázatok gyermekekre és felnőttekre vonatkozóan egyaránt a 4.2 pontban vannak megadva.

Az előretöltött fecskendőt össze kell szerelni a feloldáshoz szükséges injekciós tűvel.

Majd az injekciós üvegben lévő port az előretöltött fecskendőben lévő oldószer hozzáadásával fel kell oldani.

Az injekciós üveget nem szabad felrázni, de a tenyerek között lehet görgetni és finoman egyszer felfordítani. Ha az injekciós üvegben tiszta, színtelen oldat képződött, az oldatot 0,02 ml-es vagy annál kisebb beosztású 1 ml-es injekciós fecskendőbe (vagy gyermekgyógyászati alkalmazás esetén 0,5 ml-es vagy kisebb injekciós fecskendőbe) (nem része a csomagolásnak) fel kell szívni.

Ha két injekciós üvegre van szükség, a második injekciós üveg esetén az eljárást meg kell ismételni, és a további oldatmennyiséget az első injekciós üveg oldatát tartalmazó injekciós fecskendőbe kell felszívni. A milliliterben előírt dózison felüli mennyiséget ki kell nyomni, és ki kell önteni.

Az oldatot a has egy megtisztított területére vagy ha ez nem lehetséges, a combba (lásd 4.2 pont az alkalmazás módja) kell subcutan beadni, egy subcutan injekcióhoz való vékony tűvel.

A Revestive feloldására és az injekció beadására vonatkozó részletes utasítások megtalálhatók a betegtájékoztatóban.

Ha az oldat zavaros vagy szilárd részecskéket tartalmaz, nem szabad felhasználni.

Kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Minden injekciós tűt és fecskendőt éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe kell tenni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. augusztus 30.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. június 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Nemzetközi Rövidbél-Szindróma Regiszter Beavatkozással nem járó vizsgálat további biztonságossági adatok gyűjtésére, a kockázatkezelési tervben leírt feltételezett és azonosított kockázat felderítésére, a CHMP által jóváhagyott protokoll szerint. Minden második évben jelenteni kell a beavatkozással nem járó vizsgálat időközi adatait.	Négy közbülső jelentést kell majd benyújtani az adatlezárási pontok után 6 hónapon belül (azaz 2016. 4. negyedév, 2018. 4. negyedév, 2020. 4. negyedév és 2022. 4. negyedév).
Végső vizsgálati jelentés	2033. 2. negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revestive 1,25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz
teduglutid
Gyermekeknek és serdülőknek

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

1,25 mg teduglutidot tartalmazó por injekciós üvegenként. Feloldás után egy injekciós üveg 1,25 mg teduglutidot tartalmaz 0,5 ml oldatban, amely 2,5 mg/ml-es koncentrációnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: L-hisztidin, mannit, nátrium-foszfát-monohidrát, dinátrium-foszfát-heptahidrát.
Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

28 darab, por formájában 1,25 mg teduglutidot tartalmazó injekciós üveg
28 darab, 0,5 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
Az oldatot elkészítés után azonnal fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/12/787/003 28 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revestive 1,25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Revestive 5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz
teduglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

5 mg teduglutidot tartalmazó por injekciós üvegenként. Feloldás után egy injekciós üveg 5 mg teduglutidot tartalmaz 0,5 ml oldatban, amely 10 mg/ml-es koncentrációnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por: L-hisztidin, mannit, nátrium-foszfát-monohidrát, dinátriumfoszfát-heptahidrát, nátrium-hidroxid (pH-beállításhoz), sósav (pH-beállításhoz).
Oldószer: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 darab, por formájában 5 mg teduglutidot tartalmazó injekciós üveg
1 darab, 0,5 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő
28 darab, por formájában 5 mg teduglutidot tartalmazó injekciós üveg
28 darab, 0,5 ml oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az oldatot elkészítés után azonnal fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2, D02 HW68

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/12/787/002 1 db injekciós üveg

EU/1/12/787/001 28 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revestive 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Revestive 1,25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz
teduglutid
subcutan alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,25 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Revestive 5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz
teduglutid
subcutan alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

OLDÓSZERES ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Oldószer Revestive-hez

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A feloldáshoz

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Revestive 1,25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz

teduglutid

Gyermekeknek és serdülőknek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei a gyermekéhez hasonlóak.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Revestive és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Revestive alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Revestive-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Revestive-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Revestive és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Revestive hatóanyaga a teduglutid. Segíti a tápanyagok és a folyadék felszívódását a tápcsatorna (bél) megmaradt részéből.

A Revestive rövidbél-szindrómás (4 hónapos vagy annál idősebb) gyermekek és serdülők kezelésére szolgál. A rövidbél-tünetegyüttes egy betegség, ami abból ered, hogy a tápanyagok és a víz nem tudnak felszívódni a bélrendszerből. Gyakori kiváltó oka a vékonybél teljes vagy részleges sebészi eltávolítása.

2. Tudnivalók az Revestive alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Revestive-et:

- ha gyermeke allergiás a teduglutidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a tetraciklin maradványanyagra,
- ha gyermeke rosszindulatú daganatban szenved vagy feltételezhetően rosszindulatú daganata van,

- ha gyermekének gyomor-bélrendszeri rosszindulatú daganata volt az elmúlt öt évben, beleértve a májat, az epehólyagot vagy az epevezeték, illetve a hasnyálmirigyet is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Revestive alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával:

- ha gyermeke súlyos májkárosodásban szenved. A kezelőorvos ezt figyelembe fogja venni a gyógyszer rendelésekor.
- ha gyermeke bizonyos szív- és érrendszert érintő betegségekben szenved, például magas a vérnyomása (hipertónia) vagy gyenge a szíve (szívelégtelenség). Jelei és tünetei között szerepel a hirtelen testtömegnövekedés, az arc duzzanata, duzzadt bokák és/vagy légszomj.
- ha gyermeke más, súlyos, nem megfelelően kezelt betegségben szenved. A kezelőorvos ezt figyelembe fogja venni a gyógyszer rendelésekor.
- ha gyermeke vesekárosodásban szenved. A kezelőorvos kisebb adagot adhat gyermekének a gyógyszerből.

A kezelőorvos a Revestive-kezelés megkezdésekor, valamint a kezelés alatt módosíthatja a gyermekének intravénásan (vénába) adott folyadékok és táplálás mennyiségét.

Orvosi ellenőrző vizsgálatok a Revestive-kezelés előtt és alatt

A gyógyszerrel végzett kezelés megkezdése előtt gyermekénél elvégeznek egy vizsgálatot, hogy megállapítsák, van-e vér a székletében. Gyermekeénél vastagbélükrözt (olyan vizsgálat, amelynek során végignézik a vastagbél és a végbél belsejét, hogy ellenőrizzék, vannak-e jelen polipok [kisebb rendellenes kinövések], és eltávolítsák azokat) is végezni fognak, amennyiben székletében ismeretlen eredetű vér található. Ha a Revestive-kezelés előtt polipot találnak, kezelőorvosa eldönti, hogy gyermekének kell-e alkalmaznia ezt a gyógyszert. A Revestive nem alkalmazható, ha daganatos megbetegedést észlelnek a vastagbélükröztés során. Ha gyermeke folytatja a Revestive-kezelést, a kezelőorvos újabb vastagbélükröztéseket fog végezni. A kezelőorvos ellenőrizni fogja gyermeke folyadék- és ásványianyag-egyensúlyát, mivel ezek zavara folyadék-túlterhelést vagy kiszáradást (dehidrációt) okozhat.

Kezelőorvosa külön figyelmet fog fordítani és ellenőrizni fogja gyermekénél a vékonybél működését, továbbá ellenőrzi az epehólyag és epevezeték, valamint a hasnyálmirigy problémákra utaló jeleket és tüneteket.

Gyermekek és serdülők

4 hónaposnál fiatalabb gyermekek

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél. Ez azért van így, mert ebben a korcsoportban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Revestive alkalmazásával kapcsolatban.

Egyéb gyógyszerek és a Revestive

Feltétlenül tájékoztassa a kezelőorvost vagy gyógyszerészt a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszerekről.

A Revestive befolyásolhatja azt, hogy más gyógyszerek hogyan szívódnak fel a bélből, és ennek következtében azt, hogy mennyire hatásosak. Lehet, hogy a kezelőorvosnak változtatnia kell gyermeke egyéb gyógyszereinek adagján.

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes vagy szoptat, a Revestive alkalmazása nem ajánlott.

Ha gyermeke terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll gyermekénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha ez gyermekénél előfordul, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne kezeljen gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

Fontos információk a Revestive egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Elővigyázatosság szükséges, ha gyermeke túlérzékeny a tetraciklinre (lásd a „**Ne alkalmazza a Revestive-et**” című pontot).

3. Hogyan kell alkalmazni a Revestive-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A készítmény ajánlott adagja

A készítmény gyermeke számára ajánlott napi adagja 0,05 mg testtömegkilogrammonként. Az adag az oldat milliliterében (ml) kerül megadásra.

Kezelőorvosa a gyermeke testtömege alapján fogja kiválasztani a számára megfelelő adagot. A kezelőorvosa megmondja majd Önnek, hogy milyen adagot kell beadni. Ha Ön nem biztos ebben, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Hogyan kell a Revestive-et alkalmazni

A Revestive-et naponta egyszer kell injekcióban a bőr alá (szubkután) beadni. Az injekciót a beteg beadhatja önmagának vagy más, például gyermeke kezelőorvosa, az ő asszisztense vagy gyermeke háziápolója is beadhatja. Ha az injekciót Ön vagy a gondozó adja be, megfelelő oktatást kell kapnia Önnek, illetve a gondozónak a gyermeke kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől. A betegájékoztató végén részletes útmutatást talál az injekció beadásáról.

Minden alkalommal, amikor gyermeke megkapja a Revestive egy adagját, hangsúlyozottan ajánlott a készítmény nevének és a gyártási tétel számának feljegyzése, hogy nyilvántartás álljon rendelkezésre a felhasznált gyártási tételekről.

Ha az előírtnál több Revestive-et alkalmazott

Ha több Revestive-et injekciózott be, mint amennyit gyermeke kezelőorvosa mondott, azonnal forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Revestive-et

Ha elfelejtette beadni a gyógyszert (vagy nem tudja a szokásos időben beadni az injekciót), még ugyanazon a napon adja be, amint tudja. Ugyanazon a napon ne alkalmazzon egy injekciónál többet. Ne fecskendezzen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Revestive alkalmazását

Folytassa a gyógyszer alkalmazását addig, amíg gyermeke kezelőorvosa előírja számára. Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását anélkül, hogy a kezelőorvossal megbeszélte volna, mert a hirtelen abbahagyás megváltoztathatja gyermeke szervezete folyadék egyensúlyát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik gyermekénél:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Pangásos szívelégtelenség. Forduljon gyermeke kezelőorvosához, ha gyermeke fáradtságot, légszomjat tapasztal, illetve, ha a bokái vagy a lábai megdagadnak vagy arca duzzad.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz). Forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy sürgősségi ellátásért, ha gyermeke erős hasi fájdalmat és lázat tapasztal.
- Bélelzáródás (obstrukció). Forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy sürgősségi ellátásért, ha gyermeke erős hasi fájdalmat, hányást és székrekedést tapasztal.
- Csökkent epeelfolyás az epehólyagból és/vagy epehólyag-gyulladás. Forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy sürgősségi ellátásért, ha gyermeke a bőre és a szeme fehérjéjének besárgulását, viszketést, sötét vizeletet és világos székletet vagy a gyomor tájékán a jobb felső oldalon vagy középen hasi fájdalmat tapasztal.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Ájulás. Ha gyermeke szívritmusa és légzése normális, és gyorsan magához tér, beszéljen a kezelőorvossal. Egyéb esetekben a lehető leghamarabb kérjen segítséget.

Egyéb mellékhatások között szerepelnek:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- légúti fertőzés (az arcüregek, a torok, a légutak és a tüdő bármilyen fertőzése),
- fejfájás,
- hasfájás, a has felpuffadása, hányinger, a mesterséges bélnyílás (sztóma) duzzanata, hányás,
- bőrpír, fájdalom vagy duzzanat az injekció beadásának helyén,
- a kezek és/vagy lábak duzzanata.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- influenza vagy influenzaszerű tünetek,
- csökkent étvágy,
- a kezek és/vagy lábak duzzanata,
- alvászavarok, szorongás,
- köhögés, légszomj,
- polipok (kis méretű kóros növedékek) a vastagbélben,
- bélgázok távozása (flatulencia),
- a hasnyálmirigy vezetékének szűkülete vagy elzáródása, ami a hasnyálmirigy gyulladását idézheti elő,
- epehólyag-gyulladás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- polipok (kis méretű kóros növedékek) a vékonybélben.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- allergiás reakció (túlérzékenység),
- folyadék-visszatartás,
- polipok (kis méretű kóros növedékek) a gyomorban.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél észlelt mellékhatások általában hasonlóak a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre.

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Revestive-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, az injekciós üvegen és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Elkészítés után mikrobiológiai szempontól az oldatot azonnal fel kell használni. Az igazolt kémiai és fizikai stabilitás 25 °C-on 24 óra.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat zavaros vagy szilárd részecskéket tartalmaz!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Minden injekciós tűt és fecskendőt éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe kell tenni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Revestive?

- A készítmény hatóanyaga a teduglutid. 1,25 mg teduglutidot tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként. Feloldás után injekciós üvegenként 1,25 mg teduglutidot tartalmaz 0,5 ml oldatban, amely 2,5 mg/ml-es koncentrációnak felel meg.
- Egyéb összetevők az L-hisztidin, mannit, nátrium-foszfát-monohidrát, dinátrium-foszfát-heptahidrát.
- Az oldószer injekcióhoz való vizet tartalmaz.

Milyen a Revestive külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Revestive por és oldószer oldatos injekcióhoz (1,25 mg teduglutid az injekciós üvegben, 0,5 ml oldószer az előretöltött fecskendőben). A kiszerelés 28 darabos.

A por fehér, az oldószer tiszta és színtelen.

A Revestive 28 db, port tartalmazó injekciós üveget és 28 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς 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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

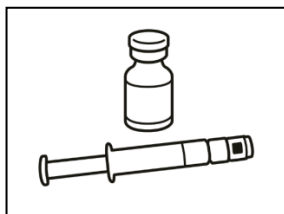
A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Útmutatások a Revestive feloldásához és beadásához

Fontos információk

- A Revestive alkalmazása előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
- A Revestive bőr alá adandó injekció (szubkután injekció).
- Ne injekciózza be a Revestive-et vénába (intravénásan) vagy izomba (intramuszkulárisan).
- A Revestive gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon, az injekciós üvegen és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Revestive-et. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
- Nem fagyasztható!
- Feloldás után mikrobiológiai szempontból az oldatot azonnal fel kell használni. Az igazolt kémiai és fizikai stabilitás 25 °C-on 24 óra.
- Ne alkalmazza a Revestive-et, ha az oldat zavaros vagy szilárd részecskéket tartalmaz!
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.
- Minden injekciós tűt és fecskendőt éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe kell tenni.



A csomagban lévő anyagok:

- 1,25 mg teduglutidot por formájában tartalmazó, 28 db injekciós üveg
- 28 db előretöltött fecskendő oldószerrel

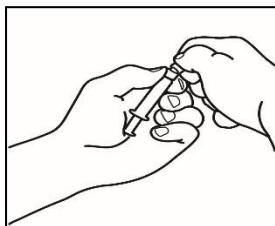
A csomagolásban nem található, de még szükséges anyagok:

- Injekciós tűk a feloldáshoz (22G átmérőjű, 1½" hosszúságú [0,7 × 40 mm]).
- 0,5 vagy 1 ml-es injekciós fecskendők (legfeljebb 0,02 ml-es beosztással). Gyermekeknél 0,5 ml-es (vagy kisebb) injekciós fecskendő alkalmazható.
- Vékony injekciós tűk a bőr alá való beadáshoz (például 26G átmérőjű, 5/8" hosszúságú [0,45 × 16 mm] vagy gyermekek számára szükség szerint kisebb tűk).
- Alkoholos törlőkendők.
- Alkoholos vattacsomók.
- Szűrásbiztos gyűjtőtartály a használt fecskendők és tűk biztonságos eldobására.

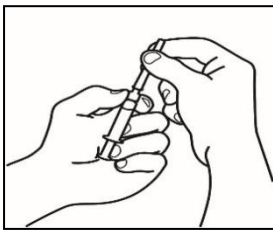
FIGYELMEZTETÉS: Mielőtt belekezd, tisztítsa le a munkafelületet, és a folytatás előtt mossa meg a kezét.

1. Szerelje össze az előretöltött fecskendőt

Ha minden szükséges anyag rendelkezésre áll, össze kell szerelnie az előretöltött fecskendőt. A következő eljárás bemutatja, hogyan kell ezt végrehajtania.



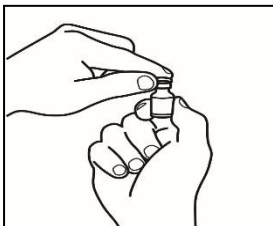
- 1.1 Vegye elő az oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőt, és pattintsa le a fehér műanyag kupak tetejét, ami így alkalmas a feloldáshoz szükséges tű csatlakoztatására.



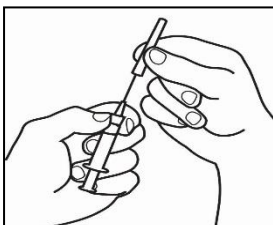
- 1.2 Az óra járásának megfelelő irányba csavarva csatlakoztassa a feloldáshoz szükséges tűt (22G, 1½" [0,7 × 40 mm]) az összeszerelt előretöltött fecskendőre.

2. Oldja fel a port

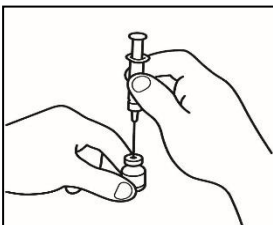
Ön most készen áll arra, hogy a port feloldja az oldószerrel.



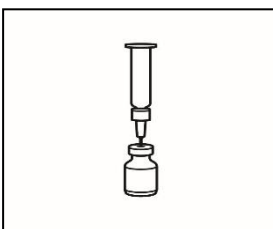
- 2.1 Vegye le a kék lepattintható kupakot a port tartalmazó injekciós üvegről, törölje meg a tetejét alkoholos törlőkendővel, és hagyja megszáradni. Ne érintse meg az injekciós üveg tetejét!



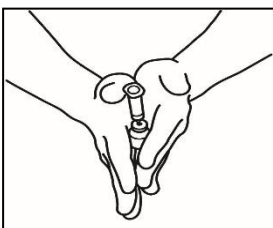
- 2.2 Vegye le a már összeszerelt, oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőn lévő, feloldáshoz szükséges tű védőkupakját, úgy, hogy ne érintse meg a tű hegyét.



- 2.3 A port tartalmazó injekciós üveget tartva, szúrja bele az összeszerelt, előretöltött fecskendőhöz csatlakoztatott, feloldáshoz szükséges tűt a gumidugó közepébe, és finoman nyomja le teljesen a dugattyút, hogy az oldószert az injekciós üvegbe fecskendezze.

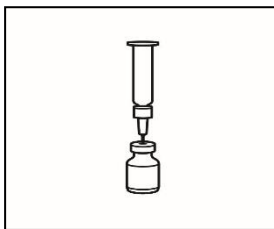


- 2.4 A feloldáshoz szükséges tűt és az üres fecskendőt hagyja az injekciós üvegben. Tegye le az injekciós üveget kb. 30 másodpercre.



- 2.5 Finoman görgesse az injekciós üveget a tenyerei között kb. 15 másodpercig, majd egy alkalommal óvatosan fordítsa le és fel az injekciós üveget, miközben a feloldáshoz használt tű és az üres fecskendő még mindig az injekciós üvegben van.

FIGYELMEZTETÉS: Ne rázza az injekciós üveget! Az injekciós üveg felrázása habzást okozhat, ami megnehezíti az oldat kiszívását az injekciós üvegből.



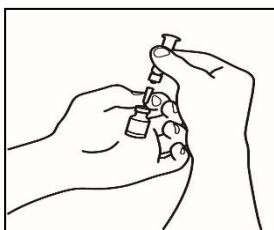
2.6 Hagyja állni az injekciós üveget kb. két percig.

2.7 Ellenőrizze, hogy az injekciós üvegben maradt-e feloldatlan por. Ha maradt benne por, ismételje meg a 2.5 és 2.6 lépést. Ne rázza fel az injekciós üveget! Ha még mindig maradt valamennyi feloldatlan por, dobja el az injekciós üveget, és kezdje el újra a feloldást egy új injekciós üveggel.

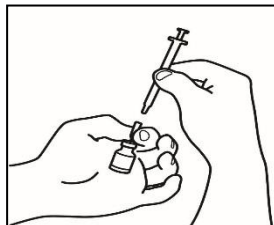
FIGYELMEZTETÉS: A végső oldatnak tisztának kell lennie. Ha az oldat zavaros vagy szilárd szemcséket tartalmaz, ne adja be!

FIGYELMEZTETÉS: Amint elkészült az oldat, azt azonnal fel kell használni. 25 °C alatt kell tartani, és a maximális tárolási idő huszonnégy óra.

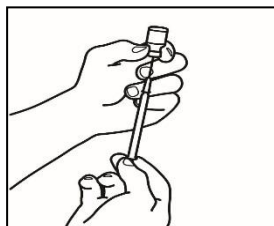
3. Készítse elő az injekciós fecskendőt



3.1 Húzza le a feloldáshoz használt fecskendőt az injekciós üvegben lévő tőről, és dobja ki.

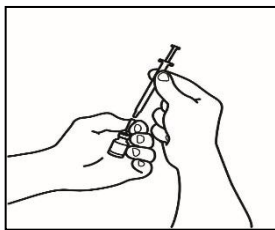


3.2 Fogja meg az injekciós fecskendőt, és csatlakoztassa a feloldáshoz használt tűhöz, amely még mindig az injekciós üvegben van.

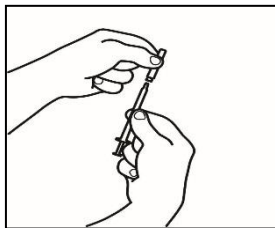


3.3 Fordítsa fel az injekciós üveget, húzza vissza a feloldáshoz használt tűt úgy, hogy a hegye közel legyen a dugóhoz, és a dugattyú finom visszahúzásával engedje, hogy a teljes gyógyszer mennyiség átjusson a fecskendőbe.

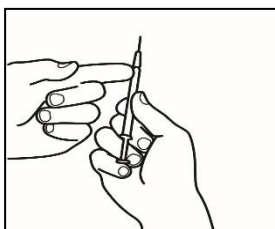
FIGYELMEZTETÉS: Ha gyermeke kezelőorvosa azt mondta, hogy Önnek 2 injekciós üvegnyi gyógyszerre van szüksége, készítsen elő egy második, oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőt úgy, ahogy az 1. és 2. fő pontokban be lett mutatva. A 3. fő lépés megismétlésével szívja fel az oldatot a második injekciós üvegből ugyanabba az injekciós fecskendőbe.



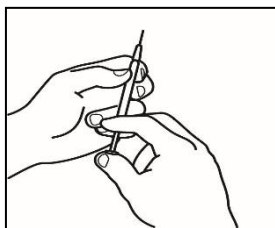
- 3.4 A feloldáshoz használt tűt az injekciós üvegben hagyva húzza le az injekciós fecskendőt a tűről. Az injekciós üveget és a feloldáshoz használt tűt dobja ki az éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe.



- 3.5 Fogja meg az injekciós tűt, de ne vegye le róla a műanyag kupakot. Csatlakoztassa a tűt a gyógyszeret tartalmazó injekciós fecskendőhöz.

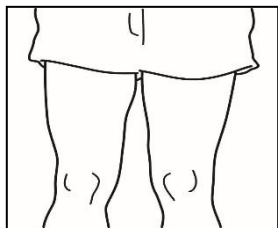
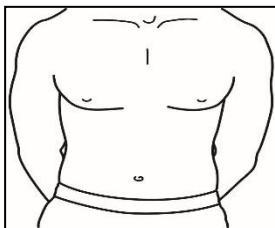


- 3.6 Vizsgálja meg, hogy vannak-e benne légbuborékok. Ha vannak benne légbuborékok, finoman ütögesse meg a fecskendőt, amíg a buborékok felszállnak. Ezután nyomja be finoman a dugattyút, hogy a levegőt eltávolítsa.



- 3.7 Gyermeke kezelőorvosa kiszámította a gyermeke milliliterben mért adagját. A kupakot továbbra is a tűn hagyva, nyomja ki a felesleges térfogatot a fecskendőből, hogy a megfelelő adagot kapja.

4. Injekciózza be az oldatot

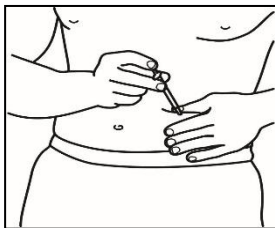


- 4.1 Keressen a gyermeke hasán, illetve ha a hasa fáj, vagy bekeményedett, akkor a combján egy olyan területet, ahová könnyen be tudja adni az injekciót (lásd az ábrát).

FIGYELMEZTETÉS: Ne használja minden nap, minden injekció beadásakor ugyanazt a területet – váltogassa a helyeket (válassza gyermeke hasa alsó vagy felső részét, illetve jobb vagy bal oldalát), hogy a kellemetlen érzést elkerülje. Kerülje a gyulladt, duzzadt, heges területet, májfoltot, anyajegyet vagy egyéb sérülést.



- 4.2 Gyermeke bőrén az injekciózásra kiválasztott területet körkörös, kifelé haladó mozdulatokkal törölje le alkoholos vattacsomóval. Hagyja a területet a levegőn megszáradni.



- 4.3 Az előkészített injekciós fecskendő tűjéről vegye le a műanyag kupakot. Egyik kezével finoman fogja meg az injekciózás helyén a megtisztított bőrt. Másik kézzel fogja a fecskendőt úgy, mintha egy ceruzát fogna. Hajlítsa hátra a csuklóját, és szúrja be a tűt 45°-os szögben.

- 4.4 A dugattyút egy kicsit húzza vissza. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és cserélje ki az injekciós fecskendőn lévő tűt egy ugyanolyan méretű tiszta tűre. A már a fecskendőben lévő gyógyszert még mindig használhatja. Próbálja meg az injekció beadását a megtisztított bőrfelületen belül egy másik helyen.
- 4.5 Fecskendezze be a gyógyszert lassan, a dugattyút egyenletesen nyomva, amíg az összes gyógyszert beadta, és a fecskendő üres.
- 4.6 A tűt egyenesen húzza ki a bőrből, és dobja ki a fecskendővel együtt az éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe. Kis mennyiségű vérzés jelentkezhet. Ha szükséges, finoman nyomjon az injekció beadásának helyére egy alkoholos törlőkendőt vagy 2 cm × 2 cm-es gézlapot, amíg a vérzés el nem áll.
- 4.7 Minden tűt és fecskendőt helyezzen szűrőbiztos gyűjtőtartályba vagy keményfalú tartályba (pl. tisztítószerez, műanyag flakonba kupakkal). A tartálynak szűrőbiztosnak kell lennie (tető és oldalak). Ha gyermekének szüksége van szűrőbiztos gyűjtőtartályra, forduljon kezelőorvosához.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Revestive 5 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz

teduglutid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Revestive és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Revestive alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Revestive-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Revestive-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Revestive és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Revestive hatóanyaga a teduglutid. Segíti a tápanyagok és a folyadék felszívódását a tápcsatorna (bél) megmaradt részéből.

A Revestive rövidbél-szindrómás felnőttek, valamint (4 hónapos vagy annál idősebb) gyermekek és serdülők kezelésére szolgál. A rövidbél-tünetegyüttes egy betegség, ami abból ered, hogy a tápanyagok és a víz nem tudnak felszívódni a bélrendszerből. Gyakori kiváltó oka a vékonybél teljes vagy részleges sebészi eltávolítása.

2. Tudnivalók az Revestive alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Revestive-et:

- ha allergiás a teduglutidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy a tetraciklin maradványanyagra,
- ha rosszindulatú daganatban szenved vagy feltételezhetően rosszindulatú daganata van,
- ha gyomor-bélrendszeri rosszindulatú daganata volt az elmúlt öt évben, beleértve a májat, az epehólyagot vagy az epevezetékét, illetve a hasnyálmirigyet is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Revestive alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha súlyos májkárosodásban szenved. Kezelőorvosa ezt figyelembe fogja venni a gyógyszer rendelésekor.
- ha bizonyos szív- és érrendszert érintő betegségekben szenved, például magas a vérnyomása (hipertónia) vagy gyenge a szíve (szívelégtelenség). Jelei és tünetei között szerepel a hirtelen testtömegnövekedés, az arc duzzanata, duzzadt bokák és/vagy légszomj.
- ha más, súlyos, nem megfelelően kezelt betegségben szenved. Kezelőorvosa ezt figyelembe fogja venni a gyógyszer rendelésekor.
- ha vesekárosodásban szenved. Kezelőorvosa kisebb adagot adhat Önnek a gyógyszerből.

Kezelőorvosa a Revestive-kezelés megkezdésekor, valamint a kezelés alatt módosíthatja az Önnek intravénásan (vénába) adott folyadékok és táplálás mennyiségét.

Orvosi ellenőrző vizsgálatok a Revestive-kezelés előtt és alatt

Kezelőorvosa vastagbéltükrözést (a kolonoszkópia a vastagbél és a végbél belső vizsgálata) fog végeztetni Önnél a gyógyszerrel való kezelés megkezdése előtt a polipok (kisebb rendellenes kinövések) jelenlétének ellenőrzésére és eltávolításukra. Ajánlott, hogy kezelőorvosa a kezelés megkezdése utáni első két évben évente, majd legalább ötévente elvégeztesse Önnél ezeket a vizsgálatokat. Ha a Revestive-kezelés előtt vagy alatt polipokat találnak, kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön folytassa-e a gyógyszerrel való kezelést. A Revestive nem alkalmazható, ha daganatos megbetegedést észlelnek a vastagbéltükrözés során. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja folyadék- és ásványianyag-egyensúlyát, mivel ezek zavara folyadék-túlterhelést vagy kiszáradást (dehidrációt) okozhat.

Kezelőorvosa külön figyelmet fog fordítani és ellenőrizni fogja Önnél a vékonybél működését, továbbá ellenőrzi az epehólyag és epevezeték, valamint a hasnyálmirigy problémákra utaló jeleket és tüneteket.

Gyermekek és serdülők

Orvosi ellenőrző vizsgálatok a Revestive-kezelés előtt és alatt

A gyógyszerrel végzett kezelés megkezdése előtt szükség lesz egy vizsgálatra, hogy megállapítsák, van-e vér a székletben. Vastagbéltükrözést (olyan vizsgálat, amelynek során végignéznek a vastagbél és a végbél belsejét, hogy ellenőrizzék, vannak-e jelen polipok [kisebb rendellenes kinövések], és eltávolítsák azokat) is végezni fognak, ha székletében ismeretlen eredetű vér található. Ha a Revestive-kezelés előtt polipot találnak, kezelőorvosa eldönti, hogy kell-e alkalmaznia ezt a gyógyszert. A Revestive nem alkalmazható, ha daganatos megbetegedést észlelnek a vastagbéltükrözés során. Ha folytatja a Revestive-kezelést, kezelőorvosa újabb vastagbéltükrözéseket fog végezni. A kezelőorvos ellenőrizni fogja gyermeke folyadék- és ásványianyag-egyensúlyát, mivel ezek zavara folyadék-túlterhelést vagy kiszáradást (dehidrációt) okozhat.

4 hónaposnál fiatalabb gyermekek

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél. Ez azért van így, mert ebben a korcsoportban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Revestive alkalmazásával kapcsolatban.

Egyéb gyógyszerek és a Revestive

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Revestive befolyásolhatja azt, hogy más gyógyszerek hogyan szívódnak fel a bélből, és ennek következtében azt, hogy mennyire hatásosak. Lehet, hogy kezelőorvosának változtatnia kell az Ön egyéb gyógyszereinek adagján.

Terhesség és szoptatás

Terhesség és szoptatás során a Revestive alkalmazása nem ajánlott.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha ez Önnél előfordul, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

Fontos információk a Revestive egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Elővigyázatosság szükséges, ha Ön túlérzékeny a tetraciklinre (lásd a „**Ne alkalmazza a Revestive-et**” című pontot).

3. Hogyan kell alkalmazni a Revestive-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A készítmény ajánlott adagja

A készítmény ajánlott napi adagja 0,05 mg testtömegkilogrammonként. Az adag az oldat milliliterében (ml) kerül megadásra.

Kezelőorvosa az Ön testtömege alapján fogja kiválasztani az Ön számára megfelelő adagot. Kezelőorvosa megmondja majd Önnek, hogy milyen adagot kell beadni. Ha Ön nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Revestive alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél (4 hónapos kortól). A gyógyszert pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza.

Hogyan kell a Revestive-et alkalmazni

A Revestive-et naponta egyszer kell injekcióban a bőr alá (szubkután) beadni. Az injekciót beadhatja önmagának vagy más, például kezelőorvosa, az ő asszisztense vagy az Ön háziápolója is beadhatja Önnek. Ha önmagának adja be az injekciót, vagy gondozója adja be Önnek, megfelelő oktatást kell kapnia Önnek, illetve gondozójának a kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől. A betegtájékoztató végén részletes útmutatást talál az injekció beadásáról.

Minden alkalommal, amikor Ön vagy gyermeke megkapja a Revestive egy adagját, hangsúlyozottan ajánlott a készítmény nevének és a gyártási tétel számának feljegyzése, hogy nyilvántartás álljon rendelkezésre a felhasznált gyártási tételekről.

Ha az előírtnál több Revestive-et alkalmazott

Ha több Revestive-et injekciózott be, mint amennyit kezelőorvosa mondott, azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Revestive-et

Ha elfelejtette beadni a gyógyszert (vagy nem tudja a szokásos időben beadni az injekciót), még ugyanazon a napon adja be, amint tudja. Ugyanazon a napon ne alkalmazzon egy injekciónál többet. Ne fecskendezzen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Revestive alkalmazását

Folytassa a gyógyszer alkalmazását addig, amíg kezelőorvosa előírja Önnek. Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását anélkül, hogy kezelőorvosával megbeszélte volna, mert a hirtelen abbahagyás megváltoztathatja szervezete folyadékegyensúlyát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kérjen azonnali orvosi segítséget, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Pangásos szívelégtelenség. Forduljon kezelőorvosához, ha fáradtságot, légszomjat tapasztal, illetve, ha a bokái vagy a lábai megdagadnak vagy arca duzzad.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz). Forduljon kezelőorvosához vagy sürgősségi ellátásért, ha erős hasi fájdalmat és lázat tapasztal.
- Bélelzáródás (obstrukció). Forduljon kezelőorvosához vagy sürgősségi ellátásért, ha erős hasi fájdalmat, hányást és székrekedést tapasztal.
- Csökkent epeelfolyás az epehólyagból és/vagy epehólyag-gyulladás. Forduljon kezelőorvosához vagy sürgősségi ellátásért, ha a bőre és a szeme sárgulását, viszketést, sötét vizeletet és világos székletet vagy a gyomor tájékán a jobb felső oldalon vagy középen hasi fájdalmat tapasztal.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Ájulás. Ha szívritmusa és légzése normális, és gyorsan magához tér, beszéljen kezelőorvosával. Egyéb esetekben a lehető leghamarabb kérjen segítséget.

Egyéb mellékhatások között szerepelnek:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- légúti fertőzés (az arcüregek, a torok, a légutak és a tüdő bármilyen fertőzése),
- fejfájás,
- hasfájás, a has felpuffadása, hányinger, a mesterséges bélnyílás (sztóma) duzzanata, hányás,
- bőrpír, fájdalom vagy duzzanat az injekció beadásának helyén.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- influenza vagy influenzaszerű tünetek,
- csökkent étvágy,
- a kezek és/vagy lábak duzzanata,
- alvászavarok, szorongás,
- köhögés, légszomj,
- polipok (kis méretű kóros növedékek) a vastagbélben,
- bélgázok távozása (flatulencia),
- a hasnyálmirigy vezetékének szűkülete vagy elzáródása, ami a hasnyálmirigy gyulladását idézheti elő,

- epehólyag-gyulladás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- polipok (kis méretű kóros növedékek) a vékonybélben.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- allergiás reakció (túlérzékenység),
- folyadék-visszatartás,
- polipok (kis méretű kóros növedékek) a gyomorban.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél észlelt mellékhatások általában hasonlóak a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Revestive-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, az injekciós üvegen és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

Elkészítés után mikrobiológiai szempontól az oldatot azonnal fel kell használni. Az igazolt kémiai és fizikai stabilitás 25 °C-on 3 óra.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat zavaros vagy szilárd részecskéket tartalmaz!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Minden injekciós tűt és fecskendőt éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe kell tenni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Revestive?

- A készítmény hatóanyaga a teduglutid. 5 mg teduglutidot tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként. Feloldás után injekciós üvegenként 5 mg teduglutidot tartalmaz 0,5 ml oldatban, amely 10 mg/ml-es koncentrációnak felel meg.

- Egyéb összetevők az L-hisztidin, mannit, nátrium-foszfát-monohidrát, dinátrium-foszfát-heptahidrát, nátrium-hidroxid (pH-beállításhoz) és sósav (pH-beállításhoz).
- Az oldószer injekcióhoz való vizet tartalmaz.

Milyen a Revestive külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Revestive por és oldószer oldatos injekcióhoz (5 mg teduglutid az injekciós üvegben, 0,5 ml oldószer az előretöltött fecskendőben).

A por fehér, az oldószer tiszta és színtelen.

A Revestive 1 db, port tartalmazó injekciós üveget és 1 db előretöltött fecskendőt vagy 28 db, port tartalmazó injekciós üveget és 28 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerezésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς 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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

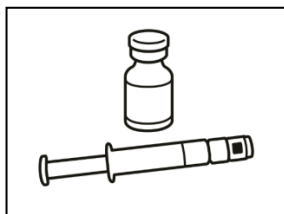
A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Útmutatások a Revestive feloldásához és beadásához

Fontos információk

- A Revestive alkalmazása előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
- A Revestive bőr alá adandó injekció (szubkután injekció).
- Ne injekciózza be a Revestive-et vénába (intravénásan) vagy izomba (intramuszkulárisan).
- A Revestive gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon, az injekciós üvegen és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Revestive-et. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
- Nem fagyasztható!
- Feloldás után mikrobiológiai szempontból az oldatot azonnal fel kell használni. Az igazolt kémiai és fizikai stabilitás 25 °C-on 3 óra.
- Ne alkalmazza a Revestive-et, ha az oldat zavaros vagy szilárd részecskéket tartalmaz!
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.
- Minden injekciós tűt és fecskendőt éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe kell tenni.



A csomagban lévő anyagok:

- 5 mg teduglutidot porként tartalmazó, 1 vagy 28 db injekciós üveg
- 1 vagy 28 db előretöltött fecskendő oldószerrel

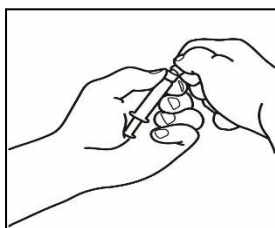
A csomagolásban nem található, de még szükséges anyagok:

- Injekciós tűk a feloldáshoz (22G átmérőjű, 1½" hosszúságú [0,7 × 40 mm]).
- 0,5 vagy 1 ml-es injekciós fecskendők (legfeljebb 0,02 ml-es beosztással). Gyermekeknél 0,5 ml-es (vagy kisebb) injekciós fecskendő alkalmazható.
- Vékony injekciós tűk a bőr alá való beadáshoz (például 26G átmérőjű, 5/8" hosszúságú [0,45 × 16 mm] vagy gyermekek számára szükség szerint kisebb tűk).
- Alkoholos törlőkendők.
- Alkoholos vattacsomók.
- Szűrásbiztos gyűjtőtartály a használt fecskendők és tűk biztonságos eldobására.

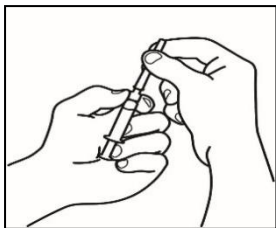
FIGYELMEZTETÉS: Mielőtt belekezd, tisztítsa le a munkafelületet, és a folytatás előtt mossa meg a kezét.

1. Szerelje össze az előretöltött fecskendőt

Ha minden szükséges anyag rendelkezésre áll, össze kell szerelnie az előretöltött fecskendőt. A következő eljárás bemutatja, hogyan kell ezt végrehajtania.



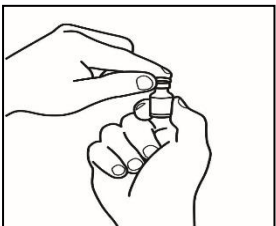
- 1.1 Fogja meg az oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőt, és pattintsa le a fehér, műanyag kupak tetejét az előretöltött fecskendőről, ami így alkalmas a feloldáshoz szükséges tű csatlakoztatására.



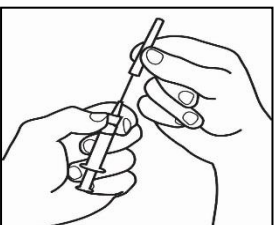
- 1.2 Az óra járásának megfelelő irányba csavarva csatlakoztassa a feloldáshoz szükséges tűt (22G, 1½" [0,7 × 40 mm]) az összeszerelt előretöltött fecskendőre.

2. Oldja fel a port

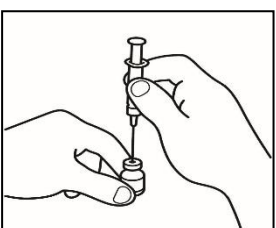
Ön most készen áll arra, hogy a port feloldja az oldószerrel.



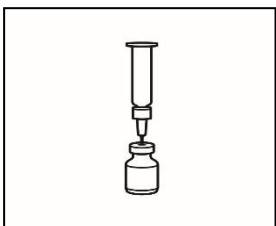
- 2.1 Vegye le a zöld lepattintható kupakot a port tartalmazó injekciós üvegről, törölje meg a tetejét alkoholos törlőkendővel, és hagyja megszáradni. Ne érintse meg az injekciós üveg tetejét!



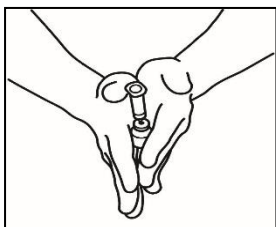
- 2.2 Vegye le a már összeszerelt, oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőn lévő, feloldáshoz szükséges tű védőkupakját, úgy, hogy ne érintse meg a tű hegyét.



- 2.3 A port tartalmazó injekciós üveget tartva, szúrja bele az összeszerelt, előretöltött fecskendőhöz csatlakoztatott, feloldáshoz szükséges tűt a gumidugó közepébe, és finoman nyomja le teljesen a dugattyút, hogy az oldószert az injekciós üvegbe fecskendezze.

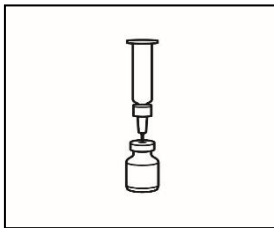


- 2.4 A feloldáshoz szükséges tűt és az üres fecskendőt hagyja az injekciós üvegben. Tegye le az injekciós üveget kb. 30 másodpercre.



- 2.5 Finoman görgesse az injekciós üveget a tenyerei között kb. 15 másodpercig, majd egy alkalommal óvatosan fordítsa le és fel az injekciós üveget, miközben a feloldáshoz használt tű és az üres fecskendő még mindig az injekciós üvegben van.

FIGYELMEZTETÉS: Ne rázza az injekciós üveget! Az injekciós üveg felrázása habzást okozhat, ami megnehezíti az oldat kiszívását az injekciós üvegből.



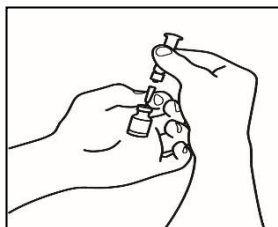
2.6 Hagyja állni az injekciós üveget kb. két percig.

2.7 Ellenőrizze, hogy az injekciós üvegben maradt-e feloldatlan por. Ha maradt benne por, ismételje meg a 2.5 és 2.6 lépést. Ne rázza fel az injekciós üveget! Ha még mindig maradt valamennyi feloldatlan por, dobja el az injekciós üveget, és kezdje el újra a feloldást egy új injekciós üveggel.

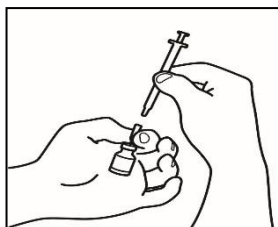
FIGYELMEZTETÉS: A végső oldatnak tisztának kell lennie. Ha az oldat zavaros vagy szilárd szemcséket tartalmaz, ne adja be!

FIGYELMEZTETÉS: Amint elkészült az oldat, azt azonnal fel kell használni. 25 °C alatt kell tartani, és a maximális tárolási idő három óra.

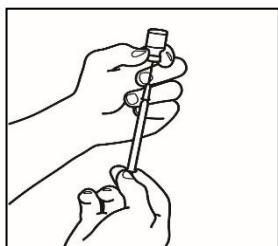
3. Készítse elő az injekciós fecskendőt



3.1 Húzza le a feloldáshoz használt fecskendőt az injekciós üvegben lévő tőről, és dobja ki.

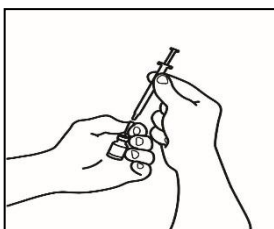


3.2 Fogja meg az injekciós fecskendőt, és csatlakoztassa a feloldáshoz használt tűhöz, amely még mindig az injekciós üvegben van.

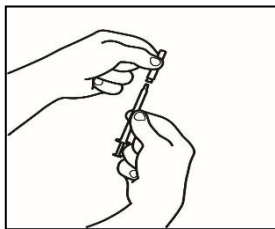


3.3 Fordítsa fel az injekciós üveget, húzza vissza a feloldáshoz használt tűt úgy, hogy a hegye közel legyen a dugóhoz, és a dugattyút finom visszahúzásával engedje, hogy a teljes gyógyszer mennyiség átjusson a fecskendőbe.

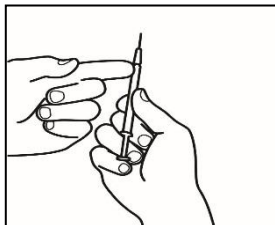
FIGYELMEZTETÉS: Ha kezelőorvosa azt mondta, hogy Önnek 2 injekciós üvegnyi gyógyszerre van szüksége, készítsen elő egy második, oldószert tartalmazó előretöltött fecskendőt úgy, ahogy az 1. és 2. fő pontokban be lett mutatva. A 3. fő lépés megismétlésével szívja fel az oldatot a második injekciós üvegből ugyanabba az injekciós fecskendőbe.



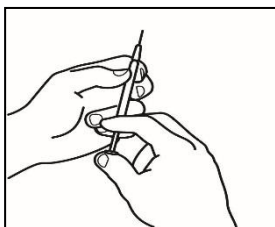
3.4 A feloldáshoz használt tűt az injekciós üvegben hagyva húzza le az injekciós fecskendőt a tőről. Az injekciós üveget és a feloldáshoz használt tűt dobja ki az éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe.



- 3.5 Fogja meg az injekciós tűt, de ne vegye le róla a műanyag kupakot. Csatlakoztassa a tűt a gyógyszert tartalmazó injekciós fecskendőhöz.

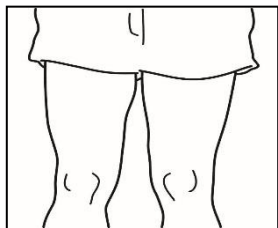
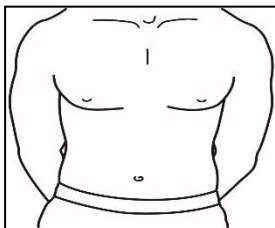


- 3.6 Vizsgálja meg, hogy vannak-e benne légbuborékok. Ha vannak benne légbuborékok, finoman ütögesse meg a fecskendőt, amíg a buborékok felszállnak. Ezután nyomja be finoman a dugattyút, hogy a levegőt eltávolítsa.



- 3.7 Kezelőorvosa kiszámította az Ön milliliterben mért adagját. A kupakot továbbra is a tűn hagyva, nyomja ki a felesleges térfogatot a fecskendőből, hogy a megfelelő adagot kapja.

4. Injekciózza be az oldatot

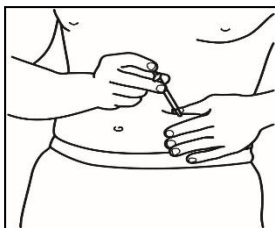


- 4.1 Keressen a hasán, illetve ha a hasa fáj, vagy bekeményedett, akkor a combján egy olyan területet, ahová könnyen be tudja adni az injekciót (lásd az ábrát).

FIGYELMEZTETÉS: Ne használja minden nap, minden injekció beadásakor ugyanazt a területet – váltogassa a helyeket (válassza hasa alsó vagy felső részét, illetve jobb vagy bal oldalát), hogy a kellemetlen érzést elkerülje. Kerülje a gyulladt, duzzadt, heges területet, májfoltot, anyajegyet vagy egyéb sérülést.



- 4.2 Bőrén az injekciózásra kiválasztott területet körkörös, kifelé haladó mozdulatokkal törölje le alkoholos vattacsomóval. Hagyja a területet a levegőn megszáradni.



- 4.3 Az előkészített injekciós fecskendő tűjéről vegye le a műanyag kupakot. Egyik kezével finoman fogja meg az injekciózás helyén a megtisztított bőrt. Másik kézzel fogja a fecskendőt úgy, mintha egy ceruzát fogna. Hajlítsa hátra a csuklóját, és szúrja be a tűt 45°-os szögben.

- 4.4 A dugattyút egy kicsit húzza vissza. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és cserélje ki az injekciós fecskendőn lévő tűt egy ugyanolyan méretű tiszta tűre. A már a fecskendőben lévő gyógyszert még mindig használhatja. Próbálja meg az injekció beadását a megtisztított bőrfelületen belül egy másik helyen.
- 4.5 Fecskendezze be a gyógyszert lassan, a dugattyút egyenletesen nyomva, amíg az összes gyógyszert beadta, és a fecskendő üres.
- 4.6 A tűt egyenesen húzza ki a bőrből, és dobja ki a fecskendővel együtt az éles eszközök eldobására szolgáló hulladékgyűjtőbe. Kis mennyiségű vérzés jelentkezhet. Ha szükséges, finoman nyomjon az injekció beadásának helyére egy alkoholos törlőkendőt vagy 2 cm × 2 cm-es gézlapot, amíg a vérzés el nem áll.
- 4.7 Minden tűt és fecskendőt helyezzen szűrőbiztos gyűjtőtartályba vagy keményfalú tartályba (pl. tisztítószerez, műanyag flakonba kupakkal). A tartálynak szűrőbiztosnak kell lennie (tető és oldalak). Ha szüksége van szűrőbiztos gyűjtőtartályra, forduljon kezelőorvosához.