

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revestive 1,25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens pulvera flakons satur 1,25 mg teduglutīda* (*teduglutide*).

Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 1,25 mg teduglutīda 0,5 ml šķīduma, kas atbilst koncentrācijai 2,5 mg/ml.

*Glikagonam līdzīgā peptīda-2 (GLP-2) analogs ir iegūts no *Escherichia coli* šūnām ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir balts, un šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Revestive paredzēts pacientiem no 4 mēnešu koriģētā gestācijas vecuma un vecākiem īsās zarnas sindroma (ĪZS) ārstēšanai. Pacientu stāvoklim pēcoperācijas zarnu adaptācijas periodā jābūt stabilam.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze ĪZS ārstēšanā.

Ārstēšanu drīkst uzsākt tad, kad ir pamats uzskatīt, ka pacienta stāvoklis pēc zarnu adaptācijas perioda kļuvis stabils. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic intravenoza šķīduma optimizācija un stabilizācija un barošanas atbalsts.

Ārsta klīniskajā novērtējumā jāņem vērā individuālās ārstēšanas mērķi un pacienta vēlmes. Ja nav sasniegts vispārējs pacienta stāvokļa uzlabojums, ārstēšana jāpārtrauc. Visiem pacientiem efektivitāte un drošums rūpīgi jānovēro saskaņā ar pašreizējām klīniskās terapijas vadlīnijām.

Devas

Pediatriskā populācija (≥ 4 mēneši)

Ārstēšana jāsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pediatrisko pacientu ĪZS ārstēšanā.

Ieteicamā Revestive deva, lietojot bērniem un pusaudžiem (no 4 mēnešu koriģētā gestācijas vecuma līdz 17 gadu vecumam), ir 0,05 mg/kg ķermeņa masas vienreiz dienā. Injekcijas šķīduma daudzums

atkārībā no ķermeņa masas, ja izmanto 1,25 mg stipruma flakonu, norādīts 1. tabulā tālāk tekstā. Pediatrikajiem pacientiem ar ķermeņa masu > 20 kg jāizmanto 5 mg stipruma flakons.

Ja ir izlaista deva, tā jāinjicē, cik ātri vien iespējams tajā pašā dienā. Ieteicams 6 mēnešus ilgs ārstēšanas periods, pēc tam jāizvērtē ārstēšanas efektivitāte. Bērniem, jaunākiem par divu gadu vecumu, ārstēšana jāizvērtē pēc 12 nedēļām.

1. tabula

Ķermeņa masa	1,25 mg stiprums Injicējamais daudzums
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	Izmantot 5 mg* stipruma flakonu

*Pediatrikiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 20 kg, jāizmanto 5 mg flakons. Informāciju par devām skatīt Revestive 5 mg pulvera un šķīdinātāja injekciju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstā.

Pieaugušie

Ieteicamā Revestive deva pieaugušajiem ir 0,05 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi dienā. Pieaugušiem pacientiem jāizmanto 5 mg flakons. Informāciju par devām skatīt Revestive 5 mg pulvera un šķīdinātāja injekciju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pediatrikiem pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pediatrikiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 50 ml/min) un nieru slimību terminālā stadijā dienas deva ir jāsamazina par 50 % (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz pētījuma datiem par pieaugušām pētāmajām personām ar B pakāpes aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, pediatrikajiem pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Revestive lietošana nav pētīta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija (< 4 mēnešiem)

Nav datu par lietošanu bērniem, kuru vecums ir mazāks par 4 koriģētā gestācijas vecuma mēnešiem.

Lietošanas veids

Pagatavotais šķīdums jāievada subkutānas injekcijas veidā vienreiz dienā, mainot injekciju vietu vienā no četriem kvadrantiem vēdera priekšējā sienā. Ja injekciju vēdera priekšējā sienā ir grūti veikt sāpju,

rētu vai sabiezējumu dēļ, to var ievadīt arī augšstilbā. Revestive nedrīkst ievadīt intravenozi vai intramuskulāri.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai tetraciklīna atliekām.

Aktīvs ļaundabīgs process vai aizdomas par to.

Pacienti, kuri pēdējo piecu gadu laikā ir slimojuši ar ļaundabīgajiem audzējiem kuņģa-zarnu traktā, aknu un žults izvades sistēmā un aizkuņģa dziedzerī.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ir stingri ieteicams katru reizi, kad pacientam ievada Revestive, reģistrēt zāļu nosaukumu un partijas numuru, lai uzturētu saikni starp pacientu un zāļu partiju.

Pieaugušie

Kolorektālie polipi

Uzsākot terapiju ar Revestive, ir jāveic kolonoskopija ar polipu rezekciju. Kolonoskopiskas pārbaudes (vai alternatīva attēlveidošana) tiek rekomendētas reizi gadā pirmos 2 gadus pēc Revestive terapijas. Turpmāk kolonoskopijas tiek rekomendētas vismaz reizi piecos gados. Lēmumu par biežākas novērošanas nepieciešamību pieņem individuāli, ņemot vērā pacienta īpašības (piemēram, vecumu, pamatslimību). Skatīt arī 5.1. apakšpunktu. Ja tiek diagnosticēts polips, rekomendē ievērot spēkā esošās vadlīnijas par turpmāko polipu novērošanu. Ļaundabīga procesa gadījumā terapija ar Revestive ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Jaunveidojumi kuņģa-zarnu traktā, t.sk. aknu-žultsvadu sistēmā

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām noteica labdabīgus audzējus tievajās zarnās un ekstrahepātiskajos žultsvados. Klīniskajos pētījumos, kas bija ilgāki par vienu gadu, šos datus neapstiprināja. Ja atklāj jaunveidojumu, tas jāizņem. Ļaundabīga procesa gadījumā ārstēšana ar Revestive ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Žultspūslis un žultsvadi

Klīniskajos pētījumos ziņots par holecistīta, holangīta un holelitiāzes gadījumiem. Žultspūšļa vai ar žultsceļiem saistītu simptomu gadījumos, ir atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju ar Revestive.

Aizkuņģa dziedzera slimības

Klīniskajos pētījumos ziņots par šādām ar aizkuņģa dziedzeri saistītām nevēlamām blakusparādībām: hronisks un akūts pankreatīts, aizkuņģa dziedzera izvada stenoze, aizkuņģa dziedzera infekcijas un paaugstināts amilāzes un lipāzes līmenis asinīs. Ja rodas ar aizkuņģa dziedzeri saistītas nevēlamās blakusparādības, atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju ar Revestive.

Tievās zarnas, žultspūšļa un žultsvadu, aizkuņģa dziedzera kontrole

ĪZS pacientiem ir jābūt stingrā uzraudzībā saskaņā ar klīniskās terapijas vadlīnijām. Tas parasti ietver tievās zarnas funkcijas kontroli, žultspūšļa un žultsvadu, aizkuņģa dziedzera pazīmju un simptomu kontroli un, ja nepieciešams, papildus laboratorisko izmeklējumu veikšanu un atbilstošu attēlveidošanas metožu pielietošanu.

Zarnu obstrukcija

Klīniskajos pētījumos ziņots par zarnu obstrukcijas gadījumiem. Atkārtotas zarnu obstrukcijas gadījumos ir vēlreiz jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju ar Revestive.

Šķidruma pārslodze un elektrolītu līdzsvars

Lai izvairītos no šķidruma pārslodzes vai dehidratācijas, nepieciešama rūpīga parenterālā atbalsta pielāgošana pacientiem, kuri lieto Revestive. Visas terapijas laikā rūpīgi jāuzrauga elektrolītu līdzsvars un šķidruma daudzums, it īpaši sākotnējās terapeitiskās atbildes reakcijas laikā un pārtraucot Revestive terapiju.

Šķidruma pārslodze

Klīniskajos pētījumos novērota šķidruma pārslodze. Ar šķidruma pārslodzi saistītās nevēlamās blakusparādības visbiežāk attīstās pirmajās 4 terapijas nedēļās un mazinās laika gaitā.

Tā kā palielinās šķidruma uzsūkšanās, rūpīgi jākontrolē pacienti ar sirds-asinsvadu slimībām, piemēram, sirds mazspēju un hipertensiju, lai novērstu šķidruma pārslodzi, īpaši terapijas sākumā. Pacienti ir jābrīdina, ka jākonsultējas ar ārstu, ja pēkšņi palielinās svars, parādās sejas pietūkums, pietūkst potītes un/vai parādās aizdusa. Kopumā šķidruma pārslodzi var novērst, atbilstoši un savlaicīgi izvērtējot parenterālās barošanas vajadzības. Pirmajos ārstēšanas mēnešos šis novērtējums jāveic biežāk.

Klīniskajos pētījumos novērota sastrēguma sirds mazspēja. Ja izteikti pasliktinās sirds-asinsvadu slimība, atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju ar Revestive.

Dehidratācija

Pacienti ar ĪZS ir uzņēmīgi pret dehidratāciju, kas var izraisīt akūtu nieru mazspēju.

Pacientiem, kas saņem Revestive, parenterālā barošana ir jāsamazina uzmanīgi, un to nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Pēc parenterālās barošanas samazināšanas ir jānovērtē pacienta nodrošinājums ar šķidrumu un jāveic atbilstoša pielāgošana, ja nepieciešams.

Vienlaicīgi lietotas zāles

Pacientus, kuri vienlaicīgi iekšķīgi lieto citas zāles, kam nepieciešama devas titrēšana vai ir šaura terapeitiskās darbības indekss, rūpīgi jānovēro, jo var palielināties zāļu absorbcija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas klīniskās situācijas

Nav pētīta Revestive lietošana pacientiem ar nopietnām, klīniski nestabilām blakus slimībām (piemēram, sirds-asinsvadu, elpošanas sistēmas, nieru slimībām, infekcijām, endokrīnajām, aknu vai CNS slimībām) vai pacientiem, kuriem pēdējo piecu gadu laikā bijuši ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.3. apakšpunktu). Revestive jāizraksta piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Revestive lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Dati par lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem neliecina par nepieciešamību ierobežot lietošanu.

Ārstēšanas pārtraukšana

Dehidratācijas riska dēļ Revestive lietošanas pārtraukšana ir jāveic uzmanīgi.

Pediatriskā populācija

Skatīt šajā sadaļā arī vispārējos piesardzības pasākumus pieaugušajiem.

Kolorektālie polipi/jaunveidojumi

Pirms ārstēšanas ar Revestive uzsākšanas visiem bērniem un pusaudžiem būtu veicama slēpto asiņu noteikšana fēcēs. Kolonoskopija/sigmoskopija vajadzīga gadījumā, ja ir pierādījumi neizskaidrotai asiņu klātbūtnei fēcēs. Turpmākās analīzes slēpto asiņu noteikšanai fēcēs bērniem un pusaudžiem būtu veicamas reizi gadā, kamēr viņi saņem Revestive.

Kolonoskopija/sigmoskopija ir ieteicama visiem bērniem un pusaudžiem, kas ir lietojuši zāles vienu gadu, un pēc tam reizi 5 gados, kamēr norit nepārtraukta terapija ar Revestive, un gadījumā, ja viņiem ir jauna vai neizskaidrota asiņošana no kuņģa-zarnu trakta.

Palīgvielas

Revestive viena deva satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg). Tas nozīmē, ka zāles praktiski nesatur nātriju.

Piesardzīgi Revestive jānozīmē pacientiem, kuriem ir zināma paaugstināta jutība pret tetraciklīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniski farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pētījumi *in vitro* apliecina, ka teduglutīds neinhibē citohroma P450 zāles metabolizējošos enzīmus. Ņemot vērā teduglutīda farmakodinamisko iedarbību, var palielināties vienlaikus lietoto zāļu absorbcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Revestive lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Revestive lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai teduglutīds izdalās cilvēka pienā. Žurkām pēc vienreizējas 25 mg/kg subkutānas injekcijas, vidējā teduglutīda koncentrācija pienā bija mazāka par 3 % no koncentrācijas mātes plazmā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Revestive barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Nav datu par teduglutīda ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Revestive maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus, pārvietoties ar velosipēdu un apkalpot mehānismus. Tomēr klīnisko pētījumu laikā ir saņemti ziņojumi par sinkopes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādi gadījumi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, pārvietoties ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Datus par nevēlamajām blakusparādībām ieguva no 2 placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kad 109 pieauguši pacienti ar ĪZS saņēma teduglutīdu līdz pat 24 nedēļām vai nu 0,05 mg/kg/dienā, vai 0,10 mg/kg/dienā. Nevēlamās blakusparādības teduglutīda lietotāju grupā novēroja apmēram 52 % pacientu (salīdzinot ar 36 % placebo grupā). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes vēderā un vēdera uzpūšanās (45 %), elpceļu infekcijas (28 %) (tostarp nazofaringīts, gripa, augšējo elpceļu infekcijas un apakšējo elpceļu infekcijas), sliktā dūša (26 %), reakcijas injekcijas vietā (26 %), galvassāpes (16 %) un vemšana (14 %). Apmēram 38 % pacientu ar stomu bija kuņģa-zarnu trakta stomas komplikācijas. Lielākoties šīs reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas.

Nenoteica jaunus drošuma signālus pacientiem, kuri lietoja teduglutīdu 0,05 mg/kg/dienā līdz 30 mēnešiem ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas, ievērojot MedDRA klasifikāciju pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Visas pēcreģistrācijas periodā identificētās nevēlamās blakusparādības ir *kursīvā*.

Sastopamības biežums Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Elpceļu infekcija*	<i>Gripai līdzīga slimība</i>		
Imūnās sistēmas traucējumi				<i>Pastiprināta jutība</i>
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba Šķidruma pārslodze		
Psihiskie traucējumi		Trauksme Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Sirds funkcijas traucējumi		Sastrēguma sirds mazspēja		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Sinkope	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus Aizdusa		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vēdera uzpūšanās Sāpes vēderā Slikta dūša Vemšana	Polips resnajā vai taisnajā zarnā Stenoze resnajā zarnā Meteorisms Zarnu obstrukcija Aizkuņģa dziedzerā vada stenoze Pankreatīts† Tievās zarnas stenoze	Polips divpadsmitpirkstu zarnā	<i>Polips kuņģī</i>
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Holecistīts Akūts holecistīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā‡	Perifērā tūska		<i>Šķidruma aizture</i>
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kuņģa-zarnu trakta stomas komplikācijas			

* Iekļauj šādus terminus: nazofaringīts, gripa, augšējo elpceļu infekcija un apakšējo elpceļu infekcija.
† Iekļauj šādus terminus: pankreatīts, *akūts pankreatīts* un hronisks pankreatīts.
‡ Iekļauj šādus terminus: asinsizplūdums injekcijas vietā, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, pietūkums injekcijas vietā un asiņošana injekcijas vietā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imunogenitāte

Tāpat kā jebkuras zāles, kas satur peptīdus un tādēļ ir potenciāli imunogēnas, Revestive, iespējams, var ierosināt antivielu veidošanos. Atbilstīgi integrētajiem datiem no diviem pētījumiem par pieaugušajiem ar ĪZS (6 mēnešus ilgā randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kam sekoja 24 mēnešus ilgs atklāts pētījums) antivielu pret teduglutīdu attīstība pētījuma dalībniekiem, kam vienreiz dienā subkutāni ievadīja 0,05 mg/kg teduglutīda, bija 3 % (2/60) 3. mēnesī, 17 % (13/77) 6. mēnesī, 24 % (16/67) 12. mēnesī, 33 % (11/33) 24. mēnesī un 48 % (14/29) 30. mēnesī. 3. fāzes pētījumos, kuros ĪZS pacienti saņēma teduglutīdu ≥ 2 gadus, antivielas pret *E. coli* proteīnu (no ražošanas atlikušajām producenta celma olbaltumvielām) izstrādājās 28 % pacientu. Antivielu veidošanās nav saistīta ar klīniski nozīmīgām drošuma izpausmēm, samazinātu efektivitāti vai izmainītu Revestive farmakokinētiku.

Reakcijas injekcijas vietā

26 % ĪZS pacientu, kuri saņēma teduglutīdu, novēroja reakcijas injekcijas vietā, salīdzinot ar 5 % pacientu placebo grupā. Reakcijas bija asinsizplūdums injekcijas vietā, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, pietūkums injekcijas vietā un asiņošana injekcijas vietā (skatīt arī 5.3. apakšpunktu). Lielākā daļa reakciju bija vidēji smagas, un zāļu lietošana nevienā gadījumā nebija jāpārtrauc.

C reaktīvā olbaltumviela

Pirmajās septiņās teduglutīda lietošanas dienās C reaktīvās olbaltumvielas līmenis paaugstinās līdz apmēram 25 mg/l (vidēji); turpinot injekcijas ik dienu, tas pakāpeniski samazinās. Pēc 24 nedēļām, turpinot ārstēšanos ar teduglutīdu, pacientiem konstatē tikai nedaudz paaugstinātu C reaktīvās olbaltumvielas līmeni – apmēram 1,5 mg/l. Šīs izmaiņas parasti nav saistītas ar citu laboratorisko rādītāju izmaiņām vai klīniskajiem simptomiem. C reaktīvās olbaltumvielas līmeņa vidējais palielinājums no sākotnējā pēc ilgtermiņa ārstēšanas ar teduglutīdu līdz 30 mēnešiem nebija klīniski nozīmīgs.

Pediatriskā populācija

Divās pabeigtās klīniskās izpētēs iesaistīja 87 pediatrikos pacientus (vecumā no 1 līdz 17 gadiem), kuri teduglutīdu saņēma līdz 6 mēnešiem ilgi. Nevienš patients blakusparādību dēļ nepārtrauca dalību pētījumos. Kopumā teduglutīda drošuma profils (iekļaujot gan nevēlamo blakusparādību veidu un attīstības biežumu, gan imunogenitāti) bērniem un pusaudžiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) bija tāds pats kā pieaugušajiem.

Trīs pabeigtos klīniskajos pētījumos ar pediatrikiem pacientiem (korigētajā gestācijas vecumā no 4 līdz < 12 mēnešiem) ziņotais drošuma profils bija atbilstošs drošuma profilam, ko novēroja iepriekšējos pediatrikos pētījumos, un jaunas drošuma problēmas netika konstatētas.

Par pediatriko populāciju ir pieejami ierobežoti ilgtermiņa drošuma dati. Nav datu par bērniem, kas jaunāki par 4 mēnešiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskās izpētes laikā maksimālā lietotā teduglutīda deva bija 86 mg/dienā 8 dienas. Nenovēroja neparedzētas sistēmiskas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pārdozēšanas gadījumā pacients uzmanīgi jānovēro veselības aprūpes profesionāļiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX08

Darbības mehānisms

Dabiskais cilvēka glikagonam līdzīgais peptīds-2 (GLP-2) ir peptīds, ko sekretē zarnu L šūnas un kas pastiprina asinsriti zarnās un aknu vārtu vēnā, inhibē kuņģa skābes sekrēciju un samazina zarnu motilitāti. Teduglutīds ir GLP-2 analogs. Vairākos neklīniskajos pētījumos pierādīja, ka teduglutīds, paaugstinot zarnu bārkstiņu augstumu un kriptu dziļumu, saglabā zarnu gļotādas integritāti, veicinot bojājumu sadzīšanu un normālu augšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Tāpat kā GLP-2, teduglutīds sastāv no 33 aminoskābēm, tikai N zarā otrajā pozīcijā alanīns ir aizvietots ar glicīnu. Vienas aminoskābes aizvietošana dabiskajā GLP-2 nodrošina, ka *in vivo* enzīms dipeptidilpeptidāze-IV (DPP-IV) to nevar sašķelt, un tā eliminācijas pusperiods pagarinās. Teduglutīds palielina zarnu epitēlija bārkstiņu augstumu un kriptu dziļumu.

Pamatojoties uz preklīnisko pētījumu atradēm (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu) un ierosināto darbības mehānismu ar trofisko iedarbību uz zarnu gļotādu, var būt palielināts tievo un/vai resno zarnu neoplāziju risks. Klīniskie pētījumi nedz apstiprināja, nedz noliedza šī riska palielināšanos. Klīnisko pētījumu laikā bija vairāki resnās zarnas un taisnās zarnas polipu gadījumi, kaut gan sastopamības biežums bija tāds pats kā placebo grupā. Bez papildu prasības veikt kolonoskopiju un polipu rezekciju terapiju uzsākot (skatīt 4.4. apakšpunktu), katram pacientam jānovērtē nepieciešamība sastādīt pastiprinātas novērošanas plānu, ņemot vērā pacienta raksturojumu (piemēram, vecumu un pamatslimību, iepriekš konstatētos polipus utt.).

Klīniskā efektivitāte

Pediātriskā populācija

Pediātriskā populācija vecumā no 4 mēnešiem līdz mazāk nekā 12 mēnešiem

Norādītie efektivitātes dati ir iegūti no 1 kontrolēta un 1 nekontrolēta pamatpētījuma, kurš ilga 28 nedēļas, kā arī 2 pagarinājuma pētījumiem, kuros veica līdz 9 cikliem teduglutīda terapijas (katrā ciklā 24 nedēļas). Šajos pētījumos piedalījās zīdaiņi, kuru koriģētais gestācijas vecums bija no 4 mēnešiem līdz < 12 mēnešiem: 10 zīdaiņi (2 zīdaiņi vecumā no 4 mēnešiem līdz < 6 mēnešiem, 8 zīdaiņi vecumā no 6 līdz < 12 mēnešiem) kontrolētā pētījumā (5 teduglutīda ārstēšanas grupā un 5 standarta aprūpes grupā), 2 zīdaiņi nekontrolētā pētījumā (abi tika ārstēti). Dalību kontrolētajā pamatpētījumā pabeidza un dalību pagarinājuma pētījumā turpināja 6 no 10 zīdaiņiem (5 ārstētie un 1 neārstētais). Dalību nekontrolētajā pamatpētījumā pabeidza 2 zīdaiņi, kuri arī turpināja dalību otrajā pagarinājuma pētījumā (abi ārstēti). Šajos pētījumos zīdaiņus ārstēja ar 0,05 mg/kg teduglutīda dienā. Neskatoties uz ierobežoto paraugkopas lielumu pamata un pagarinājuma pētījumos, tika novērots klīniski nozīmīgs skaitlisks samazinājums saistībā ar nepieciešamo parenterālo atbalstu.

Kontrolētais pamatpētījums

Pilnīga atteikšanās no barošanas

Nevienam pacientam neizdevās panākt pilnīgu enterālo autonomiju, proti, pilnīgu atteikšanos no PB pamata vai pagarinājuma pētījumos.

Parenterālās barošanas apjoma samazinājums

Pamatojoties uz pacientu dienasgrāmatas datiem, kontrolētajā pamatpētījumā 3 (60,0 %) pacientiem, kas bija iekļauti TED grupā, un 1 (20,0 %) pacientam, kas bija iekļauts SOC (*standard of care* –

standarta aprūpes) grupā, PB daudzums ārstēšanas beigās (*EOT – end of treatment*) salīdzinājumā ar sākotnējo samazinājās vismaz par 20 % (par 2 pacientiem *SOC* grupā nebija datu). *TED* grupā vidējās PB apjoma izmaiņas *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-1,5 \pm 28,91$ ml/kg dienā (-24,8 %). *SOC* grupā vidējās PB apjoma izmaiņas *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg dienā (-16,8 %).

Parenterālās barošanas kaloriju skaita samazinājums

Pamatojoties uz pacientu dienasgrāmatas datiem, kontrolētajā pamatpētījumā vidējās procentuālās izmaiņas uzņemto PB kaloriju skaitā *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-27,0 \pm 29,47$ % *TED* grupai un $-13,7 \pm 21,87$ % *SOC* grupai.

Infūzijas laika samazinājums

Kontrolētā pamatpētījuma *TED* grupā dienasgrāmatā norādītā PB infūzijas laika izmaiņas *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-3,1 \pm 3,31$ stundas dienā (-28,9 %) un $-1,9 \pm 2,01$ dienas nedēļā (-28,5 %). *SOC* grupā dienasgrāmatā norādītā PB infūzijas laika izmaiņas *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-0,3 \pm 0,63$ stundas dienā (-1,9 %), kā arī nebija novērojamas izmaiņas PB infūzijas laika dienu skaitā vienā nedēļā.

Nekontrolētais pamatpētījums

Pilnīga atteikšanās no barošanas

Nevienam pacientam neizdevās panākt pilnīgu atteikšanos no parenterālās barošanas.

Parenterālās barošanas apjoma samazinājums

No diviem zīdaiņiem, kas bija iekļauti pētījumā un to pabeidza, teduglutīda terapijas laikā 1 zīdaiņim konstatēja PB apjoma samazinājumu par ≥ 20 %. Vidējās izmaiņas PB apjomā *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-6,2 \pm 13,61$ ml/kg dienā (-26,7 %).

Parenterālās barošanas kaloriju skaita samazinājums

Zīdaiņiem vidējās izmaiņas uzņemto PB kaloriju skaitā *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg dienā (-25,7 %).

Infūzijas laika samazinājums

Ikdienas PB lietošanas stundu skaitā nevienam no 2 zīdaiņiem pētījuma laikā nebija izmaiņu.

Pediatriiskā populācija vecumā no 1 līdz 17 gadiem

Norādītie dati par drošumu ir iegūti no 2 kontrolētiem pētījumiem pediatrijas pacientiem, kas bija līdz 24 nedēļām ilgi. Šajos pētījumos bija iekļauts 101 patients sekojošās vecuma grupās: 5 pacienti 1-2 gadus veci, 56 pacienti vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, 32 pacienti vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 7 pacienti vecumā no 12 līdz < 17 gadiem, un 1 patients vecumā no 17 līdz < 18 gadiem. Neraugoties uz ierobežoto parauga izmēru, kas neļāva veikt nozīmīgu statistisku salīdzināšanu, klīniski nozīmīga, skaitliski mazāka nepieciešamība pēc parenterālas palīdzības tika novērota visās vecuma grupās.

Teduglutīdu pētīja 12 nedēļas ilgā atklātā klīniskajā pētījumā 42 pediatriiskajiem pacientiem vecumā no 1 gada līdz 14 gadiem ar *ĪZS*, kuri bija atkarīgi no parenterālās barošanas. Pētījuma mērķi bija novērtēt teduglutīda drošumu un panesamību, kā arī efektivitāti salīdzinājumā ar aprūpes standartu. Trīs (3) teduglutīda devas – 0,0125 mg/kg/dienā (n = 8), 0,025 mg/kg/dienā (n = 14) un 0,05 mg/kg/dienā (n = 15) – pētīja 12 nedēļas. Aprūpes standarta grupā iesaistīja piecus (5) pacientus.

Pilnīga pārtraukšana

Trīs pacientiem (3/15, 20 %), kas saņēma ieteicamo teduglutīda devu, 12. nedēļā pārtrauca parenterālu barošanu. Pēc 4 nedēļu ilga nogaidīšanas perioda divi no šiem pacientiem bija atsākuši izmantot parenterālās barošanas atbalstu.

Parenterālās barošanas apjoma samazinājums

Parenterālās barošanas apjoma vidējā izmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli 12. nedēļā *ITT* populācijā atbilstīgi ārsta noteiktajiem datiem bija $-2,57 (\pm 3,56)$ l/nedēļā, kas atbilst $-39,11$ %

($\pm 40,79$) vidējam samazinājumam, bet aprūpes standarta grupā tā bija $0,43 (\pm 0,75)$ l/nedēļā, kas atbilst $7,38 \% (\pm 12,76)$ pieaugumam. 16. nedēļā (4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām) parenterālās barošanas apjoma samazinājums joprojām bija nepārprotams, taču mazāks par 12. nedēļā novēroto, pacientiem vēl aizvien saņemot teduglutīdu (vidējais samazinājums $-31,80 \% (\pm 39,26)$, salīdzinot ar $3,92 \% (\pm 16,62)$ pieaugumu aprūpes standarta grupā).

Parenterālās barošanas kaloriju samazinājums

12. nedēļā parenterālās barošanas kaloriju patēriņa vidējā izmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli *ITT* populācijā bija $-35,11 \% (\pm 53,04)$ atbilstīgi ārsta noteiktajiem datiem. Attiecīgā izmaiņa aprūpes standarta grupā bija $4,31 \% (\pm 5,36)$. 16. nedēļā parenterālās barošanas kaloriju patēriņš turpināja samazināties, vidējās izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija $-39,15 \% (\pm 39,08)$, bet aprūpes standarta grupā tās bija $-0,87 \% (\pm 9,25)$.

Enterālās barošanas apjoma un enterālās barošanas kaloriju pieaugums

Atbilstīgi noteiktajiem datiem 12. nedēļā enterālās barošanas apjoma vidējā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar sākumstāvokli *ITT* populācijā bija $25,82 \% (\pm 41,59)$, bet aprūpes standarta grupā tā bija $53,65 \% (\pm 57,01)$. Attiecīgais enterālās barošanas kaloriju pieaugums bija $58,80 \% (\pm 64,20)$, salīdzinot ar $57,02 \% (\pm 55,25)$ aprūpes standarta grupā.

Infūzijas laika samazinājums

12. nedēļā dienu/nedēļā skaita ar parenterālo barošanu vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli *ITT* populācijā atbilstīgi ārsta noteiktajiem datiem bija $-1,36 (\pm 2,37)$ dienas/nedēļā, kas atbilst samazinājumam procentos par $-24,49 \% \pm 42,46$. Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli aprūpes standarta grupā nebija. Četri pacienti ($26,7 \%$), kas saņēma ieteicamo teduglutīda devu, panāca vismaz trīs dienu ilgu vajadzības pēc parenterālās barošanas samazinājumu.

Atbilstīgi pacientu dienasgrāmatu datiem 12. nedēļā pacientiem vidējais samazinājums procentos bija $35,55 \% (\pm 35,23)$ stundu dienā salīdzinājumā ar sākumstāvokli, kas atbilst parenterālas barošanas stundu/dienā samazinājumam par $-4,18 (\pm 4,08)$, bet pacientiem aprūpes standarta grupā šā rādītāja izmaiņas tajā pašā laikā bija minimālas.

Tika veikts papildu 24 nedēļas ilgs randomizēts, dubultakls, daudzcentru pētījums ar 59 pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem, kuri bija atkarīgi no parenterālās barošanas. Mērķis bija novērtēt teduglutīda drošumu/panesamību, farmakokinētiku un efektivitāti. Tika pētītas divas teduglutīda devas: $0,025 \text{ mg/kg/dienā}$ ($n = 24$) un $0,05 \text{ mg/kg/dienā}$ ($n = 26$); 9 pacienti tika iesaistīti aprūpes standarta (*standard of care –SOC*) grupā. Randomizācija tika stratificēta pēc vecuma devu grupās. Tālāk norādītie rezultāti atbilst *ITT* populācijā novērotajiem ar ieteicamo devu $0,05 \text{ mg/kg/dienā}$.

Pilnīga pārtraukšana

Trīs (3) pediatriem pacientiem no grupas, kas saņēma $0,05 \text{ mg/kg}$, 24. nedēļā sasniedza papildu mērķa rādītāju, kad pilnībā varēja pārtraukt parenterālo barošanu.

Parenterālās barošanas apjoma samazinājums

Atbilstoši pacientu dienasgrāmatu datiem 18 pacienti ($69,2 \%$) no grupas, kas saņēma $0,05 \text{ mg/kg/dienā}$, ārstēšanas beigās sasniedza primāro mērķa rādītāju $\geq 20 \%$ samazinājumu *PN/IV* apjomā salīdzinājumā ar sākumstāvokli; *SOC* grupā šo mērķa rādītāju sasniedza 1 pacients ($11,1 \%$).

Parenterālās barošanas apjoma vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai atbilstoši pacientu dienasgrāmatu datiem bija $-23,30 (\pm 17,50) \text{ ml/kg/dienā}$, kas atbilst $-41,57 \% (\pm 28,90)$; vidējā izmaiņa *SOC* grupā bija $-6,03 (\pm 4,5) \text{ ml/kg/dienā}$ (kas atbilst $-10,21 \% [\pm 13,59]$).

Infūzijas laika samazinājums

Grupā, kas saņēma $0,05 \text{ mg/kg/dienā}$, 24. nedēļā infūzijas laika samazinājums bija $-3,03 (\pm 3,84)$ stundas/dienā, kas atbilst procentuālajai izmaiņai $-26,09 \% (\pm 36,14)$. Izmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli *SOC* grupā bija $-0,21 (\pm 0,69)$ stunda/dienā ($-1,75 \% [\pm 5,89]$).

Dienu/nedēļā skaita ar parenterālo barošanu vidējais samazinājums 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli atbilstoši pacientu dienasgrāmatu datiem bija $-1,34 (\pm 2,24)$ dienas/nedēļā, kas atbilst samazinājumam procentos par $-21,33\% (\pm 34,09)$. Samazinājuma *PN/IV* infūziju dienās nedēļā *SOC* grupā nebija.

Pieaugušie

Teduglutīdu pētīja 21 dienu ilgā atklātā, daudzcentru, devas noteikšanas pētījumā 17 pacientiem ar ĪZS, kurus sadalīja piecās ārstēšanas grupās un kuri saņēma 0,03 mg/kg, 0,10 mg/kg vai 0,15 mg/kg teduglutīda vienreiz dienā, vai 0,05 mg/kg un 0,075 mg/kg divas reizes dienā teduglutīda. Ārstēšanas rezultātā pastiprinājās gastrointestinālā šķidrums absorbcija par 750–1000 ml/dienā ar makroelementu un elektrolītu absorbcijas uzlabošanu, samazinājās stomālā vai fekālā šķidrums un makroelementu ekskrecija un uzlabojās zarnu gļotādas strukturālā un funkcionālā pielāgošanās. Strukturālā pielāgošanās bija atgriezeniska un atgriezās sākotnējā līmenī trīs nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

Pivotālā, 3. fāzes dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar ĪZS, kuriem bija nepieciešama parenterāla barošana, tika randomizēti un 43 pacienti līdz 24 nedēļām saņēma teduglutīdu 0,05 mg/kg dienā un 43 pacienti saņēma placebo.

Teduglutīda grupā pacientu skaits, kuriem par 20–100 % samazinājās nepieciešamība pēc parenterālās barošanas 20. un 24. pētījuma nedēļā, statistiski ticami pārsniedza placebo grupas pacientu skaitu (27 no 43 pacientiem, t.i. 62,8 %, salīdzinot ar 13 no 43 pacientiem, t.i. 30,2 %; $p = 0,002$).

Teduglutīda terapijas rezultātā pēc 24 nedēļām par 4,4 l nedēļā samazinājās nepieciešamība pēc parenterālas barošanas (pirms terapijas tas bija 12,9 l), salīdzinot ar 2,3 l/nedēļā placebo grupā (pirms terapijas tas bija 13,2 l). Divdesmit vienam (21) pacientam teduglutīda grupā (48,8 %), salīdzinot ar 9 pacientiem placebo grupā (20,9 %), vismaz par vienu dienu samazinājās nepieciešamība pēc parenterālās barošanas ($p = 0,008$).

Divdesmit septiņi procenti (97 %) pacientu (37 no 39 teduglutīda grupas pacientiem), kuri pabeidza placebo kontrolēto pētījumu, iesaistījās ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kur visi pacienti saņēma Revestive 0,05 mg/kg dienā turpmākos 2 gadus. Kopumā šajā pētījuma pagarinājumā piedalījās 88 pacienti, t.sk. arī 39 pacienti, kuri iepriekš saņēma placebo un 12 pacienti, kuri iepriekšējā pētījumā bija iekļauti, bet netika randomizēti; pētījuma pagarinājumu pabeidza 65 no 88 pacientiem. Turpināja uzkrāties pierādījumi par palielinātu atbildes reakciju uz ārstēšanu līdz 2,5 gadiem visās grupās, kas lietoja teduglutīdu. Tie izpaudās parenterālās barošanas apjoma samazinājumā, iegūstot papildu dienas nedēļā bez parenterālās barošanas un panākot atbalstu atradināšanai no parenterālās barošanas.

Trīsdesmit (30) no 43 ar teduglutīdu ārstētajiem pacientiem no pivotāla pētījuma, kas tika uzņemti pētījuma pagarinājumā, kopā ārstēja 30 mēnešus. No tiem 28 pacienti (93 %) sasniedza 20 % vai lielāku parenterālo atbalstu. No tiem, kas izrādīja reakciju galvenajā pētījumā, kas pabeidza pētījuma pagarinājumu, 21 no 22 (96 %) saglabāja atbildes reakciju uz teduglutīdu pēc 2 papildu ārstēšanas gadiem.

Vidējais samazinājums parenterālajā barošanā ($n = 30$) bija 7,55 l/nedēļā (65,6 % samazinājums salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Desmit (10) pacienti atradinājās no parenterālā atbalsta, saņemot ārstēšanu ar teduglutīdu 30 mēnešus. Pacienti turpināja lietot teduglutīdu, pat ja vairāk nebija nepieciešama parenterālā barošana. Šiem 10 pacientiem bija nepieciešams parenterālās barošanas atbalsts 1,2 līdz 15,5 gadus un, pirms ārstēšanas ar teduglutīdu, parenterālās barošanas atbalsts bija nepieciešams no 3,5 l/nedēļā līdz 13,4 l/nedēļā. Pētījuma beigās 21 (70 %), 18 (60 %) un 18 (60 %) no 30 pētījumu pabeigušajiem pacientiem sasniedza attiecīgi 1, 2 vai 3 dienu parenterālās barošanas samazinājumu nedēļā.

No 39 placebo pacientiem 29 pabeidza 24 mēnešu ārstēšanu ar teduglutīdu. Vidējais samazinājums parenterālajā barošanā bija 3,11 l/nedēļā (papildu 28,3 % samazinājums). Sešpadsmit (16;55,2 %) no 29 pētījumu pabeigušajiem pacientiem sasniedza 20 % vai lielāku parenterālās barošanas samazinājumu. Pētījuma beigās 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) un 5 (17,2 %) pacientu sasniedza attiecīgi 1,

2 vai 3 dienu parenterālās barošanas samazinājumu nedēļā. Divi (2) pacienti, lietojot teduglutīdu, atradinājās no parenterālās barošanas atbalsta.

No 12 pacientiem, kuri netika randomizēti galvenajā pētījumā, 6 pabeidza 24 mēnešu ārstēšanu ar teduglutīdu. Vidējais samazinājums parenterālajā barošanā bija 4,0 l/nedēļā (39,4 % samazinājums salīdzinot ar sākotnējo stāvokli – pētījuma pagarinājuma sākuma) un 4 no 6 pētījumu pabeigušajiem pacientiem (66,7 %) sasniedza 20 % vai lielāku parenterālās barošanas atbalsta samazinājumu. Pētījuma beigās 3 (50 %), 2 (33 %) un 2 (33 %) sasniedza attiecīgi 1, 2 vai 3 dienu parenterālās barošanas samazinājumu nedēļā. Viens pacients, lietojot teduglutīdu, atradinājās no parenterālās barošanas atbalsta.

Citā 3. fāzes dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar ĪZS, kuriem bija nepieciešama parenterālā barošana, līdz 24 nedēļām saņēma vai nu teduglutīdu 0,05 mg/kg dienā (n = 35), vai teduglutīdu 0,10 mg/kg dienā (n = 32), vai placebo (n = 16).

Pētījuma rezultātu primārā efektivitātes analīze neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību starp teduglutīda 0,10 mg/kg dienā grupas pacientiem un placebo grupas pacientiem, bet, lietojot ieteicamo teduglutīda devu 0,05 mg/kg dienā, nepieciešamība pēc parenterālās barošanas samazinājās vismaz par 20 % divdesmitajā un divdesmit ceturtajā ārstēšanas nedēļā, un tas statistiski ticami atšķīrās no placebo grupas rezultātiem (46 %, salīdzinot ar 6,3 %; $p < 0,01$). Teduglutīda terapijas rezultātā pēc 24 nedēļām nepieciešamais parenterālās barošanas apjoms samazinājās par 2,5 l nedēļā (pirms ārstēšanas – 9,6 l), placebo grupā – par 0,9 l nedēļā (pirms ārstēšanas – 10,7 l).

Teduglutīda terapijas rezultātā tievo zarnu gļotādas bārkstiņu augstums paaugstinājās un palielinājās absorbcijas spējas.

Sešdesmit piecus (65) pacientus ar ĪZS iesaistīja novērošanas pētījumā vēl uz 28 terapijas nedēļām. Teduglutīda grupas pacienti saņēma iepriekšējās devas, ko noteica pagarinājuma fāzē, bet placebo pacienti tika randomizēti un saņēma aktīvu terapiju, attiecīgi 0,05 vai 0,10 mg/kg dienā teduglutīda.

75 % pacientu, kuriem sākotnējā pētījuma 20. un 24. nedēļā nepieciešamība pēc parenterālās barošanas bija samazinājusies vismaz par 20 %, šis efekts uz teduglutīda terapiju saglabājās pēc 1 gada ilgas nepārtrauktas terapijas.

Pēc vienu gadu ilgas nepārtrauktas teduglutīda terapijas, nepieciešamais parenterālās barošanas apjoms nedēļā vidēji samazinājās par 4,9 l nedēļā (52 % no sākotnējā).

Divi (2) pacienti, kas saņēma ieteicamo teduglutīda devu, divdesmit ceturtajā nedēļā pārtrauca parenterālu barošanu. Vienam pacientam parenterālu barošanu varēja pārtraukt novērošanas pētījuma laikā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Revestive vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ĪZS ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Teduglutīds tiek ātri absorbēts no subkutānas injekcijas vietas un pie jebkuras devas sasniedz maksimālo līmeni plazmā pēc apmēram 3–5 stundām. Pēc subkutānas injekcijas teduglutīda absolūta biopieejamība ir augsta (88 %). Pēc atkārtotām subkutānām teduglutīda injekcijām nenovēro zāļu akumulāciju.

Izkliede

Pēc subkutānas injekcijas pacientiem ar ĪZS teduglutīda šķietamais izklijes tilpums ir 26 litri.

Biotransformācija

Teduglutīda metabolisms nav pilnībā izpētīts. Tā kā teduglutīds ir peptīds, domājams, ka tas metabolizējas tāpat kā citi peptīdi.

Eliminācija

Teduglutīda terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 2 stundas. Pēc teduglutīda intravenozas ievadīšanas, tā plazmas klīrenss ir apmēram 127 ml/stundā/kg, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam (GFĀ). Pētījumā, kurā izvērtēja farmakokinētiku subjektiem ar nieru darbības traucējumiem, apstiprināja renālo elimināciju. Pēc atkārtotām subkutānām teduglutīda injekcijām nenovēro zāļu akumulāciju.

Devu linearitāte

Ievadot vienreizējas vai atkārtotas subkutānas devas, līdz pat 20 mg, absorbcijas ātrums un intensitāte ir proporcionāla devai.

Farmakokinētika pacientu apakšgrupām

Pediātriskā populācija

Pēc subkutānas ievadīšanas līdzīga teduglutīda C_{max} , kas sekmēja efektivitātes atbildes reakcijas, vecuma grupās (no 4 mēnešu koriģētā gestācijas vecuma līdz 17 gadu vecumam) tika demonstrēta, izmantojot populāciju farmakokinētikas modelēšanu, pamatojoties uz FK paraugiem, kas paņemti no populācijas pēc 0,05 mg/kg dienā SK ievadīšanas. Tomēr pediātriskajiem pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz 17 gadiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, tika novērota vājāka sistēmiskā iedarbība (AUC) un īsāks eliminācijas pusperiods. Revestive farmakokinētiskais profils šajā pediātriskajā populācijā, ko vērtēja, izmantojot klīrensu un izkļiedes tilpumu, pēc koriģēšanas atbilstoši ķermeņa masai, atšķīrās no pieaugušajiem novērotā. Konkrēti, palielinoties vecumam no 4 mēnešiem līdz pieaugušā vecumam, samazinās klīrenss. Nav datu par pediātriskiem pacientiem ar vidējiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem un nieru slimību terminālā stadijā (NSTS).

Dzimums

Klīniskajos pētījumos nenoteica klīniski nozīmīgas atšķirības saistītas ar pacientu dzimumu.

Gados vecāki pacienti

Pirmās fāzes teduglutīda pētījumos nenoteica farmakokinētikas atšķirības veseliem cilvēkiem līdz 65 gadu vecumam un vecākiem par 65 gadiem. Pieredze par lietošanu cilvēkiem vecākiem par 75 gadiem ir ierobežota.

Aknu darbības traucējumi

Pirmās fāzes pētījumos izvērtēja aknu darbības traucējumu ietekmi uz teduglutīda farmakokinētiku pēc 20 mg teduglutīda subkutānas ievadīšanas. Pēc vienreizējas teduglutīda 20 mg subkutānas injekcijas maksimālā iedarbība un kopējais iedarbības ilgums pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija mazāks (10–15 %) nekā veseliem cilvēkiem salīdzinājuma grupā.

Nieru darbības traucējumi

Pirmās fāzes pētījumos izvērtēja nieru darbības traucējumu ietekmi uz teduglutīda farmakokinētiku pēc 10 mg teduglutīda subkutānas ievadīšanas. Pacientiem ar progresējošiem nieru darbības traucējumiem un tai skaitā arī pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā teduglutīda primārie farmakokinētikas parametri paaugstinājās līdz 2,6 (AUC_{inf}) un 2,1 (C_{max}), salīdzinot ar veselu cilvēku farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Subhroniskos un hroniskos toksikoloģijas pētījumos novēroja žultspūšļa hiperplāziju, hepātisko žultsvadu un aizkuņģa dziedzera izvadū hiperplāziju. Šīs reakcijas, iespējams, bija saistītas ar teduglutīda farmakoloģisko iedarbību un pēc ilgstošas lietošanas tās izzuda dažādā ātrumā 8–13 nedēļu ilgā atveseļošanas periodā.

Reakcijas injekcijas vietā

Preklīniskajos pētījumos injekcijas vietā novēroja smagu granulomatozu iekaisumu.

Kancerogenitāte/mutagenitāte

Standarta genotoksicitātes testos teduglutīdam bija negatīvi rezultāti.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām, vīriešu kārtas īpatņiem, kuriem teduglutīda koncentrācija plazmā 32 un 155 reizes pārsniedza cilvēkiem ieteicamo dienas devu, tika konstatēti ar terapiju saistīti labdabīgi audzēji, t.sk. arī žultsvadu epitēlija audzēji (sastopamības biežums bija attiecīgi 1 no 44 un 4 no 48). 1 no 50 vīriešu dzimuma žurkām un 5 no 50 vīriešu dzimuma žurkām, kuriem teduglutīda koncentrācija plazmā attiecīgi 10 un 155 reizes pārsniedza cilvēkiem ieteicamo dienas devu, noteica tukšās zarnas (*jejunum*) gļotādas adenomas. Turklāt tukšās zarnas adenokarcinomu noteica vīriešu dzimuma žurkai, kura saņēma viszemāko pārbaudāmo devu (dzīvniekam koncentrācija plazmā pārsniedza cilvēkam atļauto koncentrāciju plazmā 10 reizes).

Toksiskā ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Teduglutīda toksiskā ietekme uz reproduktivitāti un attīstību tika pētīta uz žurkām un trušiem, izmantojot subkutāni ievadītas 0, 2, 10 un 50 mg/kg dienā devas. Teduglutīds neietekmēja reproduktīvo uzvedību, attīstību *in utero* vai citus attīstības parametrus, ko lieto, lai novērtētu auglību, embrija-augļa attīstību un pre- un postnatālo attīstību. Farmakokinētiskie dati liecina, ka teduglutīda iedarbība uz truša embrijiem un zīdāmiem žurku mazuļiem ir ļoti maza.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

L-histidīns

Mannīts

Nātrijs fosfāta monohidrāts

Nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

4 gadi.

Sagatavotas zāles

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas temperatūrā līdz 25 °C.

No mikrobioloģijas viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties, izņemot gadījumu, ja sagatavošanas paņēmieni novērš bakteriālas piesārņošanas iespējamību.

Ja neizlieto nekavējoties, par lietošanai gatavu zāļu uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem atbild lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, izņemot gadījumu, kad sagatavošana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris

3 ml flakons (stikls) ar gumijas aizbāzni (brombutils) satur 1,25 mg teduglutīda.

Šķīdinātājs

Pilnšļirce (stikls) ar plunžeri (brombutils) satur 0,5 ml šķīdinātāja.

Iepakojumā 28 pulvera flakoni ar 28 pilnšļircēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidešanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nepieciešamo flakonu skaitu vienas devas ievadīšanai aprēķina, ņemot vērā pacienta svaru un ieteicamo devu 0,05 mg/kg/dienā. Ārstam katras vizītes laikā pacients jānosver, jānosaka dienas deva, kas jālieto līdz nākamai vizītei un attiecīgi par to jāinformē pacients.

Tabula, kurā norādīts injicējamā šķīduma daudzums atkarībā no ķermeņa masas pediatriiskajiem pacientiem, ir iekļauta 4.2. apakšpunktā.

Pilnšļircei jāpievieno adata šķīduma sagatavošanai.

Pulveris flakonā jāizšķīdina, pievienojot tam visu šķīdinātāju no pilnšļirces.

Flakonu nedrīkst kratīt, bet tas jāparotē starp plaukstām un vienreiz jāapgriež otrādi. Kad flakonā ir iegūts bezkrāsains šķīdums, tas jāievelk 1 ml injekcijas šļircē (vai 0,5 ml vai mazākā injekcijas šļircē lietošanai bērniem) ar iedaļas lielumu mazāku vai vienādu ar 0,02 ml (nav iepakojumā).

Ja nepieciešami divi flakoni, šīs pašas darbības jāatkārto ar otru flakonu un papildus nepieciešamais šķīduma daudzums jāievelk tajā pašā šļircē, kur jau ir šķīdums no pirmā flakona. Jebkurš šķīduma daudzums, kas pārsniedz nozīmēto devu, ir jāizvada no šļirces un jāiznīcina.

Šķīdums ir jāievada subkutāni ar adatu subkutānām injekcijām, kura der lietošanai bērniem, nofirītā vēdera priekšējās sienas laukumā, ja tas nav iespējams – augšstilbā (skatīt 4.2. apakšpunktu „Lietošanas veids”).

Sīkāku informāciju par Revestive sagatavošanu un injicēšanu skatīt lietošanas instrukcijā.

Injekcijas šķīdumu nedrīkst lietot, ja tas ir duļķains vai satur piemaisījumus.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Visas adatas un šļirces ir jāievieto asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/787/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 30. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. 23. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revestive 5 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens pulvera flakons satur 5 mg teduglutīda*(*teduglutide*).

Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 5 mg teduglutīda 0,5 ml šķīduma, kas atbilst koncentrācijai 10 mg/ml.

*Glikagonam līdzīgā peptīda-2 (GLP-2) analogs ir iegūts no *Escherichia coli* šūnām ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir balts, un šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Revestive paredzēts pacientiem no 4 mēnešu koriģētā gestācijas vecuma un vecākiem īsās zarnas sindroma (ĪZS) ārstēšanai. Pacientu stāvoklim pēcoperācijas zarnu adaptācijas periodā jābūt stabilam.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze ĪZS ārstēšanā.

Ārstēšanu drīkst uzsākt tad, kad ir pamats uzskatīt, ka pacienta stāvoklis pēc zarnu adaptācijas perioda kļuvis stabils. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic intravenoza šķīduma optimizācija un stabilizācija un barošanas atbalsts.

Ārsta klīniskajā novērtējumā jāņem vērā individuālās ārstēšanas mērķi un pacienta vēlmes. Ja nav sasniegts vispārējs pacienta stāvokļa uzlabojums, ārstēšana jāpārtrauc. Visiem pacientiem efektivitāte un drošums rūpīgi jānovēro saskaņā ar pašreizējām klīniskās terapijas vadlīnijām.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā Revestive deva ir 0,05 mg uz kg ķermeņa masas vienreiz dienā.

Injekcijas šķīduma daudzums atkarībā no ķermeņa masas norādīts tālāk tekstā 1. tabulā. Ņemot vērā ĪZS populācijas heterogenitāti, dažiem pacientiem, lai uzlabotu terapijas panesamību, vēlams apsvērt rūpīgi kontrolētu dienas devas lejup titrāciju. Ja ir izlaista deva, tā jāinjicē, cik ātri vien iespējams tajā pašā dienā.

Ārstēšanas ietekme jāizvērtē pēc 6 mēnešiem. Ierobežoti klīnisko pētījumu dati liecina, ka dažiem pacientiem var būt nepieciešams ilgāks laiks, lai reaģētu uz ārstēšanu (t. i., tiem pacientiem, kuriem joprojām ir resnās zarnas nepārtrauktība vai distāla/termināla līkumainā zarna); ja pēc 12 mēnešiem vispārējs uzlabojums nav panākts, jāpārskata nepārtrauktas ārstēšanas nepieciešamība.

Ārstēšanas turpināšana tiek rekomendēta pacientiem, kas ir atradināti no parenterālas barošanas.

1. tabula

Ķermeņa masa	5 mg stiprums Injicējamais daudzums
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

Pediātriskā populācija (≥ 1 gads)

Ārstēšana jāsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze bērnu ĪZS ārstēšanā.

Ieteicamā Revestive deva, lietojot bērniem un pusaudžiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem), ir tāda pati kā pieaugušajiem (0,05 mg/kg ķermeņa masas vienreiz dienā). Injekcijas šķīduma daudzums atkarībā no ķermeņa masas, ja izmanto 5 mg stipruma flakonu, norādīts 2. tabulā tālāk tekstā. Lietošanai bērniem ir pieejams arī 1,25 mg stipruma flakons (pacientiem ar ķermeņa masu < 20 kg).

Ja ir izlaista deva, tā jāinjicē, cik ātri vien iespējams tajā pašā dienā. Ieteicams 6 mēnešus ilgs ārstēšanas periods, pēc tam jāizvērtē ārstēšanas efektivitāte. Bērniem, jaunākiem par divu gadu vecumu, ārstēšana jāizvērtē pēc 12 nedēļām. Dati par pediātriskiem pacientiem pēc 6 mēnešiem nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabula

Ķermeņa masa	5 mg stiprums Injicējamais daudzums
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	Skatīt 1. tabulu sadaļā „Pieaugušie”.

Pediātriskā populācija (vecumā no 4 mēnešiem līdz mazāk nekā 12 mēnešiem)

Pediātriskiem pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz mazāk nekā 12 mēnešiem jāizmanto Revestive 1,25 mg flakons. Informāciju par devām skatīt Revestive 1,25 mg pulvera un šķīdinātāja injekciju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem un pediātriskiem pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieaugušiem pacientiem un pediātriskiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens mazāks par 50 ml/min) un nieru slimību terminālā stadijā dienas deva ir jāsamazina par 50 % (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz pētījuma datiem pētāmajām personām ar B pakāpes aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Revestive lietošana nav pētīta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (< 4 mēnešiem)

Pašlaik nav pieejami dati par bērniem līdz 4 mēnešu koriģētajam gestācijas vecumam.

Lietošanas veids

Pagatavotais šķīdums jāievada subkutānas injekcijas veidā vienreiz dienā, mainot injekciju vietu vienā no četriem kvadrantiem vēdera priekšējā sienā. Ja injekciju vēdera priekšējā sienā ir grūti veikt sāpju, rētu vai sabiezējumu dēļ, to var ievadīt arī augšstilbā. Revestive nedrīkst ievadīt intravenozi vai intramuskulāri.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai tetraciklīna atliekām.

Aktīvs ļaundabīgs process vai aizdomas par to.

Pacienti, kuri pēdējo piecu gadu laikā ir slimojuši ar ļaundabīgiem audzējiem kuņģa-zarnu traktā, aknu un žults izvades sistēmā un aizkuņģa dziedzerī.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ir stingri ieteicams katru reizi, kad pacientam ievada Revestive, reģistrēt zāļu nosaukumu un partijas numuru, lai uzturētu saikni starp pacientu un zāļu partiju.

Pieaugušie

Kolorektālie polipi

Uzsākot terapiju ar Revestive, ir jāveic kolonoskopija ar polipu rezekciju. Kolonoskopiskas pārbaudes (vai alternatīva attēlveidošana) tiek rekomendētas reizi gadā pirmos 2 gadus pēc Revestive terapijas. Turpmāk kolonoskopijas tiek rekomendētas vismaz reizi piecos gados. Lēmumu par biežākas novērošanas nepieciešamību pieņem individuāli, ņemot vērā pacienta īpašības (piemēram, vecumu, pamatslimību). Skatīt arī 5.1. apakšpunktu. Ja tiek diagnosticēts polips, rekomendē ievērot spēkā esošās vadlīnijas par turpmāko polipu novērošanu. Ļaundabīga procesa gadījumā terapija ar Revestive ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Jaunveidojumi kuņģa-zarnu traktā, t.sk. aknu-žultsvadu sistēmā

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām noteica labdabīgus audzējus tievajās zarnās un ekstrahepatiskajos žultsvados. Klīniskajos pētījumos, kas bija ilgāki par vienu gadu, šos datus neapstiprināja. Ja atklāj jaunveidojumu, tas jāizņem. Ļaundabīga procesa gadījumā ārstēšana ar Revestive ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Žultspūslis un žultsvadi

Klīniskajos pētījumos ziņots par holecistīta, holangīta un holelitiāzes gadījumiem. Žultspūšļa vai ar žultsceļiem saistītu simptomu gadījumos, ir atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju ar Revestive.

Aizkuņģa dziedzera slimības

Klīniskajos pētījumos ziņots par šādām ar aizkuņģa dziedzera saistītām nevēlamām blakusparādībām: hronisks un akūts pankreatīts, aizkuņģa dziedzera izvada stenoze, aizkuņģa dziedzera infekcijas un paaugstināts amilāzes un lipāzes līmenis asinīs. Ja rodas ar aizkuņģa dziedzera saistītas nevēlamās blakusparādības, atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju ar Revestive.

Tievās zarnas, žultspūšļa un žultsvadu, aizkuņģa dziedzera kontrole

ĪZS pacientiem ir jābūt stingrā uzraudzībā saskaņā ar klīniskās terapijas vadlīnijām. Tas parasti ietver tievās zarnas funkcijas kontroli, žultspūšļa un žultsvadu, aizkuņģa dziedzera pazīmju un simptomu kontroli un, ja nepieciešams, papildus laboratorisko izmeklējumu veikšanu un atbilstošu attēlveidošanas metožu pielietošanu.

Zarnu obstrukcija

Klīniskajos pētījumos ziņots par zarnu obstrukcijas gadījumiem. Atkārtotas zarnu obstrukcijas gadījumos ir vēlreiz jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju ar Revestive.

Šķidrums pārslodze un elektrolītu līdzsvars

Lai izvairītos no šķidrums pārslodzes vai dehidratācijas, nepieciešama rūpīga parenterālā atbalsta pielāgošana pacientiem, kuri lieto Revestive. Visas terapijas laikā rūpīgi jāuzrauga elektrolītu līdzsvars un šķidrums daudzums, it īpaši sākotnējās terapeitiskās atbildes reakcijas laikā un pārtraucot Revestive terapiju.

Šķidrums pārslodze

Klīniskajos pētījumos novērota šķidrums pārslodze. Ar šķidrums pārslodzi saistītās nevēlamās blakusparādības visbiežāk attīstās pirmajās 4 terapijas nedēļās un mazinās laika gaitā.

Tā kā palielinās šķidruma uzsūkšanās, rūpīgi jākontrolē pacienti ar sirds-asinsvadu slimībām, piemēram, sirds mazspēju un hipertensiju, lai novērstu šķidruma pārslodzi, īpaši terapijas sākumā. Pacienti ir jābrīdina, ka jākonsultējas ar ārstu, ja pēkšņi palielinās svars, parādās sejas pietūkums, pietūkst potītes un/vai parādās aizdusa. Kopumā šķidruma pārslodzi var novērst, atbilstoši un savlaicīgi izvērtējot parenterālās barošanas vajadzības. Pirmajos ārstēšanas mēnešos šis novērtējums jāveic biežāk.

Klīniskajos pētījumos novērota sastrēguma sirds mazspēja. Ja izteikti pasliktinās sirds-asinsvadu slimība, atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju ar Revestive.

Dehidrācija

Pacienti ar ĪZS ir uzņēmīgi pret dehidratāciju, kas var izraisīt akūtu nieru mazspēju. Pacientiem, kas saņem Revestive, parenterālā barošana ir jāsamazina uzmanīgi, un to nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Pēc parenterālās barošanas samazināšanas ir jānovērtē pacienta nodrošinājums ar šķidrumu, un jāveic atbilstoša pielāgošana, ja nepieciešams.

Vienlaicīgi lietotas zāles

Pacientus, kuri vienlaicīgi iekšķīgi lieto citas zāles, kam nepieciešama devas titrēšana vai ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, rūpīgi jānovēro, jo var palielināties zāļu absorbcija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas klīniskās situācijas

Nav pētīta Revestive lietošana pacientiem ar nopietnām, klīniski nestabilām blakus slimībām (piemēram, sirds-asinsvadu, elpošanas sistēmas, nieru slimībām, infekcijām, endokrīnajām, aknu vai CNS slimībām) vai pacientiem, kuriem pēdējo piecu gadu laikā bijuši ļaundabīgi audzēji (skatīt 4.3. apakšpunktu). Revestive jāizraksta piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Revestive lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Dati par lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem neliecina par nepieciešamību ierobežot lietošanu.

Ārstēšanas pārtraukšana

Dehidratācijas riska dēļ Revestive lietošanas pārtraukšana ir jāveic uzmanīgi.

Pediatriskā populācija

Skatīt šajā sadaļā arī vispārējos piesardzības pasākumus pieaugušajiem.

Kolorektālie polipi/jaunveidojumi

Pirms ārstēšanas ar Revestive uzsākšanas visiem bērniem un pusaudžiem būtu veicama slēpto asiņu noteikšana fēcēs. Kolonoskopija/sigmoskopija vajadzīga gadījumā, ja ir pierādījumi neizskaidrotai asiņu klātbūtnei fēcēs. Turpmākās analīzes slēpto asiņu noteikšanai fēcēs bērniem un pusaudžiem būtu veicamas reizi gadā, kamēr viņi saņem Revestive.

Kolonoskopija/sigmoskopija ir ieteicama visiem bērniem un pusaudžiem, kas ir lietojuši zāles vienu gadu, un pēc tam reizi 5 gados, kamēr norit nepārtraukta terapija ar Revestive, un gadījumā, ja viņiem ir jauna vai neizskaidrota asiņošana no kuņģa-zarnu trakta.

Palīgvielas

Revestive viena deva satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg). Tas nozīmē, ka zāles praktiski nesatur nātriju.

Piesardzīgi Revestive jānozīmē pacientiem, kuriem ir zināma paaugstināta jutība pret tetraciklīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniski farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pētījumi *in vitro* apliecina, ka teduglutīds neinhibē citohroma P450 zāles metabolizējošos enzīmus. Ņemot vērā teduglutīda farmakodinamisko iedarbību, var palielināties vienlaikus lietoto zāļu absorbcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Revestive lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Revestive lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai teduglutīds izdalās cilvēka pienā. Žurkām pēc vienreizējas 25 mg/kg subkutānas injekcijas, vidējā teduglutīda koncentrācija pienā bija mazāka par 3 % no koncentrācijas mātes plazmā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Revestive lietošanas barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Nav datu par teduglutīda ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Revestive maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr klīnisko pētījumu laikā ir saņemti ziņojumi par sinkopes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādi gadījumi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Datus par nevēlamajām blakusparādībām ieguva no 2 placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kad 109 pacienti ar ĪZS saņēma teduglutīdu līdz pat 24 nedēļām vai nu 0,05 mg/kg/dienā, vai 0,10 mg/kg/dienā. Nevēlamās blakusparādības teduglutīda lietotāju grupā novēroja apmēram 52 % pacientu (salīdzinot ar 36 % placebo grupā). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes vēderā un vēdera uzpūšanās (45 %), elpceļu infekcijas (28 %) (tostarp nazofaringīts, gripa, augšējo elpceļu infekcijas un apakšējo elpceļu infekcijas), slikta dūša (26 %), reakcijas injekcijas vietā (26 %), galvassāpes (16 %) un vemšana (14 %). Apmēram 38 % pacientu ar stomu bija kuņģa-zarnu trakta stomas komplikācijas. Lielākoties šīs reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas.

Nenoteica jaunus drošuma signālus pacientiem, kuri lietoja teduglutīdu 0,05 mg/kg/dienā līdz 30 mēnešiem ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas, ievērojot MedDRA klasifikāciju pa orgānu sistēmām un pēc sastopamības biežuma. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Visas pēcreģistrācijas periodā identificētās nevēlamās blakusparādības ir *kursīvā*.

Sastopamības biežums Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Elpceļu infekcija*	<i>Gripai līdzīga slimība</i>		
Imūnās sistēmas traucējumi				<i>Pastiprināta jutība</i>
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba Šķidruma pārslodze		
Psihiskie traucējumi		Trauksme Bezmiēgs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Sirds funkcijas traucējumi		Sastrēguma sirds mazspēja		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Sinkope	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Klepus Aizdusa		

Sastopamības biežums Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vēdera uzpūšanās Sāpes vēderā Slikta dūša Vemšana	Polips resnajā vai taisnajā zarnā Stenoze resnajā zarnā Meteorisms Zarnu obstrukcija Aizkuņģa dziedzera vada stenoze Pankreatīts [†] Tievās zarnas stenoze	Polips divpadsmitpirkstu zarnā	<i>Polips kuņģī</i>
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Holecistīts Akūts holecistīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā [‡]	Perifērā tūska		<i>Šķidruma aizture</i>
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kuņģa-zarnu trakta stomas komplikācijas			

* Iekļauj šādus terminus: nazofaringīts, gripa, augšējo elpceļu infekcija un apakšējo elpceļu infekcija.
† Iekļauj šādus terminus: pankreatīts, *akūts pankreatīts* un hronisks pankreatīts.
‡ Iekļauj šādus terminus: asinsizplūdums injekcijas vietā, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, pietūkums injekcijas vietā un asiņošana injekcijas vietā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imunogenitāte

Tāpat kā jebkuras zāles, kas satur peptīdus un tādēļ ir potenciāli imunogēnas, Revestive, iespējams, var ierosināt antivielu veidošanos. Atbilstīgi integrētajiem datiem no diviem pētījumiem par pieaugušajiem ar ĪZS (6 mēnešus ilgā randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kam sekoja 24 mēnešus ilgs atklāts pētījums) antivielu pret teduglutīdu attīstība pētījuma dalībniekiem, kam vienreiz dienā subkutāni ievadīja 0,05 mg/kg teduglutīda, bija 3 % (2/60) 3. mēnesī, 17 % (13/77) 6. mēnesī, 24 % (16/67) 12. mēnesī, 33 % (11/33) 24. mēnesī un 48 % (14/29) 30. mēnesī. 3. fāzes pētījumos, kuros ĪZS pacienti saņēma teduglutīdu ≥ 2 gadus, antivielas pret *E. coli* proteīnu (no ražošanas atlikušajām producenta celma olbaltumvielām) izstrādājās 28 % pacientu. Antivielu veidošanās nav saistīta ar klīniski nozīmīgām drošuma izpausmēm, samazinātu efektivitāti vai izmainītu Revestive farmakokinētiku.

Reakcijas injekcijas vietā

26 % ĪZS pacientu, kuri saņēma teduglutīdu, novēroja reakcijas injekcijas vietā, salīdzinot ar 5 % pacientu placebo grupā. Reakcijas bija asinsizplūdums injekcijas vietā, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, pietūkums injekcijas vietā un asiņošana injekcijas vietā (skatīt arī 5.3. apakšpunktu). Lielākā daļa reakciju bija vidēji smagas, un zāļu lietošana nevienā gadījumā nebija jāpārtrauc.

C reaktīvā olbaltumviela

Pirmajās septiņās teduglutīda lietošanas dienās C reaktīvās olbaltumvielas līmenis paaugstinās līdz apmēram 25 mg/l (vidēji); turpinot injekcijas ik dienu, tas pakāpeniski samazinās. Pēc 24 nedēļām, turpinot ārstēšanos ar teduglutīdu, pacientiem konstatē tikai neredzami paaugstinātu C reaktīvās olbaltumvielas līmeni – apmēram 1,5 mg/l. Šīs izmaiņas parasti nav saistītas ar citu laboratorisko rādītāju izmaiņām vai klīniskajiem simptomiem. C reaktīvās olbaltumvielas līmeņa vidējais palielinājums no sākotnējā pēc ilgtermiņa ārstēšanas ar teduglutīdu līdz 30 mēnešiem nebija klīniski nozīmīgs.

Pediātriskā populācija

Divās pabeigtās klīniskās izpētēs iesaistīja 87 pediātriskos pacientus (vecumā no 1 līdz 17 gadiem), kuri teduglutīdu saņēma līdz 6 mēnešiem ilgi. Neviens patients blakusparādību dēļ nepārtrauca dalību pētījumos. Kopumā teduglutīda drošuma profils (iekļaujot gan nevēlamo blakusparādību veidu un attīstības biežumu, gan imunogenitāti) bērniem un pusaudžiem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) bija tāds pats kā pieaugušajiem.

Trīs pabeigtos klīniskajos pētījumos ar pediātriskiem pacientiem (korigētajā gestācijas vecumā no 4 līdz < 12 mēnešiem) ziņotais drošuma profils bija atbilstošs drošuma profilam, ko novēroja iepriekšējos pediātriskos pētījumos, un jaunas drošuma problēmas netika konstatētas.

Par pediātrisko populāciju ir pieejami ierobežoti ilgtermiņa drošuma dati. Nav datu par bērniem, kas jaunāki par 4 mēnešiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskās izpētes laikā maksimālā lietotā teduglutīda deva bija 86 mg/dienā 8 dienas. Nenovēroja neparedzētas sistēmiskas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pārdozēšanas gadījumā pacients uzmanīgi jānovēro veselības aprūpes profesionāļiem.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX08

Darbības mehānisms

Dabiskais cilvēka glikagonam līdzīgais peptīds-2 (GLP-2) ir peptīds, ko sekretē zarnu L šūnas un kas pastiprina asinsriti zarnās un aknu vārtu vēnā, inhibē kuņģa skābes sekrēciju un samazina zarnu motilitāti. Teduglutīds ir GLP-2 analogs. Vairākos neklīniskajos pētījumos pierādīja, ka teduglutīds, paaugstinot zarnu bārkstiņu augstumu un kriptu dziļumu, saglabā zarnu gļotādas integritāti, veicinot bojājumu sadzīšanu un normālu augšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Tāpat kā GLP-2, teduglutīds sastāv no 33 aminoskābēm, tikai N zarā otrajā pozīcijā alanīns ir aizvietots ar glicīnu. Vienas aminoskābes aizvietošana dabiskajā GLP-2 nodrošina, ka *in vivo* enzīms dipeptidilpeptidāze-IV (DPP-IV) to nevar sašķelt, un tā eliminācijas pusperiods pagarinās. Teduglutīds palielina zarnu epitēlija bārkstiņu augstumu un kriptu dziļumu.

Pamatojoties uz preklīnisko pētījumu atradēm (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu) un ierosināto darbības mehānismu ar trofisko iedarbību uz zarnu gļotādu, var būt palielināts tievo un/vai resno zarnu neoplāziju risks. Klīniskie pētījumi nedz apstiprināja, nedz noliedza šī riska palielināšanos. Klīnisko pētījumu laikā bija vairāki resnās zarnas un taisnās zarnas polipu gadījumi, kaut gan sastopamības biežums bija tāds pats kā placebo grupā. Bez papildu prasības veikt kolonoskopiju un polipu rezekciju terapiju uzsākot (skatīt 4.4. apakšpunktu), katram pacientam jānovērtē nepieciešamība sastādīt pastiprinātas novērošanas plānu, ņemot vērā pacienta raksturojumu (piemēram, vecumu un pamatslimību, iepriekš konstatētos polipus utt.).

Klīniskā efektivitāte

Pediatriiskā populācija

Pediatriiskā populācija vecumā no 4 mēnešiem līdz mazāk nekā 12 mēnešiem

Norādītie efektivitātes dati ir iegūti no 1 kontrolēta un 1 nekontrolēta pamatpētījuma, kurš ilga 28 nedēļas, kā arī 2 pagarinājuma pētījumiem, kuros veica līdz 9 cikliem teduglutīda terapijas (katrā ciklā 24 nedēļas). Šajos pētījumos piedalījās zīdaiņi, kuru koriģētais gestācijas vecums bija no 4 mēnešiem līdz < 12 mēnešiem: 10 zīdaiņi (2 zīdaiņi vecumā no 4 mēnešiem līdz < 6 mēnešiem, 8 zīdaiņi vecumā no 6 līdz < 12 mēnešiem) kontrolētā pētījumā (5 teduglutīda ārstēšanas grupā un 5 standarta aprūpes grupā), 2 zīdaiņi nekontrolētā pētījumā (abi ārstēti). Dalību kontrolētajā pamatpētījumā pabeidza un dalību pagarinājuma pētījumā turpināja 6 no 10 zīdaiņiem (5 ārstēti un 1 neārstēti). Dalību nekontrolētajā pamatpētījumā pabeidza 2 zīdaiņi, kuri arī turpināja dalību otrajā pagarinājuma pētījumā (abi ārstēti). Šajos pētījumos zīdaiņus ārstēja ar 0,05 mg/kg teduglutīda dienā. Neskatoties uz ierobežoto paraugkopas lielumu pamata un pagarinājuma pētījumos, tika novērots klīniski nozīmīgs skaitlisks samazinājums saistībā ar nepieciešamo parenterālo atbalstu.

Kontrolētais pamatpētījums

Pilnīga atteikšanās no barošanas

Nevienam pacientam neizdevās panākt pilnīgu enterālo autonomiju, proti, pilnīgu atteikšanos no PB pamata vai pagarinājuma pētījumos.

Parenterālās barošanas apjoma samazinājums

Pamatojoties uz pacientu dienasgrāmatas datiem, kontrolētajā pamatpētījumā 3 (60,0 %) pacientiem, kas bija iekļauti TED grupā, un 1 (20,0 %) pacientam, kas bija iekļauts SOC (*standard of care* – standarta aprūpes) grupā, PB daudzums ārstēšanas beigās (*EOT – end of treatment*) salīdzinājumā ar sākotnējo samazinājās vismaz par 20 % (par 2 pacientiem SOC grupā nebija datu). TED grupā vidējās PB apjoma izmaiņas *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg dienā (-24,8 %). SOC grupā vidējās PB apjoma izmaiņas *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg dienā (-16,8 %).

Parenterālās barošanas kaloriju skaita samazinājums

Pamatojoties uz pacientu dienasgrāmatas datiem, kontrolētajā pamatpētījumā vidējās procentuālās izmaiņas uzņemto PB kaloriju skaitā *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-27,0 \pm 29,47$ % TED grupai un $-13,7 \pm 21,87$ % SOC grupai.

Infūzijas laika samazinājums

Kontrolētā pamatpētījuma TED grupā dienasgrāmatā norādītā PB infūzijas laika izmaiņas *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-3,1 \pm 3,31$ stundas dienā (-28,9 %) un $-1,9 \pm 2,01$ dienas nedēļā (-28,5 %). SOC grupā dienasgrāmatā norādītā PB infūzijas laika izmaiņas *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-0,3 \pm 0,63$ stundas dienā (-1,9 %), kā arī nebija novērojamas izmaiņas PB infūzijas laika dienu skaitā vienā nedēļā.

Nekontrolētais pamatpētījums

Pilnīga atteikšanās no barošanas

Nevienam pacientam neizdevās panākt pilnīgu atteikšanos no parenterālās barošanas.

Parenterālās barošanas apjoma samazinājums

No diviem zīdaiņiem, kas bija iekļauti pētījumā un to pabeidza, teduglutīda terapijas laikā 1 zīdaiņim konstatēja PB apjoma samazinājumu par ≥ 20 %. Vidējās izmaiņas PB apjomā *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg dienā (-26,7 %).

Parenterālās barošanas kaloriju skaita samazinājums

Zīdaiņiem vidējās izmaiņas uzņemto PB kaloriju skaitā *EOT* laikā salīdzinājumā ar sākotnējo bija $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg dienā (-25,7 %).

Infūzijas laika samazinājums

Ikdienas PB lietošanas stundu skaitā nevienam no 2 zīdaiņiem pētījuma laikā nebija izmaiņu.

Pediātriskā populācija vecumā no 1 līdz 17 gadiem

Norādītie dati par drošumu ir iegūti no 2 kontrolētiem pētījumiem pediātrijas pacientiem, kas bija līdz 24 nedēļām ilgi. Šajos pētījumos bija iekļauts 101 pacients sekojošās vecuma grupās: 5 pacienti 1-2 gadus veci, 56 pacienti vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, 32 pacienti vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 7 pacienti vecumā no 12 līdz < 17 gadiem, un 1 pacients vecumā no 17 līdz < 18 gadiem. Neraugoties uz ierobežoto parauga izmēru, kas neļāva veikt nozīmīgu statistisku salīdzināšanu, klīniski nozīmīga, skaitliski mazāka nepieciešamība pēc parenterālas palīdzības tika novērota visās vecuma grupās.

Teduglutīdu pētīja 12 nedēļas ilgā atklātā klīniskajā pētījumā 42 pediātriskajiem pacientiem vecumā no 1 gada līdz 14 gadiem ar ĪZS, kuri bija atkarīgi no parenterālās barošanas. Pētījuma mērķi bija novērtēt teduglutīda drošumu un panesamību, kā arī efektivitāti salīdzinājumā ar aprūpes standartu. Trīs (3) teduglutīda devas – 0,0125 mg/kg/dienā (n = 8), 0,025 mg/kg/dienā (n = 14) un 0,05 mg/kg/dienā (n = 15) – pētīja 12 nedēļas. Aprūpes standarta grupā iesaistīja piecus (5) pacientus.

Pilnīga pārtraukšana

Trīs pacientiem (3/15, 20 %), kas saņēma ieteicamo teduglutīda devu, 12. nedēļā pārtrauca parenterālu barošanu. Pēc 4 nedēļu ilga nogaidīšanas perioda divi no šiem pacientiem bija atsākuši izmantot parenterālās barošanas atbalstu.

Parenterālās barošanas apjoma samazinājums

Parenterālās barošanas apjoma vidējā izmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli 12. nedēļā *ITT* populācijā atbilstīgi ārsta noteiktajiem datiem bija -2,57 (\pm 3,56) l/nedēļā, kas atbilst -39,11 % (\pm 40,79) vidējam samazinājumam, bet aprūpes standarta grupā tā bija 0,43 (\pm 0,75) l/nedēļā, kas atbilst 7,38 % (\pm 12,76) pieaugumam. 16. nedēļā (4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām) parenterālās barošanas apjoma samazinājums joprojām bija nepārprotams, taču mazāks par 12. nedēļā novēroto, pacientiem vēl aizvien saņemot teduglutīdu (vidējais samazinājums -31,80 % (\pm 39,26), salīdzinot ar 3,92 % (\pm 16,62) pieaugumu aprūpes standarta grupā).

Parenterālās barošanas kaloriju samazinājums

12. nedēļā parenterālās barošanas kaloriju patēriņa vidējā izmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli *ITT* populācijā bija -35,11 % (\pm 53,04) atbilstīgi ārsta noteiktajiem datiem. Attiecīgā izmaiņa aprūpes standarta grupā bija 4,31 % (\pm 5,36). 16. nedēļā parenterālās barošanas kaloriju patēriņš turpināja samazināties, vidējās izmaiņas procentos salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija -39,15 % (\pm 39,08), bet aprūpes standarta grupā tās bija -0,87 % (\pm 9,25).

Enterālās barošanas apjoma un enterālās barošanas kaloriju pieaugums

Atbilstīgi noteiktajiem datiem 12. nedēļā enterālās barošanas apjoma vidējā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar sākumstāvokli *ITT* populācijā bija 25,82 % (\pm 41,59), bet aprūpes standarta grupā tā bija 53,65 % (\pm 57,01). Attiecīgais enterālās barošanas kaloriju pieaugums bija 58,80 % (\pm 64,20), salīdzinot ar 57,02 % (\pm 55,25) aprūpes standarta grupā.

Infūzijas laika samazinājums

12. nedēļā dienu/nedēļā skaita ar parenterālo barošanu vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli *ITT* populācijā atbilstīgi ārsta noteiktajiem datiem bija -1,36 (\pm 2,37) dienas/nedēļā, kas atbilst samazinājumam procentos par -24,49 % (\pm 42,46). Izmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli aprūpes standarta grupā nebija. Četri pacienti (26,7 %), kas saņēma ieteicamo teduglutīda devu, panāca vismaz trīs dienu ilgu vajadzības pēc parenterālās barošanas samazinājumu.

Atbilstīgi pacientu dienasgrāmatu datiem 12. nedēļā pacientiem vidējais samazinājums procentos bija 35,55 % (\pm 35,23) stundu dienā salīdzinājumā ar sākumstāvokli, kas atbilst parenterālas barošanas stundu/dienā samazinājumam par -4,18 (\pm 4,08), bet pacientiem aprūpes standarta grupā šā rādītāja izmaiņas tajā pašā laikā bija minimālas.

Tika veikts papildu 24 nedēļas ilgs randomizēts, dubultakls, daudzcentru pētījums ar 59 pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem, kuri bija atkarīgi no parenterālās barošanas. Mērķis bija novērtēt teduglutīda drošumu/panesamību, farmakokinētiku un efektivitāti. Tika pētītas divas teduglutīda devas: 0,025 mg/kg/dienā (n = 24) un 0,05 mg/kg/dienā (n = 26); 9 pacienti tika iesaistīti aprūpes standarta (*standard of care – SOC*) grupā. Randomizācija tika stratificēta pēc vecuma devu grupās. Tālāk norādītie rezultāti atbilst *ITT* populācijā novērotajiem ar ieteicamo devu 0,05 mg/kg/dienā.

Pilnīga pārtraukšana

Trīs (3) pediatrie pacienti no grupas, kas saņēma 0,05 mg/kg, 24. nedēļā sasniedza papildu mērķa rādītāju, kad pilnībā varēja pārtraukt parenterālo barošanu.

Parenterālās barošanas apjoma samazinājums

Atbilstoši pacientu dienasgrāmatu datiem 18 pacienti (69,2 %) no grupas, kas saņēma 0,05 mg/kg/dienā, ārstēšanas beigās sasniedza primāro mērķa rādītāju ≥ 20 % samazinājumu *PN/IV* apjomā salīdzinājumā ar sākumstāvokli; *SOC* grupā šo mērķa rādītāju sasniedza 1 pacients (11,1 %).

Parenterālās barošanas apjoma vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai atbilstoši pacientu dienasgrāmatu datiem bija $-23,30 (\pm 17,50)$, kas atbilst $-41,57$ % ($\pm 28,90$); vidējā izmaiņa *SOC* grupā bija $-6,03 (\pm 4,5)$ ml/kg/dienā (kas atbilst $-10,21$ % [$\pm 13,59$]).

Infūzijas laika samazinājums

Grupā, kas saņēma 0,05 mg/kg/dienā, 24. nedēļā infūzijas laika samazinājums bija $-3,03 (\pm 3,84)$ stundas/dienā, kas atbilst procentuālajai izmaiņai $-26,09$ % ($\pm 36,14$). Izmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli *SOC* grupā bija $-0,21 (\pm 0,69)$ stunda/dienā ($-1,75$ % [$\pm 5,89$]).

Dienu/nedēļā skaita ar parenterālo barošanu vidējais samazinājums 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli atbilstoši pacientu dienasgrāmatu datiem bija $-1,34 (\pm 2,24)$ dienas/nedēļā, kas atbilst samazinājumam procentos par $-21,33$ % ($\pm 34,09$). Samazinājuma *PN/IV* infūziju dienās nedēļā *SOC* grupā nebija.

Pieaugušie

Teduglutīdu pētīja 21 dienu ilgā atklātā, daudzcentru, devas noteikšanas pētījumā 17 pacientiem ar *ĪZS*, kurus sadalīja piecās ārstēšanas grupās un kuri saņēma 0,03 mg/kg, 0,10 mg/kg vai 0,15 mg/kg teduglutīda vienreiz dienā, vai 0,05 mg/kg vai 0,075 mg/kg divas reizes dienā teduglutīda. Ārstēšanas rezultātā pastiprinājās gastrointestinālā šķidrums absorbcija par 750–1000 ml/dienā ar makroelementu un elektrolītu absorbcijas uzlabošanu, samazinājās stomālā vai fekālā šķidrums un makroelementu ekskrēcija un uzlabojās zarnu gļotādas strukturālā un funkcionālā pielāgošanās. Strukturālā pielāgošanās bija atgriezeniska un atgriezās sākotnējā līmenī trīs nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

Pivotālā, 3. fāzes dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar *ĪZS*, kuriem bija nepieciešama parenterāla barošana, tika randomizēti un 43 pacienti līdz 24 nedēļām saņēma teduglutīdu 0,05 mg/kg dienā un 43 pacienti saņēma placebo.

Teduglutīda grupā pacientu skaits, kuriem par 20–100 % samazinājās nepieciešamība pēc parenterālās barošanas 20. un 24. pētījuma nedēļā, statistiski ticami pārsniedza placebo grupas pacientu skaitu (27 no 43 pacientiem, t.i. 62,8 %, salīdzinot ar 13 no 43 pacientiem, t.i. 30,2 %; $p=0,002$). Teduglutīda terapijas rezultātā pēc 24 nedēļām par 4,4 l nedēļā samazinājās nepieciešamība pēc parenterālās barošanas (pirms terapijas tas bija 12,9 l), salīdzinot ar 2,3 l/nedēļā placebo grupā (pirms terapijas tas bija 13,2 l). Divdesmit vienam (21) pacientam teduglutīda grupā (48,8 %), salīdzinot ar 9 pacientiem placebo grupā (20,9 %), vismaz par vienu dienu samazinājās nepieciešamība pēc parenterālās barošanas ($p=0,008$).

Deviņdesmit septiņi procenti (97 %) pacientu (37 no 39 teduglutīda grupas pacientiem), kuri pabeidza placebo kontrolēto pētījumu, iesaistījās ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kur visi pacienti saņēma *Revestive* 0,05 mg/kg dienā turpmākos 2 gadus. Kopumā šajā pētījuma pagarinājumā piedalījās

88 pacienti, t.sk. arī 39 pacienti, kuri iepriekš saņēma placebo un 12 pacienti, kuri iepriekšējā pētījumā bija iekļauti, bet netika randomizēti; pētījuma pagarinājumu pabeidza 65 no 88 pacientiem. Turpināja uzkrāties pierādījumi par palielinātu atbildes reakciju uz ārstēšanu līdz 2,5 gadiem visās grupās, kas lietoja teduglutīdu. Tie izpaudās parenterālās barošanas apjoma samazinājumā, iegūstot papildu dienas nedēļā bez parenterālās barošanas un panākot atbalstu atradināšanai no parenterālās barošanas.

Trīsdesmit (30) no 43 ar teduglutīdu ārstētajiem pacientiem no pivotāla pētījuma, kas tika uzņemti pētījuma pagarinājumā, kopā ārstēja 30 mēnešus. No tiem 28 pacienti (93 %) sasniedza 20 % vai lielāku parenterālo atbalstu. No tiem, kas izrādīja reakciju galvenajā pētījumā, kas pabeidza pētījuma pagarinājumu, 21 no 22 (96 %) saglabāja atbildes reakciju uz teduglutīdu pēc 2 papildu ārstēšanas gadiem.

Vidējais samazinājums parenterālajā barošanā (n = 30) bija 7,55 l/nedēļā (65,6 % samazinājums salīdzinot ar sākotnējo stāvokli). Desmit pacienti (10) atradinājās no parenterālā atbalsta, saņemot ārstēšanu ar teduglutīdu 30 mēnešus. Pacienti turpināja lietot teduglutīdu, pat ja vairāk nebija nepieciešama parenterālā barošana. Šiem 10 pacientiem bija nepieciešams parenterālās barošanas atbalsts 1,2 līdz 15,5 gadus un, pirms ārstēšanas ar teduglutīdu, parenterālās barošanas atbalsts bija nepieciešams no 3,5 l/nedēļā līdz 13,4 l/nedēļā. Pētījuma beigās 21 (70 %), 18 (60 %) un 18 (60 %) no 30 pētījumu pabeigušajiem pacientiem sasniedza attiecīgi 1, 2 vai 3 dienu parenterālās barošanas samazinājumu nedēļā.

No 39 placebo pacientiem 29 pabeidza 24 mēnešu ārstēšanu ar teduglutīdu. Vidējais samazinājums parenterālajā barošanā bija 3,11 l/nedēļā (papildu 28,3 % samazinājums). Sešpadsmit (16; 55,2 %) no 29 pētījumu pabeigušajiem pacientiem sasniedza 20 % vai lielāku parenterālās barošanas samazinājumu. Pētījuma beigās 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) un 5 (17,2 %) pacientu sasniedza attiecīgi 1, 2 vai 3 dienu parenterālās barošanas samazinājumu nedēļā. Divi (2) pacienti, lietojot teduglutīdu, atradinājās no parenterālās barošanas atbalsta.

No 12 pacientiem, kuri netika randomizēti galvenajā pētījumā, 6 pabeidza 24 mēnešu ārstēšanu ar teduglutīdu. Vidējais samazinājums parenterālajā barošanā bija 4,0 l/nedēļā (39,4 % samazinājums salīdzinot ar sākotnējo stāvokli – pētījuma pagarinājuma sākuma) un 4 no 6 pētījumu pabeigušajiem pacientiem (66,7 %) sasniedza 20 % vai lielāku parenterālās barošanas atbalsta samazinājumu. Pētījuma beigās 3 (50 %), 2 (33 %) un 2 (33 %) sasniedza attiecīgi 1, 2 vai 3 dienu parenterālās barošanas samazinājumu nedēļā. Viens pacients, lietojot teduglutīdu, atradinājās no parenterālās barošanas atbalsta.

Citā 3. fāzes dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar ĪZS, kuriem bija nepieciešama parenterālā barošana, līdz 24 nedēļām saņēma vai nu teduglutīdu 0,05 mg/kg vienreiz dienā (n = 35), vai teduglutīdu 0,10 mg/kg dienā (n = 32), vai placebo (n = 16).

Pētījuma rezultātu primārā efektivitātes analīze neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību starp teduglutīda 0,10 mg/kg dienā grupas pacientiem un placebo grupas pacientiem, bet, lietojot ieteicamo teduglutīda devu 0,05 mg/kg dienā, nepieciešamība pēc parenterālās barošanas samazinājās vismaz par 20 % divdesmitajā un divdesmit ceturtajā ārstēšanas nedēļā, un tas statistiski ticami atšķīrās no placebo grupas rezultātiem (46 %, salīdzinot ar 6,3 %; p < 0,01). Teduglutīda terapijas rezultātā pēc 24 nedēļām nepieciešamais parenterālās barošanas apjoms samazinājās par 2,5 l nedēļā (pirms ārstēšanas – 9,6 l), placebo grupā – par 0,9 l nedēļā (pirms ārstēšanas – 10,7 l).

Teduglutīda terapijas rezultātā tievo zarnu gļotādas bārkstiņu augstums paaugstinājās un palielinājās absorbcijas spējas.

Sešdesmit piecus (65) pacientus ar ĪZS iesaistīja novērošanas pētījumā vēl uz 28 terapijas nedēļām. Teduglutīda grupas pacienti saņēma iepriekšējās devas, ko noteica pagarinājuma fāzē, bet placebo pacienti tika randomizēti un saņēma aktīvu terapiju, attiecīgi 0,05 vai 0,10 mg/kg dienā teduglutīda.

75 % pacientu, kuriem sākotnējā pētījuma 20. un 24. nedēļā nepieciešamība pēc parenterālās barošanas bija samazinājusies vismaz par 20 %, šis efekts uz teduglutīda terapiju saglabājās pēc 1 gada ilgas nepārtrauktas terapijas.

Pēc vienu gadu ilgas nepārtrauktas teduglutīda terapijas, nepieciešamais parenterālās barošanas apjoms nedēļā vidēji samazinājās par 4,9 l nedēļā (52 % no sākotnējā).

Divi (2) pacienti, kas saņēma ieteicamo teduglutīda devu, divdesmit ceturtajā nedēļā pārtrauca parenterālu barošanu. Vienam pacientam parenterālu barošanu varēja pārtraukt novērošanas pētījuma laikā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Revestive vienā vai vairākās pediatrikās populācijās apakšgrupās ĪZS ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Teduglutīds tiek ātri absorbēts no subkutānas injekcijas vietas un pie jebkuras devas sasniedz maksimālo līmeni plazmā pēc apmēram 3–5 stundām. Pēc subkutānas injekcijas teduglutīda absolūtā biopieejamība ir augsta (88 %). Pēc atkārtotām subkutānām teduglutīda injekcijām nenovēro zāļu akumulāciju.

Izkliede

Pēc subkutānas injekcijas pacientiem ar ĪZS teduglutīda šķietamais izklijes tilpums ir 26 litri.

Biotransformācija

Teduglutīda metabolisms nav pilnībā izpētīts. Tā kā teduglutīds ir peptīds, domājams, ka tas metabolizējas tāpat kā citi peptīdi.

Eliminācija

Teduglutīda terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 2 stundas. Pēc teduglutīda intravenozas ievadīšanas, tā plazmas klīrens ir apmēram 127 ml/stundā/kg, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam (GFĀ). Pētījumā, kurā izvērtēja farmakokinētiku subjektiem ar nieru darbības traucējumiem, apstiprināja renālo elimināciju. Pēc atkārtotām subkutānām teduglutīda injekcijām nenovēro zāļu akumulāciju.

Devu linearitāte

Ievadot vienreizējas vai atkārtotas subkutānas devas, līdz pat 20 mg, absorbcijas ātrums un intensitāte ir proporcionāla devai.

Farmakokinētika pacientu apakšgrupām

Pediatrikā populācija

Pēc subkutānas ievadīšanas līdzīga teduglutīda C_{max} , kas sekmē efektivitātes atbildes reakcijas, vecuma grupās (no 4 mēnešu koriģētā gestācijas vecuma līdz 17 gadu vecumam) tika demonstrēta, izmantojot populāciju farmakokinētikas modelēšanu, pamatojoties uz FK paraugiem, kas paņemti no populācijas pēc 0,05 mg/kg dienas devas SK lietošanas. Tomēr pediatrikajiem pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz 17 gadiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, tika novērota vājāka sistēmiskā iedarbība (AUC) un īsāks eliminācijas pusperiods. Revestive farmakokinētiskais profils šajā pediatrikajā populācijā, ko vērtēja, izmantojot klirensu un izklijes tilpumu, pēc koriģēšanas atbilstoši ķermeņa masai, atšķīrās no pieaugušajiem novērotā. Konkrēti, palielinoties vecumam no 4 mēnešiem līdz pieaugušā vecumam, samazinās klīrens. Nav datu par pediatrikiem pacientiem ar vidējiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem un nieru slimību terminālā stadijā (NSTS).

Dzimums

Klīniskajos pētījumos nenoteica klīniski nozīmīgas atšķirības saistītas ar pacientu dzimumu.

Gados vecāki pacienti

Pirmās fāzes teduglutīda pētījumos nenoteica farmakokinētikas atšķirības veseliem cilvēkiem līdz 65 gadu vecumam un vecākiem par 65 gadiem. Pieredze par lietošanu cilvēkiem vecākiem par 75 gadiem ir ierobežota.

Aknu darbības traucējumi

Pirmās fāzes pētījumos izvērtēja aknu darbības traucējumu ietekmi uz teduglutīda farmakokinētiku pēc 20 mg teduglutīda subkutānas ievadīšanas. Pēc vienreizējas teduglutīda 20 mg subkutānas injekcijas maksimālā iedarbība un kopējais iedarbības ilgums pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija mazāks (10–15 %) nekā veseliem cilvēkiem salīdzinājuma grupā.

Nieru darbības traucējumi

Pirmās fāzes pētījumos izvērtēja nieru darbības traucējumu ietekmi uz teduglutīda farmakokinētiku pēc 10 mg teduglutīda subkutānas ievadīšanas. Pacientiem ar progresējošiem nieru darbības traucējumiem un tai skaitā arī pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā teduglutīda primārie farmakokinētikas parametri paaugstinājās līdz 2,6 (AUC_{inf}) un 2,1 (C_{max}), salīdzinot ar veselu cilvēku farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Subhroniskos un hroniskos toksikoloģijas pētījumos novēroja žultspūšļa hiperplāziju, hepātisko žultsvadu un aizkuņģa dziedzera izvadu hiperplāziju. Šīs reakcijas, iespējams, bija saistītas ar teduglutīda farmakoloģisko iedarbību un pēc ilgstošas lietošanas tās izzuda dažādā ātrumā 8–13 nedēļu ilgā atveseļošanas periodā.

Reakcijas injekcijas vietā

Preklīniskajos pētījumos injekcijas vietā novēroja smagu granulomatozu iekaisumu.

Kancerogenitāte/mutagenitāte

Standarta genotoksicitātes testos teduglutīdam bija negatīvi rezultāti.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām, vīriešu kārtas īpatņiem, kuriem teduglutīda koncentrācija plazmā 32 un 155 reizes pārsniedza cilvēkiem ieteicamo dienas devu, tika konstatēti ar terapiju saistīti labdabīgi audzēji, t.sk. arī žultsvadu epitēlija audzēji (sastopamības biežums bija attiecīgi 1 no 44 un 4 no 48). 1 no 50 vīriešu dzimuma žurkām un 5 no 50 vīriešu dzimuma žurkām, kuriem teduglutīda koncentrācija plazmā attiecīgi 10 un 155 reizes pārsniedza cilvēkiem ieteicamo dienas devu, noteica tukšās zarnas (*jejunum*) gļotādas adenomas. Turklāt tukšās zarnas adenokarcinomu noteica vīriešu dzimuma žurkai, kura saņēma viszemāko pārbaudāmo devu (dzīvniekam koncentrācija plazmā pārsniedza cilvēkam atļauto koncentrāciju plazmā 10 reizes).

Toksiskā ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Teduglutīda toksiskā ietekme uz reproduktivitāti un attīstību tika pētīta uz žurkām un trušiem, izmantojot subkutāni ievadītas 0, 2, 10 un 50 mg/kg dienā devas. Teduglutīds neietekmēja reproduktīvo uzvedību, attīstību *in utero* vai citus attīstības parametrus, ko lieto, lai novērtētu auglību, embrija-augļa attīstību un pre- un postnatālo attīstību. Farmakokinētiskie dati liecina, ka teduglutīda iedarbība uz truša embrijiem un zīdāmiem žurku mazuļiem ir ļoti maza.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

L-histidīns

Mannīts

Nātrija fosfāta monohidrāts

Nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts

Nātrija hidroksīds (pH līmeņa pielāgošanai)

Sālsskābe (pH līmeņa pielāgošanai)

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

4 gadi.

Sagatavotas zāles

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta līdz 3 stundām 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties, izņemot gadījumu, ja sagatavošanas paņēmieni novērš bakteriālas piesārņošanas iespējamību.

Ja neizlieto nekavējoties, par lietošanai gatavu zāļu uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem atbild lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, izņemot gadījumu, kad sagatavošana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris

3 ml flakons (stikls) ar gumijas aizbāzni (brombutils) satur 5 mg teduglutīda.

Šķīdinātājs

Pilnšļirce (stikls) ar plunžeri (brombutils) satur 0,5 ml šķīdinātāja.

Iepakojumā 1 pulvera flakons ar 1 pilnšļirci vai 28 pulvera flakoni ar 28 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nepieciešamo flakonu skaitu vienas devas ievadīšanai aprēķina, ņemot vērā pacienta svaru un ieteicamo devu 0,05 mg/kg/dienā. Ārstam katras vizītes laikā pacients jānosver, jānosaka dienas deva, kas jālieto līdz nākamai vizītei un attiecīgi par to jāinformē pacients.

Tabulas, kurās norādīts injicējamā šķīduma daudzums atkarībā no ķermeņa masas gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacientiem, ir iekļautas 4.2. apakšpunktā.

Pilnšļircei jāpievieno adata šķīduma sagatavošanai.

Pulveris flakonā jāizšķīdina, pievienojot tam visu šķīdinātāju no pilnšļirces.

Flakonu nedrīkst kratīt, bet tas jāparotē starp plaukstām un vienreiz jāapgriež otrādi. Kad flakonā ir iegūts bezkrāsains šķīdums, tas jāievelk 1 ml injekcijas šļircē (vai 0,5 ml vai mazākā injekcijas šļircē lietošanai bērniem) ar iedaļas lielumu mazāku vai vienādu ar 0,02 ml (nav iepakojumā).

Ja nepieciešami divi flakoni, šīs pašas darbības jāatkārto ar otru flakonu un papildus nepieciešamais šķīduma daudzums jāievelk tajā pašā šļircē, kur jau ir šķīdums no pirmā flakona. Jebkurš šķīduma daudzums, kas pārsniedz nozīmēto devu, ir jāizvada no šļirces un jāiznīcina.

Šķīdums ir jāievada subkutāni ar adatu subkutānām injekcijām notūrītā vēdera priekšējās sienas laukumā, ja tas nav iespējams – augšstilbā (skatīt 4.2. apakšpunktu „Lietošanas veids”).

Sīkāku informāciju par Revestive sagatavošanu un injicēšanu skatīt lietošanas instrukcijā.

Injekcijas šķīdumu nedrīkst lietot, ja tas ir duļķains vai satur piemaisījumus.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Visas adatas un šļirces ir jāievieto asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 30. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. 23. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>Īsās zarnas sindroma starptautiskais reģistrs</p> <p>Neintervences pētījums (NIP), lai iegūtu papildus drošuma datus un turpinātu noskaidrot potenciālo un identificēto risku, kas minēts RPP, pamatojoties uz <i>CHMP</i> apstiprināto protokolu.</p> <p>Starpposmu dati no NIP jāsniedz katru otro gadu.</p> <p>Pētījuma gala ziņojums</p>	<p>Četri starpposmu ziņojumi tiks iesniegti sešu mēnešu laikā pēc datu noslēgšanas datuma (t. i., 2016. gada 4. cet., 2018. gada 4. cet., 2020. gada 4. cet. un 2022. gada 4. cet.).</p> <p>2033. gada 2. ceturksnis</p>

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revestive 1,25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
teduglutide
Bērniem un pusaudžiem

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 1,25 mg teduglutīda. Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 1,25 mg teduglutīda 0,5 ml šķīduma, kas atbilst koncentrācijai 2,5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: L-histidīns, mannīts, nātrijs fosfāta monohidrāts, nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts.
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
28 pulvera flakoni, kas satur 1,25 mg teduglutīda
28 pilnšļirces, kas satur 0,5 ml šķīdinātāja

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir jāizlieto nekavējoties.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/787/00328 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Revestive 1,25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Revestive 5 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
teduglutide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 5 mg teduglutīda. Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 5 mg teduglutīda
0,5 ml šķīduma, kas atbilst koncentrācijai 10 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris: L-histidīns, mannīts, nātrijs fosfāta monohidrāts, nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs
hidroksīds (pH līmeņa pielāgošanai), sāļsskābe (pH līmeņa pielāgošanai).
Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
1 pulvera flakons, kas satur 5 mg teduglutīda
1 pilnšļirce, kas satur 0,5 ml šķīdinātāja
28 pulvera flakoni, kas satur 5 mg teduglutīda
28 pilnšļirces, kas satur 0,5 ml šķīdinātāja

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.
Pēc sagatavošanas šķīdums ir jāizlieto nekavējoties.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/787/002 1 flakons
EU/1/12/787/001 28 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Revestive 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Revestive 1,25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
teduglutide
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,25 mg

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Revestive 5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
teduglutide
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 mg

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ŠĶĪDINĀTĀJA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Revestive šķīdinātājs

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Šķīduma sagatavošanai

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Revestive 1,25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai teduglutide Bērniem un pusaudžiem

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet sava bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar sava bērna ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Revestive un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Revestive lietošanas
3. Kā lietot Revestive
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Revestive
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Revestive un kādam nolūkam tās lieto

Revestive aktīvā viela ir teduglutīds. Tas uzlabo barības vielu un šķidrumsa izsūkšanos no Jūsu bērna kuņģa-zarnu trakta (zarnām).

Revestive lieto, lai ārstētu bērnus un pusaudžus (4 mēnešu vecuma) ar īsās zarnas sindromu. Īsās zarnas sindroms ir slimība, kad no zarnām nepietiekami uzsūcas barības vielas un šķidrums. Visbiežāk tā cēlonis ir ķirurģiska operācija, kad tiek izoperēta daļa no tievajām zarnām.

2. Kas Jums jāzina pirms Revestive lietošanas

Nelietojiet Revestive šādos gadījumos:

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret teduglutīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai tetraciklīna atliekām;
- ja Jūsu bērnam ir vēzis vai aizdomas par to;
- ja Jūsu bērnam ir bijis kuņģa-zarnu trakta vēzis, t. sk. arī aknu, žultspūšļa vai žultsvadu, un aizkuņģa dziedzera vēzis pēdējo piecu gadu laikā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Revestive lietošanas konsultējieties ar sava bērna ārstu:

- ja Jūsu bērnam ir smagi aknu darbības traucējumi. Ārsts ņems to vērā, nozīmējot šīs zāles;

- ja Jūsu bērnam ir noteiktas kardiovaskulāras slimības (ietekmē sirdi un/vai asinsvadus), piemēram, paaugstināts asinsspiediens (hipertensija) vai vāja sirds (sirds mazspēja). Simptomi ir pēkšņš ķermeņa masas pieaugums, sejas pietūkums, pietūkušas potītes un/vai aizdusa;
- ja Jūsu bērnam ir citas smagas slimības, kas nav pietiekami kontrolētas. Ārsts ņems to vērā, nozīmējot šīs zāles;
- ja Jūsu bērnam ir nieru darbības traucējumi. Ārsts, iespējams, Jūsu bērnam nozīmēs mazāku šo zāļu devu.

Uzsākot ārstēšanu ar Revestive, kā arī ārstēšanas laikā ārsts, iespējams, pielāgos intravenozo šķidrumu vai uztura daudzumu, ko saņem Jūsu bērns.

Medicīniskās pārbaudes pirms Revestive terapijas uzsākšanas un tās laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm Jūsu bērnam tiks veikta analīze, lai noteiktu asiņu klātbūtni fēcēs. Vēl bērnam tiks veikta kolonoskopija (procedūra, ar kuru apskata resnās zarnas un taisnās zarnas iekšpusi), lai pārbaudītu, vai nav polipu (mazu patoloģisku izaugumu), un tiem jābūt noņemtiem, ja vēdera izejā (fēcēs) būs neizskaidrots asiņu piejaukums. Ja pirms ārstēšanas ar Revestive tiks konstatēti polipi, ārsts izlems, vai Jūsu bērns drīkst lietot šīs zāles. Revestive nedrīkst lietot, ja kolonoskopijas laikā ir konstatēts vēzis. Ārsts turpinās veikt kolonoskopiju, ja Jūsu bērns turpinās lietot Revestive. Ārsts uzraudzīs Jūsu bērna ķermeņa šķidrumu un elektrolītus, jo to līdzsvara zaudēšana varētu izraisīt šķidruma pārslodzi vai dehidratāciju.

Ārsts nodrošinās īpašu aprūpi un uzraudzīs Jūsu bērna tievo zarnu darbību, kā arī uzraudzīs pazīmes un simptomus, kas norāda uz problēmām ar žultspūsli, žultsvadiem un aizkuņģa dziedzeri.

Bērni un pusaudži

Bērni vecumā līdz 4 mēnešiem

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni līdz 4 mēnešu vecumam. Tas ir tāpēc, ka pieredze par Revestive lietošanu šajā vecuma grupā ir ierobežota.

Citas zāles un Revestive

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Revestive var ietekmēt citu zāļu uzsūkšanos no zarnām un tādējādi – citu zāļu iedarbību. Ārsts var mainīt citu Jūsu bērna lietoto zāļu devu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Revestive neiesaka lietot grūtniecības un barošanas ar krūti periodā.

Ja Jūsu meita ir grūtniece vai baro bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jūsu meitai varētu būt grūtniecība, vai viņa plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana, riteņbraukšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot šīs zāles, Jūsu bērnam var būt reiboņi. Ja Jūsu bērns tos jūt, viņš nedrīkst vadīt transportlīdzekļus, pārvietoties ar velosipēdu un apkalpot mehānismus, līdz atkal jūtas labāk.

Svarīga informācija par kādu no Revestive palīgvielām

Šo zāļu viena deva satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg). Tas nozīmē, ka zāles praktiski nesatur nātriju.

Jāievēro piesardzība, ja Jūsu bērnam ir paaugstināta jutība pret tetraciklīnu (skatīt punktu “**Nelietojiet Revestive šādos gadījumos**”).

3. Kā lietot Revestive

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet sava bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Devas

Ieteicamā dienas deva Jūsu bērnam ir 0,05 mg uz kg ķermeņa masas. Devu pārrēķina šķīduma mililitros (ml).

Ārsts izvēlēsies Jūsu bērnam piemērotāko devu atkarībā no viņa ķermeņa masas. Ārsts Jums pateiks, kāda deva ir jālieto. Ja neesat pārliecināts, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kā lietot Revestive

Revestive injicē zem ādas (subkutāni) vienu reizi dienā. Injekciju Jūs varat veikt pats vai arī cita persona, piemēram, Jūsu bērna ārsts, viņa/viņas asistents vai medmāsa. Ja zāles injicējat Jūs vai Jūsu bērna aprūpētājs, tad ārstam vai medmāsai pirms tam Jūs vai aprūpētājs rūpīgi jāapmāca. Detalizētu informāciju par injekcijas veikšanu skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ir stingri ieteicams katru reizi, kad Jūsu bērns saņem Revestive devu, reģistrēt zāļu nosaukumu un partijas numuru, lai saglabātu ierakstu par lietotajām partijām.

Ja esat lietojis Revestive vairāk nekā noteikts

Ja esat injicējis vairāk Revestive, nekā rekomendējis Jūsu bērna ārsts, Jums jāsažinās ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Revestive

Ja esat aizmirsis injicēt šīs zāles (vai neesat tās injicējis parastajā laikā), izdariet to, cik ātri vien iespējams tajā pašā dienā. Nekad nedrīkst izdarīt vairāk par vienu injekciju dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Revestive

Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, cik Jūsu bērna ārsts rekomendējis. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu, jo pēkšņa terapijas pārtraukšana var izmainīt Jūsu bērna šķidrums līdzsvaru.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet sava bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties griezieties pēc medicīniskās palīdzības, ja parādās šādi simptomi:

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

- Sastrēguma sirds mazspēja. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūsu bērns jūtas noguris, viņam ir elpas trūkums vai pietūkušas potītes vai kājas vai sejas pietūkums.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts). Konsultējieties ar ārstu vai griezieties neatliekamās palīdzības nodaļā, ja Jūsu bērnam ir stipras sāpes vēderā un drudzis.
- Zarnu obstrukcija (zarnu aizsprostojums). Konsultējieties ar ārstu vai griezieties neatliekamās palīdzības nodaļā, ja Jūsu bērnam ir stipras sāpes vēderā, vemšana un aizcietējums.
- Samazināta žults atplūde no žultspūšļa un/vai žultspūšļa iekaisums. Konsultējieties ar ārstu vai griezieties neatliekamās palīdzības nodaļā, ja Jūsu bērna āda un acu baltumi kļūst dzeltenīgi,

bērnā ir nieze, tumšs urīns un gaišas fēces vai sāpes vēdera augšdaļas labajā pusē vai pa vidu kuņģa apvidū.

Retāk (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)

- Ģībonis. Ja sirdsdarbība un elpošana ir normāla un Jūsu bērns ātri atgūstas, konsultējieties ar ārstu. Citos gadījumos griežieties pēc medicīniskās palīdzības, cik ātri vien iespējams.

Citas blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Elpošanas ceļu infekcijas (deguna blakusdobumu, rīkles, elpceļu un plaušu infekcijas)
- Galvassāpes
- Sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, slikta dūša, stomas tūska (mākslīgi izveidota atvere vēderā atlieku vielu izvadīšanai), vemšana
- Injekcijas vietas apsārtums, pietūkums vai sāpes

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

- Gripa vai gripai līdzīgi simptomi
- Samazināta ēstgriba
- Roku un/vai pēdu pietūkums
- Miega traucējumi, trauksme
- Klepus, elpas trūkums
- Polipi (mazi patoloģiski audzēji) Jūsu bērna resnajā zarnā
- Gāzu uzkrāšanās (meteorisms)
- Aizkuņģa dziedzera vada sašaurināšanās vai bloķēšanās, kuras dēļ Jūsu bērnam var attīstīties aizkuņģa dziedzera iekaisums
- Žultspūšļa iekaisums

Retāk (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)

- Polipi (mazi patoloģiski audzēji) Jūsu bērna tievajā zarnā

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Alerģiska reakcija (pastiprināta jutība)
- Šķidrums aizture
- Polipi (mazi patoloģiski audzēji) Jūsu bērna tievajā zarnā

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Kopumā blakusparādības bērniem un pusaudžiem ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Pieredze lietošanai bērniem līdz 4 mēnešu vecumam ir ierobežota.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar sava bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Revestive

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, flakona un pilnšļirces pēc „Derīgs līdz” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Tomēr ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta līdz 24 stundām 25 °C temperatūrā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Visas adatas un šļirces ir jāievieto asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Revestive satur

- Aktīvā viela ir teduglutīds. Viens pulvera flakons satur 1,25 mg teduglutīda. Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 1,25 mg teduglutīda 0,5 ml šķīduma, kas atbilst koncentrācijai 2,5 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, mannīts, nātrijs fosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts.
- Šķīdinātājs satur ūdeni injekcijām.

Revestive ārējais izskats un iepakojums

Revestive ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (1,25 mg teduglutīda flakonā, 0,5 ml šķīdinātāja pilnšļircē).

Pulveris ir balts, un šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains.

Revestive iepakojumā ir 28 flakoni ar pulveri un 28 pilnšļirces.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

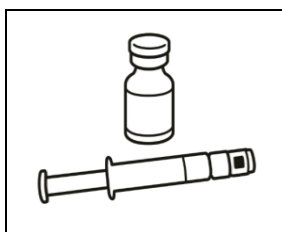
Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Instrukcija par Revestive sagatavošanu un injekciju

Svarīga informācija:

- Pirms Revestive lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
- Revestive ir jāievada zem ādas (subkutāna injekcija).
- Revestive nedrīkst ievadīt vēnā (intravenozi) vai muskulī (intramuskulāri).
- Glabājiet Revestive bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietojiet Revestive pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kartona iepakojuma, flakona un pilnšļirces. Derīguma termiņš attiecas uz pēdējo norādītā mēneša dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
- Nesasaldēt.
- No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Tomēr ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta līdz 24 stundām 25 °C temperatūrā.
- Nelietojiet Revestive, ja pamanāt, ka šķīdums ir duļķains vai satur sīkas daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.
- Visas adatas un šļirces izmetiet aso priekšmetu konteinerā.



Iepakojumā ir šādi materiāli:

- 28 flakoni ar 1,25 mg teduglutīda pulvera veidā
- 28 pilnšļirces ar šķīdinātāju

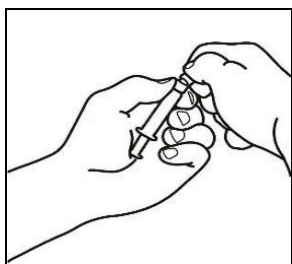
Nepieciešamie materiāli, kuru nav iepakojumā:

- Adatas šķīduma sagatavošanai (izmērs 22G, garums 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5 vai 1 ml šļirces injekcijām (ar 0.02 ml iedaļām vai mazākām). **Bērniem var izmantot 0,5 ml (vai mazākas) šļirces injekcijām**
- Tievas adatas subkutānām injekcijām (piemēram, izmērs 26G, garums 5/8" (0,45 x 16 mm) vai tievākas adatas bērniem pēc nepieciešamības)
- Spirtu saturošas salvetes
- Spirtu saturoši tamponi
- Necaurdurams konteiners izlietoto šļirču un adatu drošai uzglabāšanai

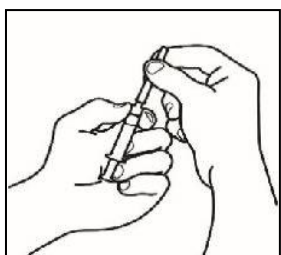
SVARĪGI: Pirms darba uzsākšanas pārliedzinieties, ka darba virsma ir tīra un Jūs esat nomazgājis rokas pirms turpināšanas.

1. Pilnšļirces sagatavošana

Kad visi materiāli ir sagatavoti, Jums jāgatavo pilnšļirce. Tālāk attēlots, kā tas jā dara.



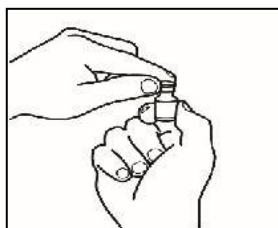
1.1 Ņemiet pilnšļirci ar šķīdinātāju un no gala daļas noņemiet balto plastmasas uzgali, lai šļirce būtu gatava šķīduma sagatavošanai paredzētās adatas pievienošanai.



1.2 Pievienojiet pilnšļircei adatu šķīduma sagatavošanai (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)), uzskrūvējot to pulksteņrādītāju kustības virzienā.

2. Izšķīdiniet pulveri

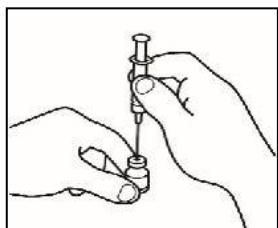
Tagad Jūs esat sagatavojies pulvera izšķīdināšanai ar šķīdinātāju.



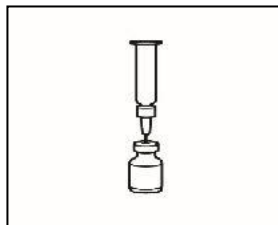
2.1 No pulvera flakona noņemiet zilo aizsargvāciņu, flakona virspusi noslaukiet ar spirtotu salveti un ļaujiet nožūt. Nepieskarieties flakona virsmai.



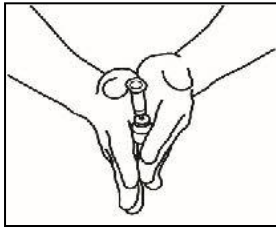
2.2 Noņemiet šķīdinātāja pilnšļircei pievienotās šķīduma sagatavošanai paredzētās adatas aizsargu, neaizskarot adatas galu.



2.3 Paņemiet pulvera flakonu, pievienoto adatu šķīduma sagatavošanai izduriet cauri flakona gumijas vāciņam un uzmanīgi spiediet plunžeri uz leju, līdz viss šķīdinātājs ir nonācis flakonā.

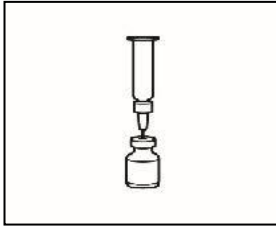


2.4 Atstājiet adatu šķīduma sagatavošanai un tukšo šļirci flakonā. Ļaujiet flakonam pastāvēt apmēram 30 sekundes.



2.5 Viegli parotējiet flakonu starp plaukstām apmēram 15 sekundes. Tad uzmanīgi vienreiz apgrieziet flakonu otrādi, adatai šķīduma sagatavošanai un tukšajai šļircei joprojām esot flakonā.

SVARĪGI: nekratiet flakonu. Flakonu sakratot var veidoties putas, kas var apgrūtināt šķīduma izvilkšanu no flakona.



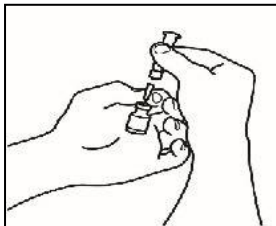
2.6 Ļaujiet flakonam pastāvēt apmēram divas minūtes.

2.7 Apskatiet flakonu, vai nav palicis neizšķīdis pulveris. Ja pulveris nav izšķīdis, atkārtojiet 2.5. un 2.6. soli. Nekratiet flakonu. Ja joprojām pulveris nav izšķīdis, izmetiet flakonu un sāciet cita flakona sagatavošanu.

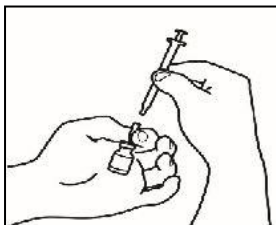
SVARĪGI: šķīdumam jābūt dzidram. Ja šķīdums nav dzidrs vai tajā ir redzamas daļiņas, neinjicējiet to.

SVARĪGI: šķīdums jāievada tūlīt pēc sagatavošanas. To var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā divdesmit četras stundas.

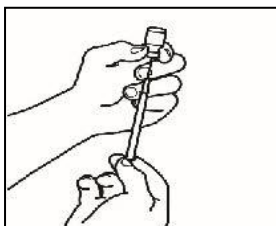
3. Sagatavojiet injekciju šļirci



3.1 Atvienojiet šļirci šķīduma sagatavošanai no adatas šķīduma sagatavošanai, kas vēl ir flakonā, un izmetiet šļirci šķīduma sagatavošanai.

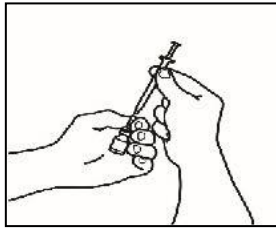


3.2 Paņemiet šļirci injekcijām un pievienojiet to adatai, kuru lietojāt šķīduma sagatavošanai, kas vēl joprojām ir flakonā.

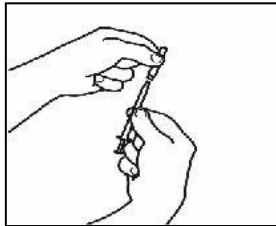


3.3 Pagrieziet flakonu otrādi, virziet adatu šķīduma sagatavošanai tuvu aizbāzņim un ļaujiet zālēm piepildīt šļirci, viegli atvelkot plunžeri.

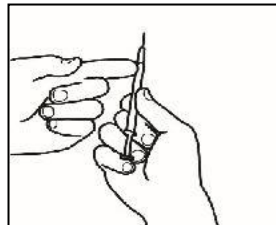
SVARĪGI: ja Jūsu bērna ārsts Jums noteicis lietot divus flakonus, sagatavojiet otru pilnšļirci ar šķīdinātāju un otru pulvera flakonu, kā norādīts 1. un 2. punktā. Šķīdumu no otrā flakona ievelciet tajā pašā šļircē injekcijām, atkārtojot 3. soli.



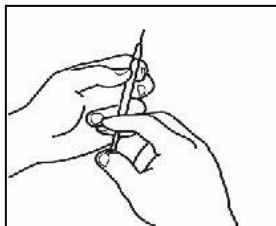
3.4 Atvienojiet injekcijas šļirci no adatas šķīduma sagatavošanai, adatu atstājot flakonā. Izmetiet flakonu kopā ar adatu konteinerā asiem priekšmetiem.



3.5 Paņemiet injicēšanas adatu, bet nenoņemiet plastmasas aizsargu. Pievienojiet adatu injekciju šļircei, kas satur zāles.

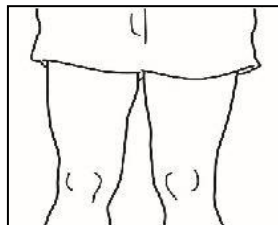
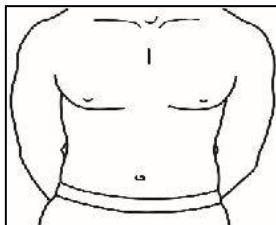


3.6 Pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja ir gaisa burbuļi, tad uzmanīgi turiet šļirci līdz tie nostājas virspusē. Tad viegli uzspiediet uz plunžera, lai izvadītu gaisu.



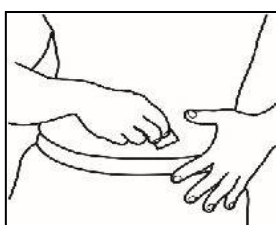
3.7 Jūsu bērnam paredzēto devu Jūsu bērna ārsts ir aprēķinājis mililitros (ml). Izvadiet lieko šķīduma daudzumu no šļirces, adatas aizsargam joprojām esot pievienotam, līdz ir palikusi tikai Jūsu bērnam paredzētā deva.

4. Injicējiet šķīdumu

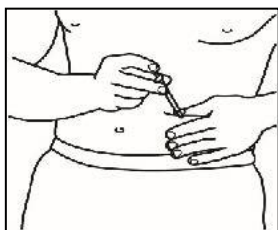


4.1 Izvēlieties vietu uz sava bērna vēdera priekšējās sienas ap jostasvietu. Ja jostasvietas rajonā bērna āda ir sāpīga vai sabiezēta, tad izvēlieties vietu uz bērna augšstilba, kur injekciju ir izdarīt vieglāk (skatīt zīmējumu).

SVARĪGI: neinjicējiet katru dienu vienā un tai pašā vietā – lai novērsu diskomfortu, mainiet to (uz augšu, leju, pa kreisi un pa labi). Neizdariet injekciju vietās, kur āda ir iekaisusi, pietūkusī, ievainota vai citādi bojāta vai ir dzimumzīmes.



4.2 Ar apļveida kustībām notīriet izvēlēto injekcijas vietu ar spirtu saturošu tamponu. Ļaujiet ādai nožūt.



4.3 No sagatavotās injekciju šļirces noņemiet plastmasas aizsargu. Viegli ar vienu roku saspiediet notīrīto ādu. Ar otru roku turot šļirci kā zīmuli, atlieciet plaukstu un ieduriet adatu ādā 45° leņķī.

4.4 Nedaudz atvelciet plunžeri. Ja šļircē ieplūst asinis, izvelciet adatu un nomainiet adatu injekciju šļircei ar tāda paša izmēra tīru adatu. Zāles pilnšļircē Jūs joprojām varat lietot. Mēģiniet injicēt citā vietā notīrītajā ādas laukumā.

4.5 Injicējiet zāles nepārtraukti, spiežot plunžeri, līdz visas zāles ir injicētas un šļirce ir tukša.

4.6 Izvelciet adatu no ādas un izmetiet adatu kopā ar šļirci konteinerā asiem priekšmetiem. Var būt neliela asiņošana. Ja nepieciešams, injekcijas vietai piespiediet tamponu ar spirtu vai 2 x 2 marles plāksnīti, līdz asiņošana apstājas.

4.7 Visas adatas un šļirces ievietojiet konteinerā asiem priekšmetiem vai ar biežām sienām (piemēram, mazgāšanas līdzekļa pudelīte ar vāciņu). Šim konteineram jābūt drošam pret caurduršanu (gan virspuse, gan sienas). Ja Jums ir nepieciešams konteiners asiem priekšmetiem, jautājiet sava bērna ārstam.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Revestive 5 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai teduglutide

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Revestive un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Revestive lietošanas
3. Kā lietot Revestive
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Revestive
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Revestive un kādam nolūkam tās lieto

Revestive aktīvā viela ir teduglutīds. Tas uzlabo barības vielu un šķidrumsa izsūkšanos no Jūsu kuņģa-zarnu trakta (zarnām).

Revestive lieto, lai ārstētu pieaugušos, bērnus un pusaudžus (no 4 mēnešu vecuma) ar īsās zarnas sindromu. Īsās zarnas sindroms ir slimība, kad no zarnām nepietiekami uzsūcas barības vielas un šķidrums. Visbiežāk tā cēlonis ir ķirurģiska operācija, kad tiek izoperēta daļa no tievajām zarnām.

2. Kas Jums jāzina pirms Revestive lietošanas

Nelietojiet Revestive šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret teduglutīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai tetraciklīna atliekām;
- ja Jums ir vēzis vai aizdomas par to;
- ja Jums ir bijis kuņģa-zarnu trakta vēzis, t.sk. arī aknu, žultspūšļa vai žultsvadu, un aizkuņģa dziedzera vēzis pēdējo piecu gadu laikā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Revestive lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi. Jūs ārsts ņems to vērā, nozīmējot Jums šīs zāles;
- ja Jums ir noteiktas kardiovaskulāras slimības (ietekmē sirdi un/vai asinsvadus), piemēram, paaugstināts asinsspiediens (hipertensija) vai vāja sirds (sirds mazspēja). Simptomi ir pēkšņš ķermeņa masas pieaugums, sejas pietūkums, pietūkušas potītes un/vai aizdusa;

- ja Jums ir citas smagas slimības, kas nav pietiekami kontrolētas. Jūs ārsts ņems to vērā, nozīmējot Jums šīs zāles;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārsts, iespējams, nozīmēs mazāku šo zāļu devu.

Uzsākot ārstēšanu ar Revestive un ārstēšanas laikā Jūsu ārsts, iespējams, pielāgos intravenozo šķidrumu vai uztura daudzumu, ko saņemsiet.

Medicīniskās pārbaudes pirms Revestive terapijas uzsākšanas un tās laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm ārsts Jums veiks kolonoskopiju (procedūru, ar kuru apskata resnās zarnas un taisnās zarnas iekšpusi), lai pārbaudītu, vai nav polipu (mazu patoloģisku izaugumu), un tos noņemtu. Rekomendē šo procedūru veikt reizi gadā pirmos 2 gadus pēc Revestive terapijas uzsākšanas un tad vismaz reizi piecos gados. Ja pirms ārstēšanas ar Revestive uzsākšanas vai tās laikā tiek konstatēti polipi, Jūsu ārsts izlems, vai drīkst turpināt ārstēšanu. Revestive nedrīkst lietot, ja kolonoskopijas laikā tiek konstatēts vēzis. Ārsts uzraudzīs Jūsu ķermeņa šķidrumu un elektrolītus, jo to līdzsvara zaudēšana varētu izraisīt šķidruma pārslodzi vai dehidratāciju.

Ārsts nodrošinās īpašu aprūpi un uzraudzīs Jūsu tievo zarnu darbību, kā arī uzraudzīs pazīmes un simptomus, kas norāda uz problēmām ar žultspūšļi, žultsvadiem un aizkuņģa dziedzeri.

Bērni un pusaudži

Medicīniskās pārbaudes pirms Revestive terapijas uzsākšanas un tās laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm Jums būs jāveic analīze, lai noteiktu asiņu klātbūtni fēcēs. Vēl būs jāveic kolonoskopija (procedūra, ar kuru apskata resnās zarnas un taisnās zarnas iekšpusi, lai pārbaudītu, vai nav polipu (mazu patoloģisku izaugumu), un tiem jābūt noņemtiem), ja vēdera izejā (fēcēs) būs neizskaidrots asiņu piejaukums. Ja pirms ārstēšanas ar Revestive tiks konstatēti polipi, ārsts izlems, vai Jūs drīkst lietot šīs zāles. Revestive nedrīkst lietot, ja kolonoskopijas laikā ir konstatēts vēzis. Ārsts turpinās veikt kolonoskopiju, ja turpināsiet lietot Revestive. Ārsts uzraudzīs Jūsu bērna ķermeņa šķidrumus un elektrolītus, jo to līdzsvara zaudēšana varētu izraisīt šķidruma pārslodzi vai dehidratāciju.

Bērni vecumā līdz 4 mēnešiem

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni līdz 4 mēnešu vecumam. Tas ir tāpēc, ka pieredze par Revestive lietošanu šajā vecuma grupā ir ierobežota.

Citas zāles un Revestive

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Revestive var ietekmēt citu zāļu uzsūkšanos no zarnām un tādējādi – citu zāļu iedarbību. Ārsts var mainīt citu lietoto zāļu devas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Revestive neiesaka lietot grūtniecības un barošanas ar krūti periodā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot šīs zāles, var būt reiboņi. Ja Jūs tos jūtat, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus līdz atkal jūtaties labāk.

Svarīga informācija par kādu no Revestive palīgvielām

Šo zāļu viena deva satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg). Tas nozīmē, ka zāles praktiski nesatur nātriju.

Jāievēro piesardzība, ja Jums ir paaugstināta jutība pret tetraciklīnu (skatīt punktu “**Nelietojiet Revestive šādos gadījumos**”).

3. Kā lietot Revestive

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Devas

Ieteicamā dienas deva ir 0,05 mg uz kg ķermeņa masas. Devu pārrēķina šķidruma mililitros (ml).

Jūsu ārsts izvēlēsies Jums piemērotāko devu atkarībā no Jūsu ķermeņa masas. Jūsu ārsts Jums pateiks, kāda deva ir jālieto. Ja neesat pārliecināts, vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Revestive var lietot bērniem un pusaudžiem (vecumā no 4 mēnešiem). Lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Kā lietot Revestive

Revestive injicē zem ādas (subkutāni) vienu reizi dienā. Injekciju Jūs varat veikt pats vai arī cita persona, piemēram, Jūsu ārsts, viņa/viņas asistents vai medmāsa. Ja zāles injicējat Jūs vai Jūsu aprūpētājs, tad ārstam vai medmāsai pirms tam Jūs vai aprūpētājs rūpīgi jāapmāca. Detalizētu informāciju par injekcijas veikšanu skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ir stingri ieteicams katru reizi, kad Jūs saņemat vai Jūsu bērns saņem Revestive devu, reģistrēt zāļu nosaukumu un partijas numuru, lai saglabātu ierakstu par lietotajām partijām.

Ja esat lietojis Revestive vairāk nekā noteikts

Ja esat injicējis vairāk Revestive nekā rekomendēts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Revestive

Ja esat aizmirsis injicēt šīs zāles (vai neesat tās injicējis parastajā laikā), izdariet to cik ātri vien iespējams tajā pašā dienā. Nekad nedrīkst izdarīt vairāk par vienu injekciju dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Revestive

Turpiniet lietot šīs zāles visu rekomendēto laiku. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar Jūsu ārstu, jo pēkšņa terapijas pārtraukšana var izmainīt Jūsu šķidruma līdzsvaru.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties griezieties pēc medicīniskās palīdzības, ja parādās šādi simptomi:

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

- Sastrēguma sirds mazspēja. Konsultējieties ar ārstu, ja jūtaties noguris, Jums ir elpas trūkums vai pietūkušas potītes vai kājas vai sejas pietūkums.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts). Konsultējieties ar ārstu vai griezieties neatliekamās palīdzības nodaļā, ja Jums ir stipras sāpes vēderā un drudzis.
- Zarnu obstrukcija (zarnu aizsprostojums). Konsultējieties ar ārstu vai griezieties neatliekamās palīdzības nodaļā, ja Jums ir stipras sāpes vēderā, vemšana un aizcietējums.
- Samazināta žults atplūde no žultspūšļa un/vai žultspūšļa iekaisums. Konsultējieties ar ārstu vai griezieties neatliekamās palīdzības nodaļā, ja āda un acu baltumi kļūst dzeltenīgi, Jums ir nieze, tumšs urīns un gaišas fēces vai sāpes vēdera augšdaļas labajā pusē vai pa vidu kuņģa apvidū.

Retāk (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)

- Ģībonis. Ja sirdsdarbība un elpošana ir normāla un Jūs ātri atgūstaties, konsultējieties ar ārstu. Citos gadījumos griezieties pēc medicīniskās palīdzības cik ātri vien iespējams.

Citas blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Elpošanas ceļu infekcijas (jebkādas deguna blakusdobumu, rīkles, elpceļu un plaušu infekcijas)
- Galvassāpes
- Sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, slikta dūša, stomas tūska (mākslīgi izveidota atvere vēderā atlieku vielu izvadīšanai), vemšana
- Injekcijas vietas apsārtums, pietūkums vai sāpes

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

(novēro 1 no 10 pacientiem)

- Gripa vai gripai līdzīgi simptomi
- Samazināta ēstgriba
- Roku un/vai pēdu pietūkums
- Miega traucējumi, trauksme
- Klepus, elpas trūkums
- Polipi (mazi patoloģiski audzēji) resnajā zarnā
- Gāzu uzkrāšanās (meteorisms)
- Aizkuņģa dziedzera vada sašaurināšanās vai bloķēšanās, kuras dēļ var attīstīties aizkuņģa dziedzera iekaisums
- Žultspūšļa iekaisums

Retāk (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)

- Polipi (mazi patoloģiski audzēji) tievajā zarnā

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Alerģiska reakcija (pastiprināta jutība)
- Šķidrums aizture
- Polipi (mazi patoloģiski audzēji) tievajā zarnā

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Kopumā blakusparādības bērniem un pusaudžiem ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Pieredze lietošanai bērniem līdz 4 mēnešu vecumam ir ierobežota.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Revestive

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, flakona un pilnšļirces pēc „Derīgs līdz” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nesasaldēt.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Tomēr ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta līdz 3 stundām 25 °C temperatūrā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Visas adatas un šļirces ir jāievieto asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Revestive satur

- Aktīvā viela ir teduglutīds. Viens pulvera flakons satur 5 mg teduglutīda. Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 5 mg teduglutīda 0,5 ml šķīduma, kas atbilst koncentrācijai 10 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, mannīts, nātrijs fosfāta monohidrāts, nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs hidroksīds (pH līmeņa pielāgošanai), sālsskābe (pH līmeņa pielāgošanai).
- Šķīdinātājs satur ūdeni injekcijām.

Revestive ārējais izskats un iepakojums

Revestive ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (5 mg teduglutīda flakonā, 0,5 ml šķīdinātāja pilnšļircē).

Pulveris ir balts, un šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains.

Revestive iepakojumā ir 1 flakons ar pulveri un 1 pilnšļirce vai 28 flakoni ar pulveri un 28 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

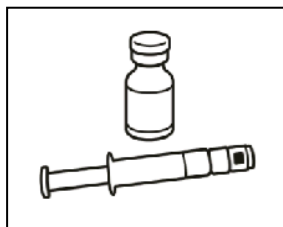
Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Instrukcija par Revestive sagatavošanu un injekciju

Svarīga informācija:

- Pirms Revestive lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
- Revestive ir jāievada zem ādas (subkutāna injekcija).
- Revestive nedrīkst ievadīt vēnā (intravenozi) vai muskulī (intramuskulāri).
- Glabājiet Revestive bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietojiet Revestive pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kartona iepakojuma, flakona un pilnšļirces. Derīguma termiņš attiecas uz pēdējo norādītā mēneša dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C
- Nesasaldēt.
- No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Tomēr ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir uzrādīta 3 stundas 25 °C.
- Nelietojiet Revestive, ja pamanāt, ka šķīdums ir duļķains vai satur sīkas daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.
- Visas adatas un šļirces izmetiet aso priekšmetu konteinerā.



Iepakojumā ir šādi materiāli:

- 1 vai 28 flakoni ar 5 mg teduglutīda pulvera katrā
- 1 vai 28 pilnšļirces ar šķīdinātāju

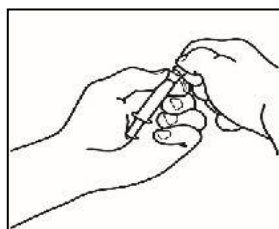
Nepieciešamie materiāli, kuru nav iepakojumā:

- Adatas šķīduma sagatavošanai (izmērs 22G, garums 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5 vai 1 ml šļirces injekcijām (ar 0.02 ml iedaļām vai mazākām). **Bērniem var izmantot 0,5 ml (vai mazākas) šļirces injekcijām**
- Tievās adatas subkutānām injekcijām (piemēram, izmērs 26G, garums 5/8" (0,45 x 16 mm) vai tievākas adatas bērniem pēc nepieciešamības)
- Spirtu saturošas salvetes
- Spirtu saturoši tamponi
- Necaurdurams konteiners izlietoto šļirču un adatu drošai uzglabāšanai

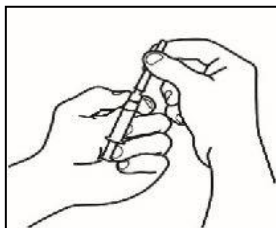
SVARĪGI: Pirms darba uzsākšanas pārliedzinieties, ka darba virsma ir tīra un Jūs esat nomazgājis rokas pirms turpināšanas.

1. Pilnšļirces sagatavošana

Kad visi materiāli ir sagatavoti, Jums jāgatavo pilnšļirce. Tālāk attēlots, kā tas jā dara.



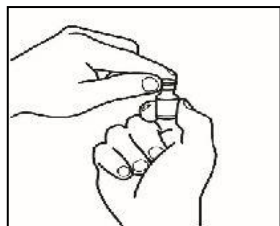
1.1 Nemet pilnšļirci ar šķīdinātāju un no pilnšļirces adatas gala noņemiet balto plastmasas uzgali. Tagad šļirce ir gatava šķīduma sagatavošanai paredzētās adatas pievienošanai.



1.2 Pievienojiet pilnšīrcei adatu šķīduma sagatavošanai (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)), uzskrūvējot to pulksteņrādītāja virzienā.

2. Izšķīdiniet pulveri

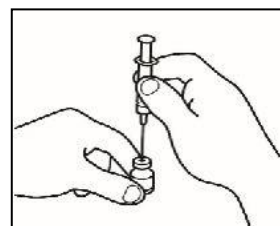
Tagad Jūs esat sagatavojies pulvera izšķīdināšanai ar šķīdinātāju.



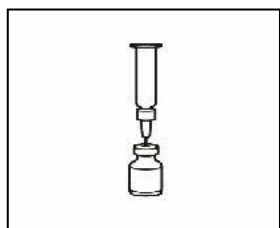
2.1 No pulvera flakona noņemiet zaļo aizsargvāciņu un flakona virspusi noslaukiet ar spirtotu salveti un ļaujiet nožūt. Nepieskarieties flakona virsmai.



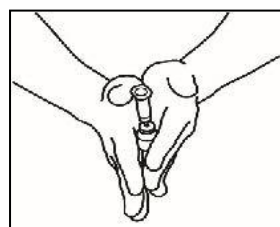
2.2 Noņemiet šķīdinātāja pilnšīrcei pievienotās šķīduma sagatavošanai paredzētās adatas aizsargu, neaizskarot adatas galu.



2.3 Paņemiet pulvera flakonu, pievienoto adatu šķīduma sagatavošanai izduriet cauri flakona gumijas vāciņam un uzmanīgi spiediet plunžeri uz leju, līdz viss šķīdinātājs ir nonācis flakonā.

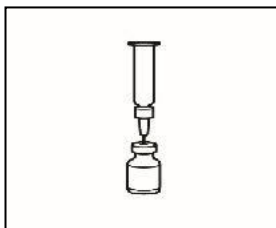


2.4 Atstājiet adatu šķīduma sagatavošanai un tukšo šīrcei flakonā. Ļaujiet flakonam pastāvēt apmēram 30 sekundes.



2.5 Viegli parotējiet flakonu starp plaukstām apmēram 15 sekundes. Tad uzmanīgi vienreiz apgrieziet flakonu otrādi, adatai šķīduma sagatavošanai un tukšajai šīrcei joprojām esot flakonā.

SVARĪGI: nekratiet flakonu. Flakonu sakratot var veidoties putas, kas var apgrūtināt šķīduma izvilkšanu no flakona.



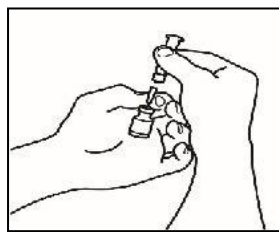
2.6 Ļaujiet flakonam pastāvēt apmēram divas minūtes.

2.7 Apskatiet flakonu, vai nav palicis neizšķīdis pulveris. Ja pulveris nav izšķīdis, atkārtojiet 2.5. un 2.6. soli. Nekratiet flakonu. Ja joprojām pulveris nav izšķīdis, izmetiet flakonu un sāciet cita flakona sagatavošanu.

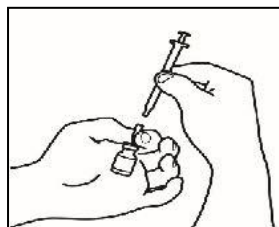
SVARĪGI: šķīdumam jābūt dzidram. Ja šķīdums nav dzidrs vai tajā ir redzamas daļiņas, neinjicējiet to.

SVARĪGI: šķīdums jāievada tūlīt pēc sagatavošanas. To var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk kā trīs stundas.

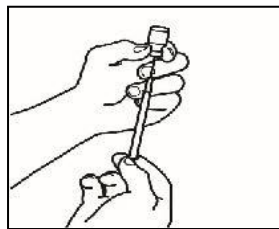
3. Sagatavojiet injekciju šļirci



3.1 Atvienojiet šļirci šķīduma sagatavošanai no adatas šķīduma sagatavošanai, kas vēl ir flakonā, un izmetiet šļirci šķīduma sagatavošanai.

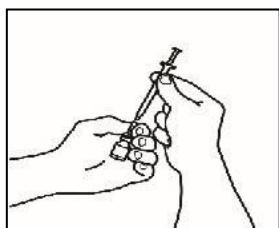


3.2 Paņemiet šļirci injekcijām un pievienojiet to adai, kuru lietojāt šķīduma sagatavošanai, kas vēl joprojām ir flakonā.

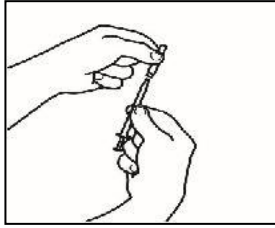


3.3 Pagrieziet flakonu otrādi, virziet adatu šķīduma sagatavošanai tuvu aizbāznim un ļaujiet zālēm piepildīt šļirci, viegli atvelkot plunžeri.

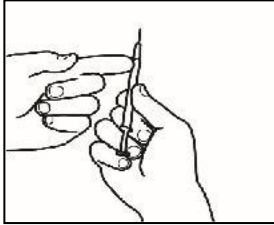
SVARĪGI: ja ārsts Jums noteicis lietot divus flakonus, sagatavojiet otru pilnšļirci ar šķīdinātāju un otru pulvera flakonu, kā norādīts 1. un 2. punktā. Šķīdumu no otrā flakona ievelciet tajā pašā šļircē injekcijām, atkārtojot 3. soli.



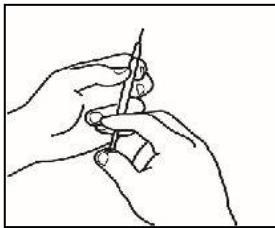
3.4 Atvienojiet injekcijas šļirci no adatas šķīduma sagatavošanai, adatu atstājot flakonā. Izmetiet flakonu kopā ar adatu konteinerā asiem priekšmetiem.



3.5 Paņemiet injicēšanas adatu, bet nenoņemiet plastmasas aizsargu. Pievienojiet adatu injekciju šļircei, kas satur zāles.

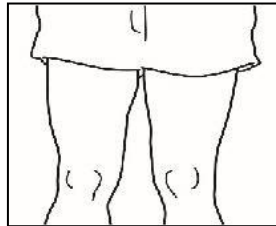
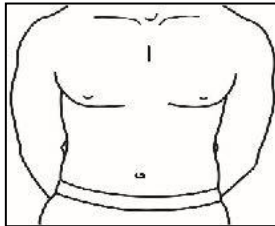


3.6 Pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja ir gaisa burbuļi, tad uzmanīgi turiet šļirci līdz tie nostājas virspusē. Tad viegli uzspiediet uz plunžera, lai izvadītu gaisu.



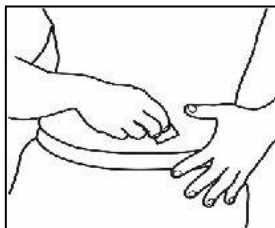
3.7 Jums paredzēto devu ārsts ir aprēķinājis mililitros (ml). Izvadiet lieko šķidruma daudzumu no šļirces, adatas aizsargam joprojām esot pievienotam, līdz ir palikusi tikai Jums paredzētā deva.

4. Injicējiet šķidrumu

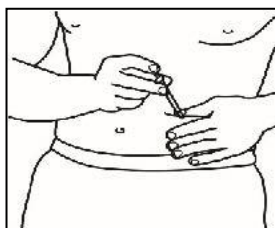


4.1 Izvēlieties vietu uz Jūsu vēdera priekšējās sienas ap jostasvietu. Ja jostasvietas rajonā āda ir sāpīga vai sabiezēta, tad izvēlieties vietu uz augšstilba, kur injekciju ir izdarīt vieglāk (skatīt zīmējumu).

SVARĪGI: neinjicējiet katru dienu vienā un tai pašā vietā—lai novērsu diskomfortu, mainiet to (uz augšu, leju, pa kreisi un pa labi). Neizdariet injekciju vietās, kur āda ir iekaisusi, pietūkusi, ievainota vai citādi bojāta vai ir dzimumzīmes.



4.2 Ar apļveida kustībām notīriet izvēlēto injekcijas vietu ar spirtu saturošu tamponu. Ļaujiet ādai nožūt.



4.3 No sagatavotās injekciju šļirces noņemiet plastmasas aizsargu. Viegli ar vienu roku saspiediet notīrīto ādu. Ar otru roku turot šļirci kā zīmuli, atlieciet plaukstu un ieduriet adatu ādā 45° leņķī.

4.4 Nedaudz atvelciet plunžeri. Ja šļircē ieplūst asinis, izvelciet adatu un nomainiet adatu injekciju šļircei ar tāda paša izmēra tīru adatu. Zāles pilnšļircē Jūs joprojām varat lietot. Mēģiniet injicēt citā vietā notīrītajā ādas laukumā.

4.5 Injicējiet zāles nepārtraukti, spiežot plunžeri, līdz visas zāles ir injicētas un šļirce ir tukša.

4.6 Izvelciet adatu no ādas un izmetiet adatu kopā ar šļirci konteinerā asiem priekšmetiem. Var būt neliela asiņošana. Ja nepieciešams, injekcijas vietai piespiediet tamponu ar spirtu vai 2 x 2 marles plāksnīti līdz asiņošana apstājas.

4.7 Visas adatas un šļirces ievietojiet konteinerā asiem priekšmetiem vai ar biežām sienām (piemēram, mazgāšanas līdzekļa pudelīte ar vāciņu). Šim konteineram jābūt drošam pret caurduršanu (gan virspuse, gan sienas). Ja Jums ir nepieciešams konteiners asiem priekšmetiem, jautājiet ārstam.