

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revestive 1,25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de pulbere conține teduglutidă* 1,25 mg.

După reconstituire fiecare flacon conține teduglutidă 1,25 mg în 0,5 ml de soluție, ceea ce corespunde unei concentrații de 2,5 mg/ml.

* Un analog al peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de *Escherichia coli*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este albă și solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste, cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea SIS.

Tratamentul nu trebuie inițiat până când este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea și stabilizarea fluidelor intravenoase și suportului nutrițional trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului.

Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să țină seama de obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obține o ameliorare generală a afecțiunii pacientului. Eficacitatea și siguranța la toți pacienții trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.

Doze

Copii și adolescenți (≥ 4 luni)

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul SIS la copii și adolescenți.

Doza recomandată de Revestive la copii și adolescenți (cu vârste între 4 luni – vârstă gestațională corectată și 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea flaconului cu concentrația de 1,25 mg sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos. La pacienții cu o greutate corporală > 20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă. Se recomandă o perioadă de tratament de 6 luni, după care se va face evaluarea efectelor tratamentului. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni.

Tabelul 1: Volumul de injecție în funcție de greutatea corporală pentru copii și adolescenți (≥ 4 luni)

Greutate corporală	Concentrația de 1,25 mg Volum de injecție
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	Utilizați flaconul cu concentrația de 5 mg*

* La pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală > 20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg. Pentru informații legate de dozare consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului Revestive 5 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Adulți

Doza recomandată de Revestive la adulți este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. La pacienții adulți, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg. Pentru informații legate de dozare consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului Revestive 5 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară. La pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei mai mic de 50 ml/min) și la cei cu boală renală în stadiu terminal, se recomandă reducerea dozei zilnice cu 50% (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Conform unui studiu realizat la subiecți adulți din grupa B Child-Pugh, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Nu au fost studiate efectele administrării Revestive la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii (< 4 luni)

În prezent nu există date disponibile privind copiii cu vârsta sub 4 luni – vârstă gestațională corectată.

Mod de administrare

Soluția reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecției în abdomen se constată apariția durerii, a cicatrizării sau țesutul se întărește, injecția poate fi administrată și în coapsă. Revestive nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau urmele reziduale de tetraciclină.

Tumoare malignă activă sau suspectată.

Pacienți cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar și ale pancreasului, în ultimii cinci ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă ferm înregistrarea numelui și a numărului de lot al medicamentului la fiecare administrare de Revestive la un pacient, pentru a menține o legătură între pacient și lotul de medicament.

Adulți

Polipi colorectali

În momentul începerii tratamentului cu Revestive trebuie realizată o colonoscopie însoțită de înlăturarea polipilor. Se recomandă efectuarea colonoscoپیilor de urmărire (sau imagistică alternativă) o dată pe an, în timpul primilor 2 ani de tratament cu Revestive. Ulterior, se recomandă efectuarea colonoscoپیilor la intervale de minim cinci ani. În funcție de caracteristicile fiecărui pacient (de ex. vârsta, boala subiacentă) se recomandă realizarea unei evaluări individuale, în urma căreia se va stabili dacă este necesară o monitorizare mai frecventă. Vezi și pct. 5.1. În cazul în care este depistată existența unui polip, se recomandă respectarea ghidurilor curente de urmărire a polipilor. În cazul unei tumori maligne, terapia cu Revestive trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Neoplazie gastro-intestinală, inclusiv în tractul hepatobiliar

În cadrul studiului de carcinogenitate la șobolani au fost depistate tumori benigne în intestinul subțire și în căile biliare extrahepatice. Apariția de polipi la nivelul intestinului subțire a fost, de asemenea, observată la pacienții cu SIS în decurs de câteva luni de la începerea tratamentului cu teduglutidă. Din acest motiv, înainte și în timpul tratamentului cu teduglutidă se recomandă efectuarea unei endoscopii la nivelul tractului gastrointestinal superior sau a altor proceduri imagistice. În cazul în care este detectată o neoplazie, aceasta trebuie îndepărtată. În cazul unei tumori maligne, tratamentul cu teduglutidă trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Vezica biliară și căile biliare

În cadrul studiilor clinice efectuate au fost raportate cazuri de colecistită, colangită și colelitiază. În cazul în care apar simptome asociate vezicii biliare sau căilor biliare, necesitatea continuării tratamentului cu Revestive trebuie reevaluată.

Boli pancreatice

În cadrul studiilor clinice au fost raportate reacții adverse pancreatice cum sunt pancreatita cronică și acută, stenoza canalului pancreatic, infecții ale pancreasului și valori mărite ale amilazei și lipazei în sânge. În caz de reacții adverse pancreatice, necesitatea continuării tratamentului cu Revestive trebuie reevaluată.

Monitorizarea intestinului subțire, vezicii biliare, căilor biliare și pancreasului

Pacienții cu SIS trebuie ținuti sub atentă supraveghere, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament. Aceasta de obicei include monitorizarea funcției intestinului subțire, vezicii biliare, căilor biliare și pancreasului pentru semne și simptome și, dacă sunt indicate, investigații de laborator suplimentare și tehnici de imagistică corespunzătoare.

Obstrucție intestinală

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri de obstrucție intestinală. În caz de obstrucții intestinale recurente, necesitatea continuării tratamentului cu Revestive trebuie reevaluată.

Supraîncărcare volemică și echilibru electrolitic

La pacienții cărora li se administrează Revestive este necesară ajustarea cu atenție a aportului parenteral în vederea evitării supraîncărcării volemice sau a deshidratării. Pe toată durata tratamentului trebuie monitorizate cu atenție echilibrul electrolitic și echilibrul hidric, în special în timpul răspunsului terapeutic inițial și la oprirea tratamentului cu Revestive.

Supraîncărcare volemică

În cadrul studiilor clinice a fost observată supraîncărcarea volemica. Reacțiile adverse de supraîncărcare volemică au apărut cel mai frecvent în primele 4 săptămâni de tratament și s-au redus în timp.

Având în vedere absorbția crescută de lichide, pacienții care prezintă afecțiuni cardiovasculare cum sunt insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială trebuie monitorizați în ceea ce privește supraîncărcarea cu lichide, în special la începutul tratamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să contacteze imediat medicul în cazul în care apar creșterea bruscă în greutate, edemul facial, umflarea gleznelor și/sau dispnee. În general, supraîncărcarea cu fluide poate fi prevenită prin evaluarea adecvată și la timp a nevoilor de nutriție parenterală. Această evaluare trebuie realizată mai frecvent în primele luni de tratament.

În cadrul studiilor clinice a fost observată insuficiența cardiacă congestivă. Dacă se constată o agravare semnificativă a afecțiunii cardiovasculare, se impune reevaluarea necesității continuării tratamentului cu Revestive.

Deshidratare

Pacienții cu SIS sunt predispuși la deshidratare, care poate duce la insuficiență renală acută. La pacienții cărora li se administrează Revestive, aportul parenteral trebuie redus cu atenție și nu trebuie întrerupt brusc. Echilibrul hidric al pacientului trebuie evaluat după reducerea aportului parenteral și trebuie efectuată ajustarea corespunzătoare, după cum este necesar.

Medicamente administrate concomitent

Pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, medicamente care necesită titrare sau cu indice terapeutic îngust trebuie monitorizați atent, din cauza riscului potențial de creștere a absorbției (vezi pct. 4.5).

Condiții clinice speciale

Efectele Revestive nu au fost studiate la pacienții care prezintă afecțiuni severe concomitente, instabile din punct de vedere clinic (de exemplu boli cardiovasculare, respiratorii, renale, infecțioase, endocrine, hepatice sau ale SNC) sau la pacienții care au avut tumori maligne în ultimii cinci ani (vezi pct. 4.3). Revestive trebuie prescris cu atenția cuvenită.

Insuficiența hepatică

Efectul Revestive la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiat. Datele raportate în urma utilizării la pacienți cu insuficiență hepatică moderată nu sugerează necesitatea de a restricționa utilizarea.

Întreruperea tratamentului

Din cauza riscului de deshidratare, întreruperea tratamentului cu Revestive trebuie gestionată cu atenție.

Copii și adolescenți

Vezi și precauțiunile generale pentru adulți la acest punct.

Polipi colorectali/Neoplazie

Înainte de inițierea tratamentului cu Revestive, la toți copiii și adolescenții trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculte în materiile fecale. Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun. La copii și adolescenți trebuie efectuată anual o testare ulterioară a hemoragiilor oculte în materiile fecale, pe durata administrării Revestive.

Colonoscopia/sigmoidoscopia este recomandată la toți copiii și adolescenții după un an de tratament și cel puțin o dată la 5 ani ulterior pe durata tratamentului continuu cu Revestive, precum și în caz de hemoragie gastro-intestinală nou apărută sau inexplicabilă.

Excipienți

Revestive conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Este nevoie de prudență atunci când se administrează Revestive la persoane cu hipersensibilitate cunoscută la tetraciclină (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente. Un studiu *in vitro* indică faptul că teduglutida nu inhibă enzimele citocromului P450 de metabolizare a medicamentului. Având în vedere efectul farmacodinamic al teduglutidei, există potențialul de creștere a absorbției medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Revestive la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Revestive în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă teduglutida se excretă în laptele uman. În urma unei singure injecții subcutanate de 25 mg/kg la șobolani, s-a raportat o concentrație medie de teduglutidă în lapte mai mică de 3% din concentrația plasmatică maternă. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Revestive în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele teduglutidei asupra fertilității umane. Datele obținute din studiile la animale nu au evidențiat efecte negative asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Revestive are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă sau de a folosi utilaje. Totuși, în cadrul studiilor clinice au fost raportate unele cazuri de sincope (vezi pct. 4.8). Aceste reacții pot influența capacitatea de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse au fost compilate din 2 studii clinice placebo-controlate, în cadrul cărora teduglutida a fost administrat unui număr de 109 pacienți adulți cu SIS, al căror tratament a constat în doze de 0,05 mg/kg/zi și 0,10 mg/kg/zi timp de maxim 24 săptămâni. Aproximativ 52% dintre pacienții tratați cu teduglutidă au prezentat reacții adverse (comparativ cu 36% dintre pacienți cărora le-a fost administrat placebo). Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere și distensie abdominală (45%), infecții ale tractului respirator (28%) (inclusiv rinofaringită, gripă, infecție a tractului respirator superior și infecție a tractului respirator inferior), greață (26%), reacții la locul injecției (26%), cefalee (16%) și vărsături (14%). Aproximativ 38% dintre pacienții cu stomă care au primit tratament au dezvoltat complicații asociate stomei gastrointestinale. Majoritatea acestor reacții au fost ușoare sau moderate.

Nu au fost identificate noi semnale de siguranță la pacienții expuși la 0,05 mg/kg/zi de teduglutidă timp de până la 30 luni într-un studiu de prelungire în regim deschis de lungă durată.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt menționate în tabelul următor, conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme, organe și frecvenței. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității în cadrul fiecărei clase de frecvență. Toate reacțiile adverse identificate în experiența după punerea pe piață sunt indicate cu litere *cursive*.

Frecvență	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Aparate, sisteme, organe				
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator*	<i>Boală pseudogripală</i>		
Tulburări ale sistemului imunitar				<i>Hipersensibilitate</i>

Frecvență Aparate, sisteme, organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție		Diminuarea apetitului Supraîncărcare cu lichide		
Tulburări psihice		Anxietate Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă congestivă		
Tulburări vasculare			Sincopă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse Dispnee		
Tulburări gastro- intestinale	Distensie abdominală Durere abdominală Greață Vărsături	Polipi colorectali Stenoză colonică Flatulență Obstrucție intestinală Stenoză de duct pancreatic Pancreatită [†] Stenoza intestinului subțire	<i>Polipi la nivelul intestinului subțire[‡]</i>	<i>Polipi gastrici</i>
Tulburări hepatobiliare		Colecistită Colecistită acută		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul injecției [§]	Edem periferic		<i>Retenție de lichide</i>
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Complicații ale stomei gastrointestinale			
*Include următorii termeni preferați: rinofaringită, gripă, infecție a tractului respirator superior și infecție a tractului respirator inferior. [†]Include următorii termeni preferați: pancreatită, <i>pancreatită acută</i> și pancreatită cronică. [‡]Locurile includ duodenul, jejunul și ileonul. [§]Include următorii termeni preferați: hematom la locul injecției, eritem la locul injecției, durere la locul injecției, inflamație la locul injecției și hemoragie la locul injecției.				

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenitatea

În concordanță cu potențialele proprietăți imunogene ale medicamentelor care conțin peptide, administrarea Revestive poate declanșa dezvoltarea de anticorpi. Pe baza datelor integrate provenite din două studii la adulți cu SIS (un studiu cu durata de 6 luni, randomizat, controlat cu placebo, urmat de un studiu cu durata de 24 de luni în regim deschis), incidența anticorpilor antiteduglutidă la subiecții cărora li s-a administrat subcutanat teduglutidă 0,05 mg/kg o dată pe zi a fost de 3% (2/60) în Luna 3, 17% (13/77) în Luna 6, 24% (16/67) în Luna 12, 33% (11/33) în Luna 24 și 48% (14/29) în Luna 30. În cadrul studiilor de fază 3 la pacienții cu SIS cărora li s-a administrat teduglutidă timp de ≥ 2 ani, 28% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi împotriva proteinei *E. coli* (proteina reziduală a celulei gazdă rămasă în urma procesului de fabricație). Formarea anticorpilor nu a fost asociată cu rezultate relevante clinic privind siguranța, eficacitatea redusă sau modificarea farmacocineticii Revestive.

Reacții la locul injecției

Reacțiile la locul injecției au fost raportate la 26% dintre pacienții cu SIS cărora li s-a administrat teduglutidă, comparativ cu 5% dintre pacienții din grupul cu placebo. Printre reacții s-au numărat hematoame la locul injecției, eritem la locul injecției, durere la locul injecției, inflamație la locul injecției și hemoragie la locul injecției (vezi și pct. 5.3). Majoritatea reacțiilor au avut un grad de severitate moderat și niciun caz nu au determinat întreruperea administrării medicamentului.

Proteina C reactivă

În primele șapte zile ale tratamentului cu teduglutidă au fost observate creșteri modeste ale nivelului de proteină C reactivă, de aproximativ 25 mg/l, care au scăzut în mod continuu în urma administrării injecțiilor zilnice. După 24 săptămâni de tratament cu teduglutidă, pacienții au prezentat o mică creștere generală a valorii proteinei C reactive, în medie de aproximativ 1,5 mg/l. Aceste modificări nu au fost asociate cu modificări ale altor parametri de laborator sau cu orice alte simptome clinice raportate. Nu au existat creșteri medii relevante clinic ale proteinei C reactive față de nivelul inițial în urma tratamentului de lungă durată cu teduglutidă timp de până la 30 de luni.

Copii și adolescenți

În cele două studii clinice finalizate, au fost înrolați 87 de subiecți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani) care au fost expuși la teduglutidă pe o durată de până la 6 luni. Niciunul dintre subiecți nu a încetat participarea la studii din cauza unui eveniment advers. În general, profilul de siguranță al teduglutidei (inclusiv tipul și frecvența reacțiilor adverse și imunogenitatea) pentru copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) a fost similar cu cel pentru adulți.

În cadrul a trei studii clinice finalizate cu pacienți copii (cu vârsta între 4 și < 12 luni vârstă gestațională corectată), profilul de siguranță raportat a fost consecvent cu profilul de siguranță din studiile pediatrice anterioare și nu s-au identificat probleme noi privind siguranța.

Datele de siguranță pe termen lung pentru copii și adolescenți sunt limitate. Nu sunt disponibile date pentru copii cu vârsta sub 4 luni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de teduglutidă studiată în timpul dezvoltării clinice a fost de 86 mg/zi, timp de 8 zile. Nu au fost observate reacții adverse sistemice neașteptate (vezi pct. 4.8).

În cazul unei supradoze, pacientul trebuie atent monitorizat de un cadru medical.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, produse diverse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX08.

Mecanism de acțiune

Peptida 2 umană asemănătoare glucagonului (GLP-2) produsă pe cale naturală este o peptidă secretată de celulele L intestinale. Efecte sale cunoscute sunt creșterea fluxului sanguin intestinal și portal, inhibarea secreției de acid gastric și scăderea motilității intestinale. Teduglutida este un analog al GLP-2. În cadrul a mai multe studii non-clinice s-a demonstrat că teduglutida păstrează integritatea mucoasei prin favorizarea regenerării și creșterii normale a intestinului, prin creșterea înălțimii vilozității și a adâncimii criptelor.

Efecte farmacodinamice

În mod similar GLP-2, teduglutida are o lungime de 33 aminoacizi, cu o substituție a aminoacidului alanină de către glicină în cea de-a doua poziție a capătului N-terminal. Substituția unui singur aminoacid comparativ cu GLP-2 produsă în mod natural are ca rezultat rezistența la degradarea *in vivo* de către enzima dipeptidil-peptidază 4 (DPP-IV), ceea ce duce la prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Teduglutida are ca efect creșterea înălțimii vilozității și a adâncimii criptelor din epiteliul intestinal.

Având în vedere constatările studiilor pre-clinice (vezi pct. 4.4 și 5.3), mecanismul de acțiune propus și efectele trofice ale acestuia asupra mucoasei intestinale, se pare că există un risc de favorizare a neoplaziilor intestinului subțire și/sau ale colonului. Studiile clinice desfășurate ulterior nu au exclus, dar nici nu au confirmat existența unui astfel de risc crescut. Pe durata studiilor au apărut mai multe cazuri de polipi colorectali benigni, însă frecvența acestora nu a fost mai crescută comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Pe lângă necesitatea efectuării unei colonoscopii însoțite de înlăturarea polipilor înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4), necesitatea unei monitorizări stricte trebuie evaluată individual pentru fiecare pacient în parte, în funcție de caracteristicile acestuia (de ex. vârsta și boala subiacentă, prezența anterioară a polipilor etc.).

Eficacitate clinică

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta între 4 luni și sub 12 luni

Datele de eficacitate prezentate rezultă dintr-un studiu controlat și unul necontrolat cu o durată de 28 de săptămâni și din 2 studii extinse de până la 9 cicluri (24 de săptămâni per ciclu) de tratament cu teduglutidă. Aceste studii au inclus copii cu vârsta cuprinsă între 4 luni și < 12 luni – vârstă gestațională corectată: 10 copii (2 copii cu vârsta cuprinsă între 4 și < 6 luni, 8 cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 luni) la studiul controlat (5 în grupul cu tratament cu teduglutidă și 5 în grupul cu tratament standard), 2 copii în studiul necontrolat (ambii tratați). Un număr de 6 din cei 10 copii care au participat la studiul controlat au finalizat studiul și au continuat cu studiul extins (5 au fost tratați și 1 nu a fost tratat). În cazul studiului necontrolat, 2 copii au finalizat studiul și au continuat cu al doilea studiu extins (ambii tratați). Copiii incluși în aceste studii au fost tratați cu teduglutidă 0,05 mg/kg/zi. În ciuda mărimii reduse a eșantionului din studiile principale și extinse, au fost observate reduceri numerice semnificative clinic în ceea ce privește necesitatea nutriției parenterale.

Studiul principal controlat

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Niciun pacient nu a atins o autonomie enterală, mai exact, o renunțare completă la NP pe durata studiilor, fie ele principale sau extinse.

Reducerea volumului nutriției parenterale

În cadrul studiului controlat, conform datelor din jurnalul subiecților, 3 (60,0%) pacienți înscrși în grupul TED și 1 (20,0%) pacient din grupul SOC au experimentat o reducere de cel puțin 20% în volumul PS la finalul tratamentului (EOT) față de valoarea de referință (datele pentru 2 subiecți din grupul SOC nu au fost disponibile). În grupul TED, modificarea medie a volumului NP la EOT față de

valoarea de referință a fost de $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/zi (-24,8%). În grupul SOC, modificarea medie a volumului NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/zi (-16,8%).

Reducerea caloriilor în nutriția parenterală

În cadrul studiului controlat, conform datelor din jurnalul subiecților, modificarea procentuală medie a aportului caloric NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-27,0 \pm 29,47\%$ pentru pacienții din grupul TED și de $-13,7 \pm 21,87\%$ pentru cei din grupul SOC.

Reducerea timpului de perfuzare

În cadrul studiului controlat, în grupul TED, modificarea timpului de perfuzare a NP conform jurnalului la EOT față de valoarea de referință a fost de $-3,1 \pm 3,31$ ore/zi (-28,9%) și $-1,9 \pm 2,01$ zile/săptămână (-28,5%). În grupul SOC, modificarea timpului de perfuzare a NP conform jurnalului la EOT față de valoarea de referință a fost de $-0,3 \pm 0,63$ ore/zi (-1,9%) și nu s-a observat nicio modificare a timpului de perfuzare a NP în termeni de zile pe săptămână.

Studiul principal necontrolat

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Niciun pacient copil nu a ajuns la eliminarea completă a nutriției parenterale.

Reducerea volumului nutriției parenterale

Din cei 2 copii incluși în studiu și care au finalizat studiul, la 1 copil s-a înregistrat o reducere $\geq 20\%$ a volumului NP în cadrul tratamentului cu teduglutidă. Modificarea medie a volumului NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/zi (-26,7%).

Reducerea caloriilor în nutriția parenterală

La copii, modificarea medie a aportului caloric NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/zi (-25,7%).

Reducerea timpului de perfuzare

Nu s-a înregistrat nicio modificare a numărului zilnic de ore de utilizare a NP la cei doi copii de-a lungul studiului.

Copii și adolescenți cu vârsta între 1 și 17 ani

Datele prezentate privind eficacitatea sunt derivate din 2 studii controlate la copii și adolescenți cu durată de până la 24 de săptămâni. Aceste studii au inclus 101 pacienți din următoarele grupe de vârstă: 5 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1-2 ani, 56 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani, 32 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 7 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 17 ani și 1 pacient cu vârsta cuprinsă între 17 și < 18 ani. În ciuda dimensiunii limitate a eșantionului, care nu permitea comparații statistice semnificative, s-au observat reduceri numerice din punct de vedere clinic în ceea ce privește necesitatea suportului parenteral în toate grupele de vârstă.

Teduglutida a fost studiată în cadrul unui studiu clinic în regim deschis, cu durată de 12 săptămâni, la care au participat 42 de subiecți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 an și 14 ani, cu SIS, care erau dependenți de nutriția parenterală. Obiectivele studiului au fost evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității teduglutidei în comparație cu tratamentul standard. Timp de 12 săptămâni au fost investigate trei (3) doze de teduglutidă, una de $0,0125$ mg/kg/zi (n=8), una de $0,025$ mg/kg/zi (n=14), și alta de $0,05$ mg/kg/zi (n=15). Cinci (5) subiecți au fost înrolați în grupul cu tratament standard.

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Trei subiecți (3/15, 20%) cărora li s-a administrat doza recomandată de teduglutidă au eliminat complet nutriția parenterală până în săptămâna 12. După o perioadă de neadministrare a tratamentului cu durată de 4 săptămâni, la doi dintre acești pacienți s-a reinițiat suportul prin nutriție parenterală.

Reducerea volumului nutriției parenterale

Modificarea medie a volumului nutriției parenterale în săptămâna 12 față de nivelul inițial, în cadrul populației cu intenție de tratament (IdT), pe baza datelor prescrise de medic, a fost de -2,57 ($\pm 3,56$) l/săptămână corelată cu o scădere medie de -39,11% ($\pm 40,79$), în comparație cu 0,43 ($\pm 0,75$) l/săptămână corelată cu o creștere de 7,38% ($\pm 12,76$) în grupul cu tratament standard. În săptămâna 16 (la 4 săptămâni de la finalul tratamentului) reducerile volumului nutriției parenterale erau încă evidente, dar mai mici decât cele observate în săptămâna 12, când subiecților li se administra încă teduglutidă (scădere medie de -31,80% ($\pm 39,26$) în comparație cu 3,92% ($\pm 16,62$) creștere în grupul cu tratament standard).

Reducerea caloriilor în nutriția parenterală

În săptămâna 12, a existat o modificare medie de -35,11% ($\pm 53,04$) față de nivelul inițial a consumului caloric în nutriția parenterală la populația IdT pe baza datelor prescrise de medic. Modificarea corespunzătoare în cohorta cu tratament standard a fost de 4,31% ($\pm 5,36$). În săptămâna 16, consumul caloric în nutriția parenterală a continuat să scadă, cu modificări procentuale medii de -39,15% ($\pm 39,08$) față de nivelul inițial, în comparație cu -0,87% ($\pm 9,25$) în cazul cohortei cu tratament standard.

Creșterile volumului nutriției enterale și caloriilor în nutriția enterală

Pe baza datelor de prescriere, modificarea procentuală medie în săptămâna 12 față de nivelul inițial pentru volumul enteral la populația IdT a fost de 25,82% ($\pm 41,59$) în comparație cu 53,65% ($\pm 57,01$) în cohorta cu tratament standard. Creșterea corespunzătoare a aportului de calorii enterale a fost de 58,80% ($\pm 64,20$), în comparație cu 57,02% ($\pm 55,25$) în cohorta cu tratament standard.

Reducerea timpului de perfuzare

Reducerea medie în săptămâna 12 față de nivelul inițial al numărului de zile/săptămână cu nutriție parenterală la populația IdT, pe baza datelor prescrise de medic, a fost de -1,36 ($\pm 2,37$) zile/săptămână, corespunzătoare unei reduceri procentuale de -24,49% ($\pm 42,46$). În cazul cohortei cu tratament standard nu a existat nicio modificare față de nivelul inițial. Patru subiecți (26,7%) cărora li s-a administrat doza recomandată de teduglutidă au obținut cel puțin o reducere de trei zile a necesarului de nutriție parenterală.

În săptămâna 12, pe baza datelor din jurnalul subiectului, subiecții au prezentat reduceri medii procentuale de 35,55% ($\pm 35,23$) ore pe zi în comparație cu nivelul inițial, care au corespuns reducerilor orelor/zi de utilizare a nutriției parenterale de -4,18 ($\pm 4,08$), în timp ce subiecții din cohorta cu tratament standard au prezentat modificări minime ale acestui parametru la același reper temporal.

Un studiu suplimentar cu durata de 24 săptămâni, randomizat, dublu-orb, multicentric a fost desfășurat la 59 de subiecți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani inclusiv, dependenți de suportul parenteral. Obiectivul a fost constituit de evaluarea siguranței/tolerabilității, farmacocineticii și eficacității teduglutidei. Au fost studiate două doze de teduglutidă: 0,025 mg/kg/zi ($n=24$) și 0,05 mg/kg/zi ($n=26$); 9 subiecți au fost înrolați într-un grup cu tratament standard. Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă în toate grupurile de doză. Rezultatele de mai jos corespund populației IdT la doza recomandată de 0,05 mg/kg/zi.

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Trei (3) subiecți copii și adolescenți din grupul de doză cu 0,05 mg/kg au atins criteriul final suplimentar vizând autonomia enterală până în săptămâna 24.

Reducerea volumului nutriției parenterale

Pe baza datelor provenite din jurnalele subiecților, 18 (69,2%) subiecți din grupul de doză cu 0,05 mg/kg/zi au atins criteriul de evaluare principal, de reducere cu $\geq 20\%$ a volumului NP/perfuziei i.v. la sfârșitul tratamentului față de nivelul inițial; în grupul cu tratament standard, 1 (11,1%) subiect a atins acest criteriu de evaluare.

Modificarea medie a volumului nutriției parenterale în săptămâna 24 față de nivelul inițial, pe baza datelor provenite din jurnalele subiecților, a fost de -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/zi, ceea ce corespunde unei modificări procentuale de -41,57% ($\pm 28,90$); modificarea medie în grupul cu tratament standard a fost de -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/zi (ceea ce corespunde unei modificări procentuale de -10,21% [$\pm 13,59$]).

Reducerea timpului de perfuzare

În săptămâna 24, a existat o reducere a timpului de perfuzare de -3,03 ($\pm 3,84$) ore/zi în grupul de doză cu 0,05 mg/kg/zi, ceea ce corespunde unei modificări procentuale de -26,09% ($\pm 36,14$). Modificarea medie față de nivelul inițial în cohorta cu tratament standard a fost de -0,21 ($\pm 0,69$) ore/zi (-1,75% [$\pm 5,89$]).

Reducerea medie a numărului de zile/săptămână cu nutriție parenterală în săptămâna 24 față de nivelul inițial, pe baza datelor provenite din jurnalele subiecților, a fost de -1,34 ($\pm 2,24$) zile/săptămână, ceea ce corespunde unei modificări procentuale de -21,33% ($\pm 34,09$). Nu a existat nicio reducere a numărului de zile de NP/perfuzie i.v. pe săptămână în grupul cu tratament standard.

Adulți

Teduglutida a fost studiată la 17 pacienți cu SIS, repartizați în cinci grupe de tratament în funcție de doza administrată: 0,03, 0,10 sau 0,15 mg/kg teduglutidă o dată pe zi sau 0,05 sau 0,075 mg/kg de două ori pe zi, în cadrul unui studiu în regim deschis, multicentric, cu doze diferențiate, cu o durată de 21 de zile. Tratamentul a avut ca rezultat creșterea absorbției de fluide gastrointestinale cu aproximativ 750-1 000 ml/zi, însoțită de îmbunătățiri în ceea ce privește absorbția macronutrienților și a electroliților, de o scădere a excreției de fluide la nivelul stomei și al materiilor fecale și a excreției de macronutrienți, precum și de intensificarea adaptărilor structurale și funcționale de bază în mucoasa intestinală. Adaptările structurale au fost de natură tranzitorie și au revenit la nivelurile inițiale în termen de trei săptămâni de la întreruperea tratamentului.

În cadrul studiului pivot dublu-orb, placebo-controlat, de fază 3 la pacienți cu SIS cărora li se administra nutriție parenterală, 43 de pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 0,05 mg/kg/zi de teduglutidă și 43 de pacienți pentru a primi placebo timp de maximum 24 de săptămâni.

Procentul de pacienți cărora li s-a administrat teduglutidă și care au atins o reducere între 20% și 100% a nutriției parenterale în Săptămânile 20 și 24 a fost semnificativ diferit din punct de vedere statistic în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo (27 din 43 pacienți, 62,8% comparativ cu 13 din 43 pacienți, 30,2%, $p=0,002$). Tratamentul cu teduglutidă a avut ca rezultat o reducere cu 4,4 l/săptămână a cerințelor de nutriție parenterală (de la o valoare inițială înainte de tratament de 12,9 litri) comparativ cu 2,3 l/săptămână (de la o valoare inițială înainte de tratament de 13,2 litri) în cazul placebo, la 24 de săptămâni. Douăzeci și unu (21) de pacienți tratați cu teduglutidă (48,8%) comparativ cu 9 cărora li s-a administrat placebo (20,9%) au raportat o reducere a administrării nutriției parenterale cu cel puțin o zi ($p=0,008$).

Nouăzeci și șapte la sută (97%) (37 de pacienți din 39 tratați cu teduglutidă) dintre pacienții care au finalizat studiul placebo-controlat au participat la un studiu de prelungire de lungă durată în cadrul căruia toți pacienții au primit 0,05 mg/kg de teduglutidă pe zi, timp de încă 2 ani. În total, la acest studiu de prelungire au participat 88 de pacienți, dintre care 39 de pacienți cărora le-a fost administrat placebo și 12 care fuseseră înrolați, dar nu și randomizați în cadrul studiului anterior; 65 din cei 88 de pacienți au încheiat studiul de prelungire. Au existat în continuare dovezi de răspuns crescut la tratament timp de până la 2,5 ani în toate grupurile expuse la teduglutidă în ceea ce privește reducerea volumului de nutriție parenterală, obținându-se zile suplimentare fără nutriție parenterală pe săptămână și realizându-se o eliminare a suportului parenteral.

Treizeci (30) dintre cei 43 de pacienți tratați cu teduglutidă în studiul pivot care au intrat în studiul de prelungire au parcurs în total 30 de luni de tratament. Dintre aceștia, 28 de pacienți (93%) au obținut o reducere cu 20% sau mai mare a suportului parenteral. Dintre respondenții din studiul pivot care au

încheiat studiul de prelungire, 21 din 22 (96%) au susținut răspunsul la teduglutidă după încă 2 ani de tratament continuu.

Reducerea medie a nutriției parenterale (n=30) a fost de 7,55 l/săptămână (o reducere de 65,6% față de nivelul inițial). Zece (10) subiecți au eliminat suportul parenteral în timpul tratamentului cu teduglutidă de 30 de luni. Subiecții au continuat tratamentul cu teduglutidă chiar dacă nu mai aveau nevoie de nutriție parenterală. Acești 10 subiecți au necesitat suportul nutrițional parenteral timp de 1,2 până la 15,5 ani, iar înainte de tratamentul cu teduglutidă aveau nevoie de un suport nutrițional parenteral între 3,5 l/săptămână și 13,4 l/săptămână. La sfârșitul studiului, 21 (70%), 18 (60%) și 18 (60%) dintre cei 30 de pacienți care au încheiat studiului au atins o reducere de 1, 2 sau respectiv 3 zile de suport parenteral pe săptămână.

Din cei 39 de subiecți cărora li se administrase placebo, 29 au încheiat 24 de luni de tratament cu teduglutidă. Reducerea medie a nutriției parenterale a fost de 3,11 l/săptămână (o reducere suplimentară de 28,3%). Șaisprezece (16, 55,2%) din cei 29 de pacienți care au încheiat studiul au atins o reducere a nutriției parenterale de 20% sau mai mare. La încheierea studiului, 14 (48,3%), 7 (24,1%) și 5 (17,2%) dintre pacienți au atins o reducere a nutriției parenterale de 1, 2 sau respectiv 3 zile pe săptămână. Doi (2) subiecți au eliminat suportul parenteral în timpul administrării teduglutidei.

Dintre cei 12 subiecți nerandomizați în studiul pivot, 6 au încheiat 24 de luni de tratament cu teduglutidă. Reducerea medie a nutriției parenterale a fost de 4,0 l/săptămână (reducere de 39,4% față de nivelul inițial – începutul studiului de prelungire) și 4 dintre cei 6 pacienți care au încheiat studiului (66,7%) au atins o reducere a suportului parenteral de 20% sau mai mare. La încheierea studiului, 3 (50%), 2 (33%) și 2 (33%) au obținut o reducere a nutriției parenterale de 1, 2 sau respectiv 3 zile pe săptămână. Un subiect a eliminat suportul parenteral în timpul tratamentului cu teduglutidă.

În cadrul unui alt studiu dublu-orb, placebo-controlat, de fază 3 la pacienți cu SIS care necesitau nutriție parenterală, pacienților li s-a administrat o doză de 0,05 mg/kg/zi (n=35), o doză de 0,10 mg/kg/zi (n=32) de teduglutidă sau placebo (n=16) timp de maxim 24 săptămâni.

Analiza de eficacitate primară a rezultatelor studiului a indicat faptul că nu au existat diferențe semnificative între grupul la care a fost administrată teduglutidă 0,10 mg/kg/zi și grupul la care a fost administrat placebo, în timp ce procentul care a primit doza recomandată de 0,05 mg/kg/zi de teduglutidă a înregistrat o scădere cu minimum 20% a nutriției parenterale în Săptămânile 20 și 24, semnificativă din punct de vedere statistic comparativ cu placebo (46% comparativ cu 6,3%, $p < 0,01$). Tratamentul cu teduglutidă a avut ca rezultat o reducere cu 2,5 l/săptămână a cerințelor de nutriție parenterală (de la o valoare inițială înainte de tratament de 9,6 litri) comparativ cu 0,9 l/săptămână (de la o valoare inițială înainte de tratament de 10,7 litri) în cazul placebo, la 24 de săptămâni.

Tratamentul cu teduglutidă a determinat creșterea în dimensiuni a epiteliului absorbant prin creșterea semnificativă a înălțimii vilozității din intestinul subțire.

Șaizeci și cinci (65) de pacienți au participat la un studiu de urmărire a SIS, cu o perioadă de tratament suplimentară de până la 28 de săptămâni. În cazul pacienților tratați cu teduglutidă a fost menținută doza administrată anterior în cadrul fazei de prelungire, în timp ce pacienții cărora li se administrase placebo au fost randomizați pentru a primi tratamentul activ, în doză de 0,05 sau 0,10 mg/kg/zi.

Dintre pacienții care au atins un procent de minimum 20% de reducere a nutriției parenterale în Săptămânile 20 și 24 din cadrul studiului inițial, 75% au menținut acest răspuns la teduglutidă pe o perioadă de până la 1 an de tratament continuu.

Valoarea medie a reducerii volumului săptămânal de nutriție parenterală după un an de tratament continuu cu teduglutidă a fost de 4,9 l/săptămână (o reducere de 52% față de valoarea inițială).

În cazul a doi (2) pacienți cărora li s-a administrat doza recomandată de teduglutidă, nutriția parenterală a fost eliminată complet până în săptămâna 24. Un al treilea pacient a eliminat nutriția parenterală în cadrul studiului de urmărire.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Revestive la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în SIS (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Teduglutida a fost rapid absorbită din locurile injecției subcutanate, concentrațiile plasmatice maxime fiind înregistrate la aproximativ 3-5 ore după administrarea dozei, în cazul tuturor nivelurilor de doză. Biodisponibilitatea absolută a teduglutidei administrate subcutanat este ridicată (88%). În urma administrării subcutanate repetate nu a fost observată nicio acumulare de teduglutidă.

Distribuție

În urma administrării subcutanate la pacienții cu SIS, teduglutida are un volum aparent de distribuție de 26 litri.

Metabolizare

Metabolismul teduglutidei nu este complet cunoscut. Având în vedere faptul că teduglutida este o peptidă, mecanismul său este probabil similar mecanismului metabolic principal al peptidelor.

Eliminare

Teduglutida are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 2 ore. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al teduglutidei a fost de aproximativ 127 ml/oră/kg, ceea ce reprezintă echivalentul ratei de filtrare glomerulară (RFG). Eliminarea renală a fost confirmată în cadrul unui studiu de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență renală. În urma administrării subcutanate repetate nu a fost observată nicio acumulare de teduglutidă.

Liniaritatea dozelor

În cazul dozelor unice și repetate de până la 20 mg administrate subcutanat, rata și durata de absorbție a teduglutidei sunt proporționale cu doza administrată.

Farmacocinetica la subgrupele de pacienți

Copii și adolescenți

În urma administrării subcutanate, o valoare similară a C_{max} pentru teduglutidă, care a determinat răspunsurile de eficacitate, în cadrul tuturor grupelor de vârstă (între 4 luni – vârstă gestațională corectată și 17 ani) a fost demonstrată prin modelarea de farmacocinetică a populației pe baza unor eşantioane PC colectate în rândul populației în urma dozei zilnice de 0,05 mg/kg administrată subcutanat. Cu toate acestea, la pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 luni și 17 ani s-au observat o expunere (ASC) mai mică și un timp de înjumătățire mai scurt comparativ cu adulții. Profilul farmacocinetic al teduglutidei la această populație de copii și adolescenți, evaluat conform clearance-ului și volumului de distribuție, a fost diferit de cel observat la adulți, după corectarea pentru diferențele de greutate corporală. În mod specific, clearance-ul scade cu creșterea vârstei, de la 4 luni până la vârsta adultă. Nu sunt disponibile date la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă și boală renală în stadiu terminal (BRST).

Sex

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic între cele două sexe.

Vârșnici

În cadrul studiului de fază 1 nu au fost depistate diferențe ale proprietăților farmacocinetice ale teduglutidei între subiecții sănătoși cu vârsta sub 65 de ani și cei cu vârsta peste 65 de ani. Experiența la pacienții cu vârsta peste 75 de ani este limitată.

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu de fază 1 a fost analizat efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii teduglutidei în urma administrării subcutanate a 20 mg de teduglutidă. Expunerea maximă și extinderea totală a expunerii la teduglutidă în urma administrării subcutanate a unor doze unice de 20 mg au fost mai mici (10-15%) la subiecții cu insuficiență hepatică moderată în comparație cu subiecții de control sănătoși.

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu de fază 1 a fost investigat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii teduglutidei în urma administrării subcutanate a 10 mg de teduglutidă. În cazul insuficienței renale progresive până la inclusiv boli renale în stadiu final, parametrii farmacocinetici primari ai teduglutidei au înregistrat o creștere cu un factor de până la 2,6 (ASC_{inf}) și 2,1 (C_{max}) în comparație cu valorile raportate la subiecții sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor toxicologice subcronice și cronice a fost observată hiperplazia vezicii biliare, a canalelor biliare hepatice și canalelor pancreatice. Există posibilitatea ca aceste observații să fie asociate cu farmacologia preconizată și intenționată a teduglutidei și efectele s-au dovedit a fi reversibile într-un grad sau altul, într-o perioadă de recuperare de 8-13 săptămâni după administrarea de lungă durată.

Reacții la locul injectiei

În cadrul studiilor pre-clinice au fost raportate inflamații granulomatoase severe asociate locurilor în care au fost administrate injectiile.

Carcinogenitate/mutagenitate

Rezultatele testelor standard de genotoxicitate ale teduglutidei au fost negative.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate la șobolani, în cadrul neoplaziilor benigne asociate tratamentului s-au numărat tumori ale epiteliului canalului biliar la masculii expuși la concentrații plasmatice de teduglutidă de aproximativ 32 și 155 de ori mai mari decât cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat doza zilnică recomandată (cu o incidență de 1 din 44 și respectiv 4 din 48). Adenoame ale mucoasei jejunale au fost observate la 1 din 50 masculi și la 5 din 50 masculi expuși la concentrații plasmatice de teduglutidă de aproximativ 10 și 155 de ori mai mari decât cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat doza zilnică recomandată. Adicional, un adenocarcinom jejunat a fost observat la un șobolan mascul căruia i s-a administrat cea mai mică doză testată (o marjă de expunere plasmatică animal: om de aproximativ 10 ori mai mare).

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Studiile de evaluare a toxicității teduglutidei asupra funcției de reproducere și dezvoltării au fost realizate la șobolani și iepuri, pentru doze de 0, 2, 10 și 50 mg/kg/zi, administrate subcutanat. În cadrul studiilor care analizează fertilitatea, dezvoltarea embriofetală și dezvoltarea prenatală și postnatală, teduglutida nu a fost asociată cu efecte asupra performanței de reproducere, a parametrilor *in utero* sau de dezvoltare măsurați. Datele farmacocinetice au demonstrat că expunerea la teduglutidă a fetoșilor de iepure și a puilor de șobolani sugari este extrem de mică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

L-histidină
Manitol
Fosfat de sodiu monohidrat
Fosfat disodic heptahidrat

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

4 ani.

Medicament reconstituit

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la temperaturi de maximum 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul contaminării microbiene, medicamentul trebuie utilizat imediat.

În cazul neutilizării imediate, durata și condițiile de păstrare ale medicamentului în uz sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere

Flacon (din sticlă) de 3 ml, cu dop din cauciuc (bromobutil), conținând teduglutidă 1,25 mg.

Solvent

Seringă preumplută (din sticlă) cu pistoane (bromobutil), conținând solvent 0,5 ml.

Mărimea ambalajului: 28 flacoane de pulbere cu 28 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Stabilirea numărului de flacoane necesare pentru administrarea unei doze trebuie să aibă la bază greutatea fiecărui pacient și doza recomandată de 0,05 mg/kg/zi. La fiecare consult, medicul trebuie să cântărească pacientul, să determine doza zilnică ce trebuie administrată până la următorul consult și să informeze corespunzător pacientul.

Un tabel cu volumele de injecție, bazat pe dozele recomandate în funcție de greutatea corporală pentru pacienții copii și adolescenți, este prezentat la pct. 4.2.

Seringa preumplută trebuie asamblată cu ajutorul unui ac pentru reconstituire.

Apoi, pulberea din flacon trebuie dizolvată prin adăugarea solventului din seringă preumplută.

Flaconul nu trebuie agitat, dar poate fi rulat în palme și răsturnat ușor o dată. După ce în flacon s-a format o soluție limpede, incoloră, aceasta trebuie aspirată într-o seringă de 1 ml (sau o seringă de 0,5 ml sau mai mică pentru utilizare la copii și adolescenți) cu diviziuni de 0,02 ml sau mai mici (nu este inclusă în ambalaj).

Dacă sunt necesare două flacoane, procedura trebuie repetată pentru cel de-al doilea flacon, iar soluția suplimentară trebuie aspirată în seringă care conține soluția din primul flacon. Volumele care depășesc doza prescrisă în ml trebuie scoase din seringă și aruncate.

Soluția trebuie injectată subcutanat, într-o zonă curățată a abdomenului, sau, în cazul în care acest lucru nu este posibil, în coapsă (vezi pct. 4.2 Mod de administrare), cu ajutorul unui ac fin pentru injecție subcutanată, adecvat pentru uz pediatric.

Prospectul medicamentului include instrucțiuni detaliate privind prepararea și injectarea Revestive.

Soluția nu trebuie utilizată în cazul în care este tulbure sau conține particule.

Numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Toate acele și seringile trebuie eliminate în recipiente speciale pentru obiecte ascuțite.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/787/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 august 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revestive 5 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de pulbere conține teduglutidă* 5 mg.

După reconstituire fiecare flacon conține teduglutidă 5 mg în 0,5 ml de soluție, ceea ce corespunde unei concentrații de 10 mg/ml.

* Un analog al peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de *Escherichia coli*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este albă și solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Revestive este indicat în tratamentul pacienților cu vârsta de 4 luni – vârstă gestațională corectată și peste, cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea SIS.

Tratamentul nu trebuie inițiat până când este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea și stabilizarea fluidelor intravenoase și suportului nutrițional trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului.

Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să țină seama de obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obține o ameliorare generală a afecțiunii pacientului. Eficacitatea și siguranța la toți pacienții trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.

Doze

Adulți

Doza recomandată de Revestive este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală sunt prezentate mai jos, în Tabelul 1. Având în vedere heterogenitatea populației de pacienți care suferă de SIS, în cazul unor pacienți poate fi avută în

vedere o scădere treptată, atent monitorizată, a dozei zilnice în vederea optimizării tolerabilității tratamentului. În cazul în care administrarea unei doze este omisă, aceasta trebuie injectată cât mai repede posibil în ziua respectivă.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după 6 luni. Date limitate provenite din studiile clinice au evidențiat că este posibil ca unii pacienți să răspundă mai târziu la tratament (adică, cei la care este prezervată continuitatea colonului sau ileonul distal/terminal este încă prezent); dacă nu se obține ameliorarea generală după 12 luni, trebuie reconsiderată necesitatea continuării tratamentului.

Pentru pacienții care au renunțat la nutriția parenterală, se recomandă continuarea tratamentului.

Tabelul 1: Volumul de injecție în funcție de greutatea corporală pentru adulți

Greutate corporală	Concentrația de 5 mg Volum de injecție
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

Copii și adolescenți (≥ 1 an)

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul SIS la copii și adolescenți.

Doza recomandată de Revestive la copii și adolescenți (cu vârste între 1 an și 17 ani) este aceeași ca și pentru adulți (0,05 mg/kg corp, o dată pe zi). Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea flaconului cu concentrația de 5 mg sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos. Este disponibil și un flacon concentrația de 1,25 mg pentru uz pediatric (pacienți cu o greutate corporală < 20 kg).

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă. Se recomandă o perioadă de tratament de 6 luni, după care se va face evaluarea efectelor tratamentului. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni. Nu sunt disponibile date la pacienții copii și adolescenți pentru o perioadă mai mare de 6 luni. (vezi pct. 5.1)

Tabelul 2: Volumul de injecție în funcție de greutatea corporală pentru copii și adolescenți (≥ 1 an)

Greutate corporală	Concentrația de 5 mg Volum de injecție
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	Vezi Tabelul 1 la secțiunea „Adulți”.

Copii (cu vârsta între 4 luni și mai puțin de 12 luni)

La pacienții copii cu vârsta între 4 luni și mai puțin de 12 luni, trebuie utilizat flaconul de Revestive 1,25 mg. Pentru informații legate de dozare consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului Revestive 1,25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți sau copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară. La pacienții adulți sau copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată și severă (clearance al creatininei mai mic de 50 ml/min) și la cei cu boală renală în stadiu terminal, se recomandă reducerea dozei zilnice cu 50% (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Conform unui studiu realizat la subiecți din grupa B Child-Pugh, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Nu au fost studiate efectele administrării Revestive la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii (< 4 luni)

În prezent nu există date disponibile privind copiii cu vârsta sub 4 luni – vârstă gestațională corectată.

Mod de administrare

Soluția reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecției în abdomen se constată apariția durerii, a cicatrizării sau țesutul se întărește, injecția poate fi administrată și în coapsă. Revestive nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau urmele reziduale de tetraciclină.

Tumoare malignă activă sau suspectată.

Pacienți cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar și ale pancreasului, în ultimii cinci ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă ferm înregistrarea numelui și a numărului de lot al medicamentului la fiecare administrare de Revestive la un pacient, pentru a menține o legătură între pacient și lotul de medicament.

Adulți

Polipi colorectali

În momentul începerii tratamentului cu Revestive trebuie realizată o colonoscopie însoțită de înlăturarea polipilor. Se recomandă efectuarea colonoscoپیilor de urmărire (sau imagistică alternativă) o dată pe an, în timpul primilor 2 ani de tratament cu Revestive. Ulterior, se recomandă efectuarea colonoscoپیilor la intervale de minim cinci ani. În funcție de caracteristicile fiecărui pacient (de ex. vârsta, boala subiacentă) se recomandă realizarea unei evaluări individuale, în urma căreia se va stabili dacă este necesară o monitorizare mai frecventă. Vezi și pct. 5.1. În cazul în care este depistată existența unui polip, se recomandă respectarea ghidurilor curente de urmărire a polipilor. În cazul unei tumori maligne, terapia cu Revestive trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Neoplazie gastro-intestinală, inclusiv în tractul hepatobiliar

În cadrul studiului de carcinogenitate la șobolani au fost depistate tumori benigne în intestinul subțire și în căile biliare extrahepatice. Dezvoltarea de polipi la nivelul intestinului subțire a fost, de asemenea, observată la pacienții umani cu SIS în decurs de câteva luni de la începerea tratamentului cu teduglutidă. Din acest motiv, înainte și în timpul tratamentului cu teduglutidă se recomandă efectuarea unei endoscopii la nivelul tractului gastrointestinal superior sau a altor proceduri imagistice. În cazul în care este detectată o neoplazie, aceasta trebuie îndepărtată. În cazul unei tumori maligne, tratamentul cu teduglutidă trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Vezica biliară și căile biliare

În cadrul studiilor clinice efectuate au fost raportate cazuri de colecistită, colangită și colelitiază. În cazul în care apar simptome asociate vezicii biliare sau căilor biliare, necesitatea continuării tratamentului cu Revestive trebuie reevaluată.

Boli pancreatice

În cadrul studiilor clinice au fost raportate reacții adverse pancreatice cum sunt pancreatita cronică și acută, stenoza canalului pancreatic, infecții ale pancreasului și valori mărite ale amilazei și lipazei în sânge. În caz de reacții adverse pancreatice, necesitatea continuării tratamentului cu Revestive trebuie reevaluată.

Monitorizarea intestinului subțire, vezicii biliare, căilor biliare și pancreasului

Pacienții cu SIS trebuie ținuti sub atentă supraveghere, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament. Aceasta de obicei include monitorizarea funcției intestinului subțire, vezicii biliare, căilor

biliare și pancreasului pentru semne și simptome și, dacă sunt indicate, investigații de laborator suplimentare și tehnici de imagistică corespunzătoare.

Obstrucție intestinală

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri de obstrucție intestinală. În caz de obstrucții intestinale recurente, necesitatea continuării tratamentului cu Revestive trebuie reevaluată.

Supraîncărcare volemică și echilibru electrolitic

La pacienții cărora li se administrează Revestive este necesară ajustarea cu atenție a aportului parenteral în vederea evitării supraîncărcării volemice sau a deshidratării. Pe toată durata tratamentului trebuie monitorizate cu atenție echilibrul electrolitic și statusul hidric, în special în timpul răspunsului terapeutic inițial și la oprirea tratamentului cu Revestive.

Supraîncărcare volemică

În cadrul studiilor clinice a fost observată supraîncărcarea volemice. Reacțiile adverse de supraîncărcare volemică au apărut cel mai frecvent în primele 4 săptămâni de tratament și s-au redus în timp.

Având în vedere absorbția crescută de lichide, pacienții care prezintă afecțiuni cardiovasculare cum sunt insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială trebuie monitorizați în ceea ce privește supraîncărcarea cu lichide, în special la începutul tratamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să contacteze imediat medicul în cazul în care apar creșterea bruscă în greutate, edemul facial, umflarea gleznelor și/sau dispnee. În general, supraîncărcarea cu fluide poate fi prevenită prin evaluarea adecvată și la timp a nevoilor de nutriție parenterală. Această evaluare trebuie realizată mai frecvent în primele luni de tratament.

În cadrul studiilor clinice a fost observată insuficiența cardiacă congestivă. Dacă se constată o agravare semnificativă a afecțiunii cardiovasculare, se impune reevaluarea necesității continuării tratamentului cu Revestive.

Deshidratare

Pacienții cu SIS sunt predispuși la deshidratare, care poate duce la insuficiență renală acută. La pacienții cărora li se administrează Revestive, aportul parenteral trebuie redus cu atenție și nu trebuie întrerupt brusc. Echilibrul hidric al pacientului trebuie evaluat după reducerea aportului parenteral și trebuie efectuată ajustarea corespunzătoare, după cum este necesar.

Medicamente administrate concomitent

Pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, medicamente care necesită titrare sau cu indice terapeutic îngust trebuie monitorizați atent, din cauza riscului potențial de creștere a absorbției (vezi pct. 4.5).

Condiții clinice speciale

Efectele Revestive nu au fost studiate la pacienții care prezintă afecțiuni severe concomitente, instabile din punct de vedere clinic (de exemplu boli cardiovasculare, respiratorii, renale, infecțioase, endocrine, hepatice sau ale SNC) sau la pacienții care au avut tumori maligne în ultimii cinci ani (vezi pct. 4.3). Revestive trebuie prescris cu atenția cuvenită.

Insuficiența hepatică

Efectul Revestive la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiat. Datele raportate în urma utilizării la pacienți cu insuficiență hepatică moderată nu sugerează necesitatea de a restricționa utilizarea.

Întreruperea tratamentului

Din cauza riscului de deshidratare, întreruperea tratamentului cu Revestive trebuie gestionată cu atenție.

Copii și adolescenți

Vezi și precauțiunile generale pentru adulți la acest punct.

Polipi colorectali/Neoplazie

Înainte de inițierea tratamentului cu Revestive, la toți copiii și adolescenții trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculte în materiile fecale. Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun. La copii și adolescenți trebuie efectuată anual o testare ulterioară a hemoragiilor oculte în materiile fecale, pe durata administrării Revestive.

Colonoscopia/sigmoidoscopia este recomandată la toți copiii și adolescenții după un an de tratament și cel puțin o dată la 5 ani ulterior pe durata tratamentului continuu cu Revestive, precum și în caz de hemoragie gastro-intestinală nou apărută sau inexplicabilă.

Excipienți

Revestive conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Este nevoie de prudență atunci când se administrează Revestive la persoane cu hipersensibilitate cunoscută la tetraciclină (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente. Un studiu *in vitro* indică faptul că teduglutida nu inhibă enzimele citocromului P450 de metabolizare a medicamentului. Având în vedere efectul farmacodinamic al teduglutidei, există potențialul de creștere a absorbției medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Revestive la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Revestive în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă teduglutida se excretă în laptele uman. În urma unei singure injecții subcutanate de 25 mg/kg la șobolani, s-a raportat o concentrație medie de teduglutidă în lapte mai mică de 3% din concentrația plasmatică maternă. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Revestive în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele teduglutidei asupra fertilității umane. Datele obținute din studiile la animale nu au evidențiat efecte negative asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Revestive are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, în cadrul studiilor clinice au fost raportate unele cazuri de sincope (vezi pct. 4.8). Aceste reacții pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse au fost compilate din 2 studii clinice placebo-controlate, în cadrul cărora teduglutida a fost administrat unui număr de 109 pacienți cu SIS, al căror tratament a constat în doze de 0,05 mg/kg/zi și 0,10 mg/kg/zi timp de maxim 24 săptămâni. Aproximativ 52% dintre pacienții tratați cu teduglutidă au prezentat reacții adverse (comparativ cu 36% dintre pacienți cărora le-a fost administrat placebo). Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere și distensie abdominală (45%), infecții ale tractului respirator (28%) (inclusiv rinofaringită, gripă, infecție a tractului respirator superior și infecție a tractului respirator inferior), greață (26%), reacții la locul injectiei (26%), cefalee (16%) și vărsături (14%). Aproximativ 38% dintre pacienții cu stomă care au primit tratament au dezvoltat complicații asociate stomei gastrointestinale. Majoritatea acestor reacții au fost ușoare sau moderate.

Nu au fost identificate noi semnale de siguranță la pacienții expuși la 0,05 mg/kg/zi de teduglutidă timp de până la 30 luni într-un studiu de prelungire în regim deschis de lungă durată.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt menționate în tabelul următor, conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme, organe și frecvenței. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității în cadrul fiecărei clase de frecvență. Toate reacțiile adverse identificate în experiența după punerea pe piață sunt indicate cu litere *cursive*.

Frecvență	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Aparate, sisteme, organe				
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator*	<i>Boală pseudogripală</i>		
Tulburări ale sistemului imunitar				<i>Hipersensibilitate</i>
Tulburări metabolice și de nutriție		Diminuarea apetitului Supraîncărcare volemică		
Tulburări psihice		Anxietate Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă congestivă		
Tulburări vasculare			Sincopă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse Dispnee		

Frecvență Aparate, sisteme, organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro- intestinale	Distensie abdominală Durere abdominală Greață Vărsături	Polipi colorectali Stenoză colonică Flatulență Obstrucție intestinală Stenoză de duct pancreatic Pancreatită† Stenoza intestinului subțire	<i>Polipi la nivelul intestinului subțire‡</i>	<i>Polipi gastrici</i>
Tulburări hepatobiliare		Colecistită Colecistită acută		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul injecției§	Edem periferic		<i>Retenție de lichide</i>
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Complicații ale stomei gastrointestinale			
*Include următorii termeni preferați: rinofaringită, gripă, infecție a tractului respirator superior și infecție a tractului respirator inferior. †Include următorii termeni preferați: pancreatită, <i>pancreatită acută</i> și pancreatită cronică. ‡Locurile includ duodenul, jejunul și ileonul. §Include următorii termeni preferați: hematom la locul injecției, eritem la locul injecției, durere la locul injecției, inflamație la locul injecției și hemoragie la locul injecției.				

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenitatea

În concordanță cu potențialele proprietăți imunogene ale medicamentelor care conțin peptide, administrarea Revestive poate declanșa dezvoltarea de anticorpi. Pe baza datelor integrate provenite din două studii la adulți cu SIS (un studiu cu durata de 6 luni, randomizat, controlat cu placebo, urmat de un studiu cu durata de 24 de luni în regim deschis), incidența anticorpilor antiteduglutidă la subiecții cărora li s-a administrat subcutanat teduglutidă 0,05 mg/kg o dată pe zi a fost de 3% (2/60) în Luna 3, 17% (13/77) în Luna 6, 24% (16/67) în Luna 12, 33% (11/33) în Luna 24 și 48% (14/29) în Luna 30. În cadrul studiilor de fază 3 la pacienții cu SIS cărora li s-a administrat teduglutidă timp de ≥ 2 ani, 28% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi împotriva proteinei *E. coli* (proteina reziduală a celulei gazdă rămasă în urma procesului de fabricație). Formarea anticorpilor nu a fost asociată cu rezultate relevante clinic privind siguranța, eficacitatea redusă sau modificarea farmacocineticii Revestive.

Reacții la locul injecției

Reacțiile la locul injecției au fost raportate la 26% dintre pacienții cu SIS cărora li s-a administrat teduglutidă, comparativ cu 5% dintre pacienții din grupul cu placebo. Printre reacții s-au numărat hematoame la locul injecției, eritem la locul injecției, durere la locul injecției, inflamație la locul injecției și hemoragie la locul injecției (vezi și pct. 5.3). Majoritatea reacțiilor au avut un grad de severitate moderat și niciun caz nu au determinat întreruperea administrării medicamentului.

Proteina C reactivă

În primele șapte zile ale tratamentului cu teduglutidă au fost observate creșteri modeste ale nivelului de proteină C reactivă, de aproximativ 25 mg/l, care au scăzut în mod continuu în urma administrării injecțiilor zilnice. După 24 săptămâni de tratament cu teduglutidă, pacienții au prezentat o mică creștere generală a valorii proteinei C reactive, în medie de aproximativ 1,5 mg/l. Aceste modificări nu

au fost asociate cu modificări ale altor parametri de laborator sau cu orice alte simptome clinice raportate. Nu au existat creșteri medii relevante clinic ale proteinei C reactive față de nivelul inițial în urma tratamentului de lungă durată cu teduglutidă timp de până la 30 de luni.

Copii și adolescenți

În cele două studii clinice finalizate, au fost înrolați 87 de subiecți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani) care au fost expuși la teduglutidă pe o durată de până la 6 luni. Niciunul dintre subiecți nu a încetat participarea la studii din cauza unui eveniment advers. În general, profilul de siguranță al teduglutidei (inclusiv tipul și frecvența reacțiilor adverse și imunogenitatea) pentru copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) a fost similar cu cel pentru adulți.

În cadrul a trei studii clinice finalizate pentru pacienți copii (cu vârsta între 4 și < 12 luni – vârstă gestațională corectată), profilul de siguranță raportat a fost consecvent cu profilul de siguranță din studiile pediatrie anterioare și nu s-au identificat probleme noi privind siguranța.

Datele de siguranță pe termen lung pentru copii și adolescenți sunt limitate. Nu sunt disponibile date pentru copii cu vârsta sub 4 luni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de teduglutidă studiată în timpul dezvoltării clinice a fost de 86 mg/zi, timp de 8 zile. Nu au fost observate reacții adverse sistemice neașteptate (vezi pct. 4.8).

În cazul unei supradoze, pacientul trebuie atent monitorizat de un cadru medical.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, produse diverse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX08.

Mecanism de acțiune

Peptida 2 umană asemănătoare glucagonului (GLP-2) produsă pe cale naturală este o peptidă secretată de celulele L intestinale. Efecte sale cunoscute sunt creșterea fluxului sanguin intestinal și portal, inhibarea secreției de acid gastric și scăderea motilității intestinale. Teduglutida este un analog al GLP-2. În cadrul a mai multe studii non-clinice s-a demonstrat că teduglutida păstrează integritatea mucoasei prin favorizarea regenerării și creșterii normale a intestinului, prin creșterea înălțimii vilozității și a adâncimii criptelor.

Efecte farmacodinamice

În mod similar GLP-2, teduglutida are o lungime de 33 aminoacizi, cu o substituție a aminoacidului alanină de către glicină în cea de-a doua poziție a capătului N-terminal. Substituția unui singur aminoacid comparativ cu GLP-2 produsă în mod natural are ca rezultat rezistența la degradarea *in vivo* de către enzima dipeptidil-peptidază 4 (DPP-IV), ceea ce duce la prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Teduglutida are ca efect creșterea înălțimii vilozității și a adâncimii criptelor din epiteliul intestinal.

Având în vedere constatările studiilor pre-clinice (vezi pct. 4.4 și 5.3), mecanismul de acțiune propus și efectele trofice ale acestuia asupra mucoasei intestinale, se pare că există un risc de favorizare a neoplaziilor intestinului subțire și/sau ale colonului. Studiile clinice desfășurate ulterior nu au exclus, dar nici nu au confirmat existența unui astfel de risc crescut. Pe durata studiilor au apărut mai multe cazuri de polipi colorectali benigni, însă frecvența acestora nu a fost mai crescută comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Pe lângă necesitatea efectuării unei colonoscopii însoțite de înlăturarea polipilor înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4), necesitatea unei monitorizări stricte trebuie evaluată individual pentru fiecare pacient în parte, în funcție de caracteristicile acestuia (de ex. vârsta și boala subiacentă, prezența anterioară a polipilor etc.).

Eficacitate clinică

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 12 luni

Datele de eficacitate prezentate rezultă dintr-un studiu controlat și unul necontrolat cu o durată de 28 de săptămâni și din 2 studii extinse pentru până la 9 cicluri (24 de săptămâni per ciclu) de tratament cu teduglutidă. Aceste studii au inclus copii cu vârsta cuprinsă între 4 luni și < 12 luni – vârstă gestațională corectată: 10 copii (2 copii cu vârsta cuprinsă între 4 și < 6 luni, 8 cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 luni) la studiul controlat (5 în grupul cu tratament cu teduglutidă și 5 în grupul cu tratament standard), 2 copii în studiul necontrolat (ambii tratați). Un număr de 6 din cei 10 copii care au participat la studiul controlat au finalizat studiul și au continuat cu studiul extins (5 au fost tratați și 1 nu a fost tratat). În cazul studiului necontrolat, 2 copii au finalizat studiul și au continuat cu al doilea studiu extins (ambii tratați). Copiii incluși în aceste studii au fost tratați cu teduglutidă 0,05 mg/kg/zi. În ciuda mărimii reduse a eșantionului din studiile principale și extinse, au fost observate reduceri numerice semnificative clinic în ceea ce privește necesitatea nutriției parenterale.

Studiul principal controlat

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Niciun pacient nu a atins o autonomie enterală, mai exact, o renunțare completă la NP pe durata studiilor, fie ele principale sau extinse.

Reducerea volumului nutriției parenterale

În cadrul studiului controlat, conform datelor din jurnalul subiecților, 3 (60,0%) subiecți înscriși în grupul TED și 1 (20,0%) pacient din grupul SOC au experimentat o reducere de cel puțin 20% în volumul NP la finalul tratamentului (EOT) față de valoarea de referință (datele pentru 2 pacienți din grupul SOC nu au fost disponibile). În grupul TED, modificarea medie a volumului NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/zi (-24,8%). În grupul SOC, modificarea medie a volumului NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/zi (-16,8%).

Reducerea caloriilor în nutriția parenterală

În cadrul studiului controlat, conform datelor din jurnalul subiecților, modificarea procentuală medie a aportului caloric NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-27,0 \pm 29,47\%$ pentru pacienții din grupul TED și de $-13,7 \pm 21,87\%$ pentru cei din grupul SOC.

Reducerea timpului de perfuzare

În cadrul studiului controlat, în grupul TED, modificarea timpului de perfuzare a NP conform jurnalului la EOT față de valoarea de referință a fost de $-3,1 \pm 3,31$ ore/zi (-28,9%) și de $-1,9 \pm 2,01$ zile/săptămână (-28,5%). În grupul SOC, modificarea timpului de perfuzare a NP conform jurnalului la EOT față de valoarea de referință a fost de $-0,3 \pm 0,63$ ore/zi (-1,9%) și nu s-a observat nicio modificare a timpului de perfuzare a NP în termeni de zile pe săptămână.

Studiul principal necontrolat

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Niciun pacient copil nu a ajuns la eliminarea completă a nutriției parenterale.

Reducerea volumului nutriției parenterale

Din cei 2 copii incluși în studiu și care au finalizat studiul, la 1 copil s-a înregistrat o reducere $\geq 20\%$ a volumului NP în cadrul tratamentului cu teduglutidă. Modificarea medie a volumului NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/zi ($-26,7\%$).

Reducerea caloriilor în nutriția parenterală

La copii, modificarea medie a aportului caloric NP la EOT față de valoarea de referință a fost de $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/zi ($-25,7\%$).

Reducerea timpului de perfuzare

Nu s-a înregistrat nicio modificare a numărului zilnic de ore de utilizare a NP la cei doi copii de-a lungul studiului.

Copii și adolescenți cu vârsta între 1 și 17 ani

Datele prezentate privind eficacitatea sunt derivate din 2 studii controlate la copii și adolescenți cu durată de până la 24 de săptămâni. Aceste studii au inclus 101 pacienți din următoarele grupe de vârstă: 5 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1-2 ani, 56 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani, 32 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, 7 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 17 ani și 1 pacient cu vârsta cuprinsă între 17 și < 18 ani. În ciuda dimensiunii limitate a eșantionului, care nu permitea comparații statistice semnificative, s-au observat reduceri numerice semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește necesitatea nutriției parenterale în toate grupele de vârstă.

Teduglutida a fost studiată în cadrul unui studiu clinic în regim deschis, cu durată de 12 săptămâni, la care au participat 42 de subiecți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 an și 14 ani, cu SIS, care erau dependenți de nutriția parenterală. Obiectivele studiului au fost evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității teduglutidei în comparație cu tratamentul standard. Timp de 12 săptămâni au fost investigate trei (3) doze de teduglutidă, una de $0,0125$ mg/kg/zi ($n=8$), una de $0,025$ mg/kg/zi ($n=14$), și alta de $0,05$ mg/kg/zi ($n=15$). Cinci (5) subiecți au fost înrolați în grupul cu tratament standard.

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Trei subiecți (3/15, 20%) cărora li s-a administrat doza recomandată de teduglutidă au eliminat complet nutriția parenterală până în săptămâna 12. După o perioadă de neadministrare a tratamentului cu durată de 4 săptămâni, la doi dintre acești pacienți s-a reinițiat suportul prin nutriție parenterală.

Reducerea volumului nutriției parenterale

Modificarea medie a volumului nutriției parenterale în săptămâna 12 față de nivelul inițial, în cadrul populației cu intenție de tratament (IdT), pe baza datelor prescrise de medic, a fost de $-2,57$ ($\pm 3,56$) l/săptămână corelată cu o scădere medie de $-39,11\%$ ($\pm 40,79$), în comparație cu $0,43$ ($\pm 0,75$) l/săptămână corelată cu o creștere de $7,38\%$ ($\pm 12,76$) în grupul cu tratament standard. În săptămâna 16 (la 4 săptămâni de la finalul tratamentului) reducerile volumului nutriției parenterale erau încă evidente, dar mai mici decât cele observate în săptămâna 12, când subiecților li se administra încă teduglutidă (scădere medie de $-31,80\%$ ($\pm 39,26$) în comparație cu $3,92\%$ ($\pm 16,62$) creștere în grupul cu tratament standard).

Reducerea caloriilor în nutriția parenterală

În săptămâna 12, a existat o modificare medie de $-35,11\%$ ($\pm 53,04$) față de nivelul inițial a consumului caloric în nutriția parenterală la populația IdT pe baza datelor prescrise de medic. Modificarea corespunzătoare în cohorta cu tratament standard a fost de $4,31\%$ ($\pm 5,36$). În săptămâna 16, consumul caloric în nutriția parenterală a continuat să scadă, cu modificări procentuale medii de $-39,15\%$ ($\pm 39,08$) față de nivelul inițial, în comparație cu $-0,87\%$ ($\pm 9,25$) în cazul cohortei cu tratament standard.

Creșterile volumului nutriției enterale și kaloriilor în nutriția enterală

Pe baza datelor de prescriere, modificarea procentuală medie în săptămâna 12 față de nivelul inițial pentru volumul enteral la populația IdT a fost de 25,82% ($\pm 41,59$) în comparație cu 53,65% ($\pm 57,01$) în cohorta cu tratament standard. Creșterea corespunzătoare a aportului de calorii enterale a fost de 58,80% ($\pm 64,20$), în comparație cu 57,02% ($\pm 55,25$) în cohorta cu tratament standard.

Reducerea timpului de perfuzare

Reducerea medie în săptămâna 12 față de nivelul inițial al numărului de zile/săptămână cu nutriție parenterală la populația IdT, pe baza datelor prescrise de medic, a fost de -1,36 ($\pm 2,37$) zile/săptămână, corespunzătoare unei reduceri procentuale de -24,49% ($\pm 42,46$). În cazul cohortei cu tratament standard nu a existat nicio modificare față de nivelul inițial. Patru subiecți (26,7%) cărora li s-a administrat doza recomandată de teduglutidă au obținut cel puțin o reducere de trei zile a necesarului de nutriție parenterală.

În săptămâna 12, pe baza datelor din jurnalul subiectului, subiecții au prezentat reduceri medii procentuale de 35,55% ($\pm 35,23$) ore pe zi în comparație cu nivelul inițial, care au corespuns reducerilor orelor/zi de utilizare a nutriției parenterale de -4,18 ($\pm 4,08$), în timp ce subiecții din cohorta cu tratament standard au prezentat modificări minime ale acestui parametru la același reper temporal.

Un studiu suplimentar cu durata de 24 săptămâni, randomizat, dublu-orb, multicentric a fost desfășurat la 59 de subiecți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 an și 17 ani inclusiv, dependenți de suportul parenteral. Obiectivul a fost constituit de evaluarea siguranței/tolerabilității, farmacocineticii și eficacității teduglutidei. Au fost studiate două doze de teduglutidă: 0,025 mg/kg/zi ($n=24$) și 0,05 mg/kg/zi ($n=26$); 9 subiecți au fost înrolați într-un grup cu tratament standard. Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă în toate grupurile de doză. Rezultatele de mai jos corespund populației IdT la doza recomandată de 0,05 mg/kg/zi.

Eliminarea completă a nutriției parenterale

Trei (3) subiecți copii și adolescenți din grupul de doză cu 0,05 mg/kg au atins criteriul final suplimentar vizând autonomia enterală până în săptămâna 24.

Reducerea volumului nutriției parenterale

Pe baza datelor provenite din jurnalele subiecților, 18 (69,2%) subiecți din grupul de doză cu 0,05 mg/kg/zi au atins criteriul de evaluare principal, de reducere cu $\geq 20\%$ a volumului NP/perfuziei i.v. la sfârșitul tratamentului față de nivelul inițial; în grupul cu tratament standard, 1 (11,1%) subiect a atins acest criteriu de evaluare.

Modificarea medie a volumului nutriției parenterale în săptămâna 24 față de nivelul inițial, pe baza datelor provenite din jurnalele subiecților, a fost de -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/zi, ceea ce corespunde unei modificări procentuale de -41,57% ($\pm 28,90$); modificarea medie în grupul cu tratament standard a fost de -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/zi (ceea ce corespunde unei modificări procentuale de -10,21% [$\pm 13,59$]).

Reducerea timpului de perfuzare

În săptămâna 24, a existat o reducere a timpului de perfuzare de -3,03 ($\pm 3,84$) ore/zi în grupul de doză cu 0,05 mg/kg/zi, ceea ce corespunde unei modificări procentuale de -26,09% ($\pm 36,14$). Modificarea medie față de nivelul inițial în cohorta cu tratament standard a fost de -0,21 ($\pm 0,69$) ore/zi (-1,75% [$\pm 5,89$]).

Reducerea medie a numărului de zile/săptămână cu nutriție parenterală în săptămâna 24 față de nivelul inițial, pe baza datelor provenite din jurnalele subiecților, a fost de -1,34 ($\pm 2,24$) zile/săptămână, ceea ce corespunde unei modificări procentuale de -21,33% ($\pm 34,09$). Nu a existat nicio reducere a numărului de zile de NP/perfuzie i.v. pe săptămână în grupul cu tratament standard.

Adulți

Teduglutida a fost studiată la 17 pacienți cu SIS, repartizați în cinci grupe de tratament în funcție de doza administrată: 0,03, 0,10 sau 0,15 mg/kg teduglutidă o dată pe zi sau 0,05 sau 0,075 mg/kg de două ori pe zi, în cadrul unui studiu în regim deschis, multicentric, cu doze diferențiate, cu o durată de 21 de zile. Tratamentul a avut ca rezultat creșterea absorbției de fluide gastrointestinale cu aproximativ 750-1 000 ml/zi, însoțită de îmbunătățiri în ceea ce privește absorbția macronutrienților și a electroliților, de o scădere a excreției de fluide la nivelul stomei și al materiilor fecale și a excreției de macronutrienți, precum și de intensificarea adaptărilor structurale și funcționale de bază în mucoasa intestinală. Adaptările structurale au fost de natură tranzitorie și au revenit la nivelurile inițiale în termen de trei săptămâni de la întreruperea tratamentului.

În cadrul studiului pivot dublu-orb, placebo-controlat, de fază 3 la pacienți cu SIS cărora li se administra nutriție parenterală, 43 de pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 0,05 mg/kg/zi de teduglutidă și 43 de pacienți pentru a primi placebo timp de maximum 24 de săptămâni.

Procentul de pacienți cărora li s-a administrat teduglutidă și care au atins o reducere între 20% și 100% a nutriției parenterale în Săptămânile 20 și 24 a fost semnificativ diferit din punct de vedere statistic în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo (27 din 43 pacienți, 62,8% comparativ cu 13 din 43 pacienți, 30,2%, $p=0,002$). Tratamentul cu teduglutidă a avut ca rezultat o reducere cu 4,4 l/săptămână a cerințelor de nutriție parenterală (de la o valoare inițială înainte de tratament de 12,9 litri) comparativ cu 2,3 l/săptămână (de la o valoare inițială înainte de tratament de 13,2 litri) în cazul placebo, la 24 de săptămâni. Douăzeci și unu (21) de pacienți tratați cu teduglutidă (48,8%) comparativ cu 9 cărora li s-a administrat placebo (20,9%) au raportat o reducere a administrării nutriției parenterale cu cel puțin o zi ($p=0,008$).

Nouăzeci și șapte la sută (97%) (37 de pacienți din 39 tratați cu teduglutidă) dintre pacienții care au finalizat studiul placebo-controlat au participat la un studiu de prelungire de lungă durată în cadrul căruia toți pacienții au primit 0,05 mg/kg de teduglutidă pe zi, timp de încă 2 ani. În total, la acest studiu de prelungire au participat 88 de pacienți, dintre care 39 de pacienți cărora le-a fost administrat placebo și 12 care fuseseră înrolați, dar nu și randomizați în cadrul studiului anterior; 65 din cei 88 de pacienți au încheiat studiul de prelungire. Au existat în continuare dovezi de răspuns crescut la tratament timp de până la 2,5 ani în toate grupurile expuse la teduglutidă în ceea ce privește reducerea volumului de nutriție parenterală, obținându-se zile suplimentare fără nutriție parenterală pe săptămână și realizându-se o eliminare a suportului parenteral.

Treizeci (30) dintre cei 43 de pacienți tratați cu teduglutidă în studiul pivot care au intrat în studiul de prelungire au parcurs în total 30 de luni de tratament. Dintre aceștia, 28 de pacienți (93%) au obținut o reducere cu 20% sau mai mare a suportului parenteral. Dintre respondenții din studiul pivot care au încheiat studiul de prelungire, 21 din 22 (96%) au susținut răspunsul la teduglutidă după încă 2 ani de tratament continuu.

Reducerea medie a nutriției parenterale ($n=30$) a fost de 7,55 l/săptămână (o reducere de 65,6% față de nivelul inițial). Zece (10) subiecți au eliminat suportul parenteral în timpul tratamentului cu teduglutidă de 30 de luni. Subiecții au continuat tratamentul cu teduglutidă chiar dacă nu mai aveau nevoie de nutriție parenterală. Acești 10 subiecți au necesitat suportul nutrițional parenteral timp de 1,2 până la 15,5 ani, iar înainte de tratamentul cu teduglutidă aveau nevoie de un suport nutrițional parenteral între 3,5 l/săptămână și 13,4 l/săptămână. La sfârșitul studiului, 21 (70%), 18 (60%) și 18 (60%) dintre cei 30 de pacienți care au încheiat studiului au atins o reducere de 1, 2 sau respectiv 3 zile de suport parenteral pe săptămână.

Din cei 39 de subiecți cărora li se administrase placebo, 29 au încheiat 24 de luni de tratament cu teduglutidă. Reducerea medie a nutriției parenterale a fost de 3,11 l/săptămână (o reducere suplimentară de 28,3%). Șaisprezece (16, 55,2%) din cei 29 de pacienți care au încheiat studiul au atins o reducere a nutriției parenterale de 20% sau mai mare. La încheierea studiului, 14 (48,3%), 7 (24,1%) și 5 (17,2%) dintre pacienți au atins o reducere a nutriției parenterale de 1, 2 sau respectiv

3 zile pe săptămână. Doi (2) subiecți au eliminat suportul parenteral în timpul administrării teduglutidei.

Dintre cei 12 subiecți nerandomizați în studiul pivot, 6 au încheiat 24 de luni de tratament cu teduglutidă. Reducerea medie a nutriției parenterale a fost de 4,0 l/săptămână (reducere de 39,4% față de nivelul inițial – începutul studiului de prelungire) și 4 dintre cei 6 pacienți care au încheiat studiului (66,7%) au atins o reducere a suportului parenteral de 20% sau mai mare. La încheierea studiului, 3 (50%), 2 (33%) și 2 (33%) au obținut o reducere a nutriției parenterale de 1, 2 sau respectiv 3 zile pe săptămână. Un subiect a eliminat suportul parenteral în timpul tratamentului cu teduglutidă.

În cadrul unui alt studiu dublu-orb, placebo-controlat, de fază 3 la pacienți cu SIS care necesitau nutriție parenterală, pacienților li s-a administrat o doză de 0,05 mg/kg/zi (n=35), o doză de 0,10 mg/kg/zi (n=32) de teduglutidă sau placebo (n=16) timp de maxim 24 săptămâni.

Analiza de eficacitate primară a rezultatelor studiului a indicat faptul că nu au existat diferențe semnificative între grupul la care a fost administrată teduglutidă 0,10 mg/kg/zi și grupul la care a fost administrat placebo, în timp ce procentul care a primit doza recomandată de 0,05 mg/kg/zi de teduglutidă a înregistrat o scădere cu minimum 20% a nutriției parenterale în Săptămânile 20 și 24, semnificativă din punct de vedere statistic comparativ cu placebo (46% comparativ cu 6,3%, $p < 0,01$). Tratamentul cu teduglutidă a avut ca rezultat o reducere cu 2,5 l/săptămână a cerințelor de nutriție parenterală (de la o valoare inițială înainte de tratament de 9,6 litri) comparativ cu 0,9 l/săptămână (de la o valoare inițială înainte de tratament de 10,7 litri) în cazul placebo, la 24 de săptămâni.

Tratamentul cu teduglutidă a determinat creșterea în dimensiuni a epiteliului absorbant prin creșterea semnificativă a înălțimii vilozității din intestinul subțire.

Șaizeci și cinci (65) de pacienți au participat la un studiu de urmărire a SIS, cu o perioadă de tratament suplimentară de până la 28 de săptămâni. În cazul pacienților tratați cu teduglutidă a fost menținută doza administrată anterior în cadrul fazei de prelungire, în timp ce pacienții cărora li se administrase placebo au fost randomizați pentru a primi tratamentul activ, în doză de 0,05 sau 0,10 mg/kg/zi.

Dintre pacienții care au atins un procent de minimum 20% de reducere a nutriției parenterale în Săptămânile 20 și 24 din cadrul studiului inițial, 75% au menținut acest răspuns la teduglutidă pe o perioadă de până la 1 an de tratament continuu.

Valoarea medie a reducerii volumului săptămânal de nutriție parenterală după un an de tratament continuu cu teduglutidă a fost de 4,9 l/săptămână (o reducere de 52% față de valoarea inițială).

În cazul a doi (2) pacienți cărora li s-a administrat doza recomandată de teduglutidă, nutriția parenterală a fost eliminată complet până în săptămâna 24. Un al treilea pacient a eliminat nutriția parenterală în cadrul studiului de urmărire.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Revestive la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în SIS (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Teduglutida a fost rapid absorbită din locurile injecției subcutanate, concentrațiile plasmatice maxime fiind înregistrate la aproximativ 3-5 ore după administrarea dozei, în cazul tuturor nivelurilor de doză. Biodisponibilitatea absolută a teduglutidei administrate subcutanat este ridicată (88%). În urma administrării subcutanate repetate nu a fost observată nicio acumulare de teduglutidă.

Distribuție

În urma administrării subcutanate la pacienții cu SIS, teduglutida are un volum aparent de distribuție de 26 litri.

Metabolizare

Metabolismul teduglutidei nu este complet cunoscut. Având în vedere faptul că teduglutida este o peptidă, mecanismul său este probabil similar mecanismului metabolic principal al peptidelor.

Eliminare

Teduglutida are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 2 ore. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al teduglutidei a fost de aproximativ 127 ml/oră/kg, ceea ce reprezintă echivalentul ratei de filtrare glomerulară (RFG). Eliminarea renală a fost confirmată în cadrul unui studiu de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență renală. În urma administrării subcutanate repetate nu a fost observată nicio acumulare de teduglutidă.

Liniaritatea dozelor

În cazul dozelor unice și repetate de până la 20 mg administrate subcutanat, rata și durata de absorbție a teduglutidei sunt proporționale cu doza administrată.

Farmacocinetica la subgrupele de pacienți

Copii și adolescenți

În urma administrării subcutanate, o valoare similară a C_{max} pentru teduglutidă, care a determinat răspunsurile de eficacitate, în cadrul tuturor grupelor de vârstă (între 4 luni – vârstă gestațională corectată și 17 ani) a fost demonstrată prin modelarea de farmacocinetică a populației pe baza unor eșantioane PC colectate în rândul populației în urma dozei zilnice de 0,05 mg/kg administrată subcutanat. Cu toate acestea, la pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 luni și 17 ani s-au observat o expunere (ASC) mai mică și un timp de înjumătățire mai scurt comparativ cu adulții. Profilul farmacocinetic al teduglutidei la această populație de copii și adolescenți, evaluat conform clearance-ului și volumului de distribuție, a fost diferit de cel observat la adulți, după corectarea pentru diferențele de greutate corporală. În mod specific, clearance-ul scade cu creșterea vârstei, de la 4 luni până la vârsta adultă. Nu sunt disponibile date la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă și boală renală în stadiu terminal (BRST).

Sex

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic între cele două sexe.

Vârstnici

În cadrul studiului de fază 1 nu au fost depistate diferențe ale proprietăților farmacocinetice ale teduglutidei între subiecții sănătoși cu vârsta sub 65 de ani și cei cu vârsta peste 65 de ani. Experiența la pacienții cu vârsta peste 75 de ani este limitată.

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu de fază 1 a fost analizat efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii teduglutidei în urma administrării subcutanate a 20 mg de teduglutidă. Expunerea maximă și extinderea totală a expunerii la teduglutidă în urma administrării subcutanate a unor doze unice de 20 mg au fost mai mici (10-15%) la subiecții cu insuficiență hepatică moderată în comparație cu subiecții de control sănătoși.

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu de fază 1 a fost investigat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii teduglutidei în urma administrării subcutanate a 10 mg de teduglutidă. În cazul insuficienței renale progresive până la inclusiv boli renale în stadiu final, parametrii farmacocinetici primari ai teduglutidei au înregistrat o creștere cu un factor de până la 2,6 (ASC_{inf}) și 2,1 (C_{max}) în comparație cu valorile raportate la subiecții sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor toxicologice subcronice și cronice a fost observată hiperplazia vezicii biliare, a canalelor biliare hepatice și canalelor pancreatice. Există posibilitatea ca aceste observații să fie asociate cu farmacologia preconizată și intenționată a teduglutidei și efectele s-au dovedit a fi reversibile într-un grad sau altul, într-o perioadă de recuperare de 8-13 săptămâni după administrarea de lungă durată.

Reacții la locul injectiei

În cadrul studiilor pre-clinice au fost raportate inflamații granulomatoase severe asociate locurilor în care au fost administrate injectiile.

Carcinogenitate/mutagenitate

Rezultatele testelor standard de genotoxicitate ale teduglutidei au fost negative.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate la șobolani, în cadrul neoplaziilor benigne asociate tratamentului s-au numărat tumori ale epiteliului canalului biliar la masculii expuși la concentrații plasmatice de teduglutidă de aproximativ 32 și 155 de ori mai mari decât cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat doza zilnică recomandată (cu o incidență de 1 din 44 și respectiv 4 din 48). Adenoame ale mucoasei jejunale au fost observate la 1 din 50 masculi și la 5 din 50 masculi expuși la concentrații plasmatice de teduglutidă de aproximativ 10 și 155 de ori mai mari decât cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat doza zilnică recomandată. Adicional, un adenocarcinom jejunat a fost observat la un șobolan mascul căruia i s-a administrat cea mai mică doză testată (o marjă de expunere plasmatică animal:om de aproximativ 10 ori mai mare).

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Studiile de evaluare a toxicității teduglutidei asupra funcției de reproducere și dezvoltării au fost realizate la șobolani și iepuri, pentru doze de 0, 2, 10 și 50 mg/kg/zi, administrate subcutanat. În cadrul studiilor care analizează fertilitatea, dezvoltarea embriofetală și dezvoltarea prenatală și postnatală, teduglutida nu a fost asociată cu efecte asupra performanței de reproducere, a parametrilor *in utero* sau de dezvoltare măsurați. Datele farmacocinetice au demonstrat că expunerea la teduglutidă a fetoșilor de iepure și a puilor de șobolani sugari este extrem de mică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

L-histidină
Manitol
Fosfat de sodiu monohidrat
Fosfat disodic heptahidrat
Hidroxid de sodiu (ajustarea PH-ului)
Acid clorhidric (ajustarea PH-ului)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

4 ani.

Medicament reconstituit

Stabilitatea chimică și fizică a fost stabilită timp de 3 ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul contaminării microbiene, soluția trebuie utilizată imediat.

În cazul neutilizării imediate, durata și condițiile de păstrare ale medicamentului în uz sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere

Flacon (din sticlă) de 3 ml, cu dop din cauciuc (bromobutil), conținând teduglutidă 1,25 mg.

Solvent

Seringă preumplută (din sticlă) cu pistoane (bromobutil), conținând solvent 0,5 ml.

Mărimi de ambalaj de 1 flacon de pulbere cu 1 seringă preumplută sau 28 flacoane de pulbere cu 28 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Stabilirea numărului de flacoane necesare pentru administrarea unei doze trebuie să aibă la bază greutatea fiecărui pacient și doza recomandată de 0,05 mg/kg/zi. La fiecare consult, medicul trebuie să cântărească pacientul, să determine doza zilnică ce trebuie administrată până la următorul consult și să informeze corespunzător pacientul.

Tabelele cu volumele de injecție, bazate pe dozele recomandate în funcție de greutatea corporală pentru adulți și copii și adolescenți, sunt prezentate la pct. 4.2.

Seringa preumplută trebuie asamblată cu ajutorul unui ac pentru reconstituire.

Apoi, pulberea din flacon trebuie dizolvată prin adăugarea solventului din seringă preumplută.

Flaconul nu trebuie agitat, dar poate fi rulat în palme și răsturnat ușor o dată. După ce în flacon s-a format o soluție limpede, incoloră, aceasta trebuie aspirată într-o seringă de 1 ml (sau o seringă de 0,5 ml sau mai mică pentru utilizare la copii și adolescenți) cu diviziuni de 0,02 ml sau mai mici (nu este inclusă în ambalaj).

Dacă sunt necesare două flacoane, procedura trebuie repetată pentru cel de-al doilea flacon, iar soluția suplimentară trebuie aspirată în seringă care conține soluția din primul flacon. Volumele care depășesc doza prescrisă în ml trebuie scoase din seringă și aruncate.

Soluția trebuie injectată subcutanat, într-o zonă curățată a abdomenului, sau, în cazul în care acest lucru nu este posibil, în coapsă (vezi pct. 4.2 Mod de administrare), cu ajutorul unui ac fin pentru injecție subcutanată.

Prospectul medicamentului include instrucțiuni detaliate privind prepararea și injectarea Revestive.

Soluția nu trebuie utilizată în cazul în care este tulbure sau conține particule.

Numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Toate acele și seringile trebuie eliminate în recipiente speciale pentru obiecte ascuțite.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 august 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, măsurile de mai jos:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de registru internațional privind sindromul de intestin scurt Studiu non-intervențional (SNI) pentru a strânge în continuare date de siguranță, pentru a elucida în continuare riscul potențial și identificat, așa cum s-a subliniat în PMR, bazat pe un protocol aprobat de CHMP. Datele intermediare ale SNI trebuie furnizate la fiecare doi ani. Raport final de studiu	Patru rapoarte intermediare vor fi furnizate în șase luni de la data punctelor de oprire (adică T4 2016, T4 2018, T4 2020, și T4 2022). T2 2033

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Revestive 1,25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
teduglutidă
Pentru copii și adolescenți

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Un flacon de pulbere conține 1,25 mg de teduglutidă. După reconstituire, fiecare flacon conține 1,25 mg de teduglutidă în 0,5 ml de soluție, ceea ce corespunde unei concentrații de 2,5 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: L-histidină, manitol, fosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat.
Solvent: Apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
28 de flacoane cu pulbere conținând teduglutidă 1,25 mg
28 de seringi preumplute conținând solvent 0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După reconstituire, soluția trebuie utilizată imediat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/787/003 28 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Revestive 1,25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Revestive 5 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
teduglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Un flacon de pulbere conține teduglutidă 5 mg. După reconstituire, fiecare flacon conține teduglutidă 5 mg în 0,5 ml de soluție, ceea ce corespunde unei concentrații de 10 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: L-histidină, manitol, fosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, hidroxid de sodiu (ajustarea pH-ului), acid clorhidric (ajustarea pH-ului).
Solvent: Apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
1 flacon cu pulbere conținând teduglutidă 5 mg
1 seringă preumplută conținând solvent 0,5 ml
28 de flacoane cu pulbere conținând teduglutidă 5 mg
28 de seringi preumplute conținând solvent 0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se congela.

După reconstituire, soluția trebuie utilizată imediat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2, D02 HW68

Irlanda

12. NUMĂRELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/787/002 1 flacon

EU/1/12/787/001 28 de flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Revestive 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Revestive 1,25 mg pulbere pentru soluție injectabilă

teduglutidă

Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,25 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Revestive 5 mg pulbere pentru soluție injectabilă

teduglutidă

Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE CU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Revestive

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pentru reconstituire

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Revestive 1,25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă teduglutidă

Pentru copii și adolescenți

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- În cazul în care copilul manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Revestive și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Revestive
3. Cum să utilizați Revestive
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Revestive
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Revestive și pentru ce se utilizează

Revestive conține substanța activă teduglutidă. Acesta îmbunătățește absorbția nutrienților și a fluidelor la nivelul tractului gastro-intestinal (intestinului) restant al copilului dumneavoastră.

Revestive este utilizat pentru a trata copiii și adolescenții (cu vârsta de 4 luni și peste) care prezintă sindrom de intestin scurt. Sindromul de intestin scurt este o afecțiune care rezultă din incapacitatea intestinului de absorbi nutrienții din alimente și fluidele. În general, această afecțiune apare în urma îndepărtării chirurgicale totale sau parțiale a intestinului subțire.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Revestive

Nu utilizați Revestive

- în cazul în care copilul dumneavoastră este alergic la teduglutidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau urmele reziduale de tetraciclină.
- în cazul în care copilul dumneavoastră are sau este suspectat de a avea cancer.
- dacă în ultimii cinci ani copilul dumneavoastră a avut cancer al tractului gastro-intestinal, inclusiv al ficatului, al vezicii biliare sau al canalelor biliare și al pancreasului.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Revestive, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră:

- dacă funcția ficatului copilului dumneavoastră este grav deteriorată. Medicul va lua în considerare acest aspect în momentul prescrierii medicamentului.
- în cazul în care copilul dumneavoastră suferă de anumite afecțiuni cardiovasculare (ce afectează inima și/sau vasele de sânge) cum sunt tensiune arterială mare (hipertensiune arterială) sau are o inimă slăbită (insuficiență cardiacă). Semnele și simptomele includ creștere bruscă în greutate, umflare a feței, glezne umflate și/sau scurtare a respirației.
- în cazul în care copilul dumneavoastră are alte afecțiuni grave care nu sunt bine controlate. Medicul va lua în considerare acest aspect în momentul prescrierii acestui medicament.
- în cazul în care copilul dumneavoastră are funcția renală deteriorată. Există posibilitatea ca medicul să reducă doza de medicament administrată copilului dumneavoastră.

La începutul și în timpul tratamentului cu Revestive, medicul poate ajusta cantitatea de fluide intravenoase sau nutriție care i se administrează copilului dumneavoastră.

Examine medicale înainte și în timpul tratamentului cu Revestive

Înainte de a începe tratamentul cu acest medicament, copilului dumneavoastră i se va efectua un test pentru a vedea dacă prezintă sânge în scaun. Copilului dumneavoastră i se va efectua de asemenea o colonoscopie (o procedură de vizualizare în interiorul colonului și al rectului pentru a verifica prezența polipilor (mici excrescențe anormale) și îndepărtarea polipilor descoperiți), dacă acesta prezintă sânge inexplicabil în scaun. Dacă sunt descoperiți polipi înainte de începerea tratamentului cu Revestive, medicul va decide dacă este cazul să se folosească acest medicament la copilul dumneavoastră. Revestive nu trebuie utilizat dacă în timpul colonoscopiei se descoperă un cancer. Medicul va efectua și alte colonoscopii, în cazul în care copilul dumneavoastră continuă tratamentul cu Revestive. Medicul va monitoriza nivelul lichidelor și al electroliților din organismul copilului dumneavoastră, deoarece dezechilibrele pot provoca supraîncărcare cu lichide sau deshidratare.

Medicul dumneavoastră va avea o grijă deosebită și va monitoriza funcția intestinului subțire a copilului dumneavoastră, precum și semnele și simptomele care indică probleme cu vezica biliară, căile biliare și pancreasul.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta sub 4 luni

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 4 luni, întrucât experiența privind utilizarea Revestive la această grupă de vârstă este limitată.

Revestive împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului, farmacistului sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră utilizează, a utilizat recent sau s-ar putea să utilizeze orice alte medicamente.

Revestive poate afecta modul în care alte medicamente sunt absorbite în intestin și, prin urmare, eficacitatea acestora. Poate fi necesar ca medicul să modifice dozele altor medicamente în cazul copilului dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Utilizarea Revestive nu este recomandată în cazul în care fiica dumneavoastră este gravidă sau alăptează.

În cazul în care fiica dumneavoastră este gravidă sau alăptează, ar putea fi gravidă sau intenționează să rămână gravidă, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor, mersul pe bicicletă și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli copilului dumneavoastră. Dacă acest lucru i se întâmplă copilului dumneavoastră, acesta nu trebuie să conducă, să meargă pe bicicletă sau să folosească utilaje decât după ce se simte mai bine.

Informații importante despre anumite ingrediente ale Revestive

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Este nevoie de prudență în cazul în care copilul dumneavoastră este hipersensibil la tetraciclină (vezi pct. „Nu utilizați Revestive”).

3. Cum să utilizați Revestive

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul copilului dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doză

Doza zilnică recomandată pentru copilul dumneavoastră este de 0,05 mg pe kilogram de greutate corporală. Doza va fi administrată în mililitri (ml) de soluție.

Medicul va stabili doza potrivită pentru copilul dumneavoastră în funcție de greutatea sa corporală. Medicul vă va spune ce doză va fi injectată. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Cum să utilizați Revestive

Revestive se injectează sub piele (subcutanat) o dată pe zi. Injecția poate fi auto-administrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu de medicul copilului dumneavoastră, asistenta acestuia sau asistenta care îi oferă copilului dumneavoastră servicii la domiciliu. Dacă injecția este administrată de dumneavoastră sau de îngrijitor, dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră trebuie să fiți(fie) instruit corespunzător de medic sau de asistentă. În partea finală a acestui prospect veți găsi instrucțiuni detaliate despre administrarea injecțiilor.

Se recomandă ferm să se înregistreze numele și numărul lotului de medicament de fiecare dată când copilului dumneavoastră i se administrează o doză de Revestive, pentru a păstra evidența loturilor utilizate.

Dacă utilizați mai mult Revestive decât trebuie

Dacă injectați mai mult Revestive decât v-a fost prescris de medicul copilului dumneavoastră, contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să utilizați Revestive

Dacă uitați să injectați acest medicament (sau nu îl puteți injecta la ora obișnuită), utilizați-l cât mai repede posibil în ziua respectivă. Nu utilizați niciodată mai mult de o injecție pe zi. Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Revestive

Continuați să utilizați acest medicament pe toată durata prescrisă de medicul copilului dumneavoastră. Nu întrerupeți utilizarea acestui medicament fără a vă consulta cu medicul. O întrerupere bruscă poate produce modificări ale echilibrului de fluide al copilului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cereți imediat asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insuficiență cardiacă congestivă. Contactați medicul în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oboseală, scurtarea respirației sau umflarea gleznelor sau a picioarelor sau umflare a feței.
- Inflamație a pancreasului (pancreatită). Contactați medicul sau serviciul de urgențe în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă dureri de stomac grave și febră.
- Obstrucție intestinală (blocarea intestinului). Contactați medicul sau serviciul de urgențe în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă dureri de stomac grave, vărsături și constipație.
- Reducerea fluxului de bilă din vezica biliară și/sau inflamații ale vezicii biliare. Contactați medicul sau serviciul de urgențe în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă îngălbenirea pielii și a albului ochilor, mâncărimi, urină închisă la culoare și scaune deschise la culoare sau durere în partea dreaptă superioară sau în partea din mijloc a zonei stomacului.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Leșin. Dacă rata bătăilor inimii și respirația sunt normale și copilul dumneavoastră se trezește repede, consultați medicul. În caz contrar, cereți ajutor în cel mai scurt timp posibil.

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecții ale tractului respirator (orice infecție a sinusurilor, a gâtului, a căilor respiratorii sau plămânilor)
- Durere de cap
- Durere de stomac, stomac balonat, stare de rău (greață), umflarea stomei (o deschidere artificială pentru eliminarea reziduurilor), vărsături
- Înroșire, durere sau umflare la locul injecției

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Gripă sau simptome asemănătoare gripei
- Diminuarea apetitului
- Umflarea mâinilor și/sau a picioarelor
- Tulburări de somn, anxietate
- Tuse, scurtare a respirației
- Polipi (mici excrescențe anormale) în intestinul gros al copilului dumneavoastră
- Vânturi (flatulență)
- Îngustare sau blocare a ductului pancreatic al copilului dumneavoastră, care poate cauza inflamația pancreasului
- Inflamația vezicii biliare.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Polipi (mici excrescențe anormale) în intestinul subțire al copilului dumneavoastră.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Reacție alergică (hipersensibilitate)
- Retenție de lichide
- Polipi (mici excrescențe anormale) în stomacul copilului dumneavoastră.

Utilizarea la copii și adolescenți

În general, reacțiile adverse observate la copii și adolescenți sunt similare celor observate la adulți.

Experiența este limitată la copiii cu vârsta sub 4 luni.

Raportarea reacțiilor adverse

În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Revestive

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe flacon și pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de 24 ore la 25 °C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Eliminați toate acele și seringile într-un recipient special pentru obiecte ascuțite.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Revestive

- Substanța activă este teduglutida. Un flacon de pulbere conține 1,25 mg de teduglutidă. După reconstituire, fiecare flacon conține 1,25 mg de teduglutidă în 0,5 ml de soluție, ceea ce corespunde unei concentrații de 2,5 mg/ml.
- Celelalte componente sunt L-histidina, manitol, fosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat.
- Solventul conține apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Revestive și conținutul ambalajului

Revestive constă într-o pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (1,25 mg teduglutidă în flacon, 0,5 ml solvent în seringă preumplută). Mărime de ambalaj cu 28 de bucăți.

Pulberea este albă și solventul este limpede și incolor.

Revestive este disponibil în mărimi de ambalaj de 28 flacoane de pulbere cu 28 seringi preumplute.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

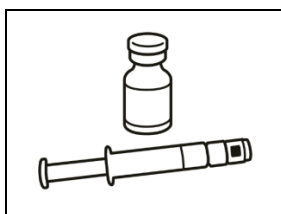
Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni privind prepararea și injectarea Revestive

Informații importante:

- Citiți Prospectul înainte de a utiliza Revestive.
- Revestive este conceput pentru a fi injectat sub piele (injecție subcutanată).
- Nu injectați Revestive într-o venă (intravenos) sau într-un mușchi (intramuscular).
- Revestive nu trebuie lăsat la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Revestive după data de expirare înscrisă pe cutie, pe flacon și pe seringă preumplută. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8 °C).
- A nu se congela.
- După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de 24 ore la 25 °C.
- Nu utilizați Revestive dacă observați că soluția este tulbură sau conține particule.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.
- Eliminați toate acele și seringile într-un recipient special pentru obiecte ascuțite.



Materialele furnizate în ambalaj:

- 28 de flacoane cu 1,25 mg de teduglutidă sub formă de pulbere
- 28 de seringi preumplute cu solvent

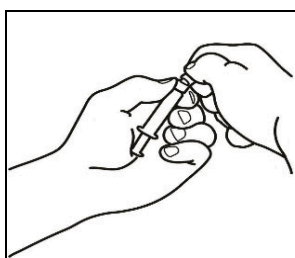
Materiale necesare, dar care nu sunt incluse în ambalaj:

- Ace pentru reconstituire (dimensiune: 22G, lungime 0,7 x 40 mm (1½"))
- Seringi de 0,5 ml sau 1 ml (cu diviziuni de 0,02 ml sau mai mici). **Pentru copii, poate fi utilizată o seringă de 0,5 ml (sau mai mică)**
- Ace fine pentru injecție subcutanată (de ex. cu o dimensiune de 26G, 0,45 x 16 mm (5/8") sau ace mai mici pentru copii, după cum este cazul)
- Șervețele cu alcool
- Tampoane cu alcool
- Un recipient rezistent la perforare pentru eliminarea în condiții de siguranță a seringilor și a acelor utilizate

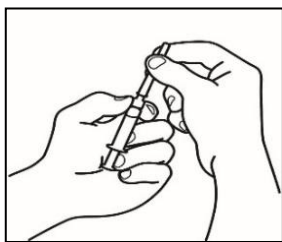
OBSERVAȚIE: Înainte de a începe, asigurați-vă că aveți o suprafață de lucru curată și că v-ați spălat pe mâini înainte de a continua.

1. Asamblați seringă preumplută

După ce toate materialele sunt pregătite, trebuie să asamblați seringă preumplută. Procedura de mai jos vă descrie cum puteți face acest lucru.



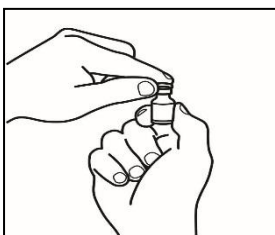
- 1.1 Luați seringă preumplută cu solvent și înlăturați partea de sus a capacului alb din plastic al seringii preumplute, astfel încât aceasta să fie pregătită pentru atașarea acului pentru reconstituire.



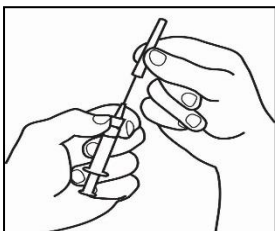
- 1.2 Atașați acul pentru reconstituire (22G, 0,7 x 40 mm (1½")) la seringă preumplută asamblată, înșurubându-l în direcția acelor de ceasornic

2. Dizolvați pulberea

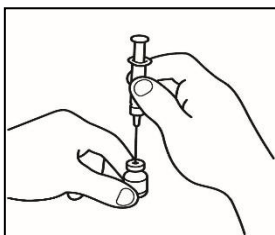
În acest moment puteți dizolva pulberea în solvent.



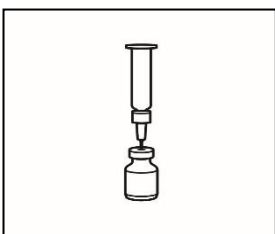
- 2.1 Îndepărtați capacul albastru detașabil al flaconului de pulbere, ștergeți partea superioară cu un șervețel cu alcool și așteptați să se usuce. Nu atingeți partea superioară a flaconului.



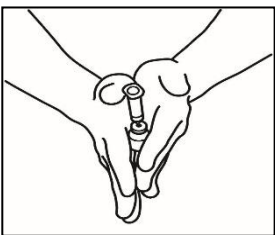
- 2.2 Scoateți capacul acului pentru reconstituire al seringii preumplute cu solvent asamblate, fără a atinge vârful acului.



- 2.3 Introduceți acul pentru reconstituire, atașat la seringă preumplută asamblată, în mijlocul dopului din cauciuc al flaconului cu pulbere și împingeți ușor pistonul până la capăt, pentru a injecta tot solventul în flacon.

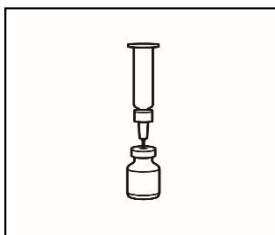


- 2.4 Lăsați acul pentru reconstituire și seringă goală în flacon. Lăsați flaconul nemișcat timp de aproximativ 30 de secunde.



- 2.5 Rulați ușor flaconul între palme timp de aproximativ 15 secunde. Apoi răsturnați ușor flaconul o dată, cu acul pentru reconstituire și seringă goală încă în flacon.

OBSERVAȚIE: Nu agitați flaconul. Agitarea flaconului poate produce spumă, ceea ce poate îngreuna extragerea soluției din flacon.



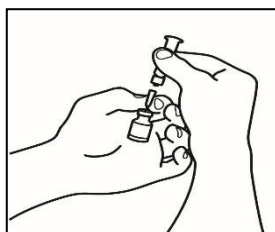
2.6 Lăsați flaconul nemișcat timp de aproximativ două minute.

2.7 Observați dacă mai există pulbere nedizolvată în flacon. Dacă încă mai există pulbere, repetați pașii 2.5 și 2.6. Nu agitați flaconul. Dacă și după repetarea acestor pași mai există pulbere nedizolvată, aruncați flaconul și reluați procesul de preparare folosind un flacon nou.

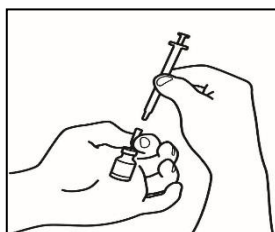
OBSERVAȚIE: Soluția finală trebuie să fie limpede. Dacă soluția este tulbure sau conține particule, nu o injectați.

OBSERVAȚIE: Soluția preparată trebuie utilizată imediat. Aceasta trebuie păstrată la temperaturi mai mici de 25 °C, iar timpul maxim de păstrare este de douăzeci și patru de ore.

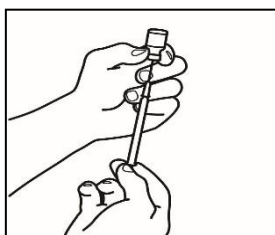
3. Pregătiți seringă pentru injecție



3.1 Îndepărtați seringă pentru reconstituire de pe acul pentru reconstituire care se află încă în flacon și aruncați seringă pentru reconstituire.

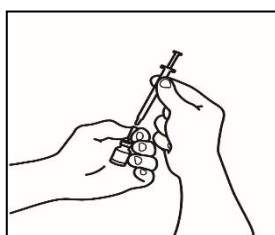


3.2 Luați acul seringii pentru injecție și atașați-l la acul pentru reconstituire care se află încă în flacon.

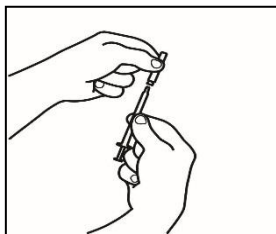


3.3 Răsturnați flaconul, glisați vârful acului pentru reconstituire în apropierea dopului și umpleți seringă cu medicament, trăgând încet de piston.

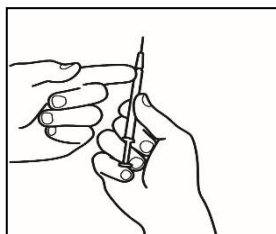
OBSERVAȚIE: Dacă medicul copilului dumneavoastră v-a spus că aveți nevoie de două flacoane, pregătiți o a doua seringă preumplută cu solvent și un al doilea flacon cu pulbere, conform instrucțiunilor de la pașii 1 și 2. Retrageți soluția din cel de-al doilea flacon în aceeași seringă pentru injecție, repetând pasul 3.



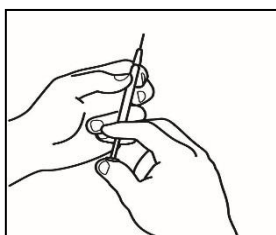
3.4 Îndepărtați seringă pentru injecție din acul pentru reconstituire, lăsând acul în flacon. Aruncați flaconul și acul pentru reconstituire împreună, în recipientul pentru obiecte ascuțite.



- 3.5 Luați acul pentru injecție, dar nu îndepărtați capacul din plastic al acului. Atașați acul la seringă pentru injecție care conține medicament.

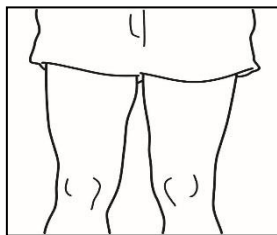
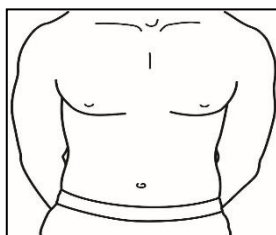


- 3.6 Asigurați-vă că nu există bule de aer. Dacă în seringă sunt prezente bule de aer, loviți-o ușor până când acestea se ridică în partea de sus a seringii. Apoi împingeți ușor pistonul pentru a elimina aerul.



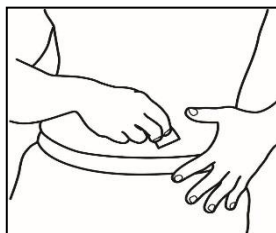
- 3.7 Doza în ml a copilului dumneavoastră a fost calculată de medicul copilului dumneavoastră. Eliminați volumul în plus din seringă, cu capacul acului încă atașat, până ajungeți la doza dumneavoastră.

4. Injecția soluția

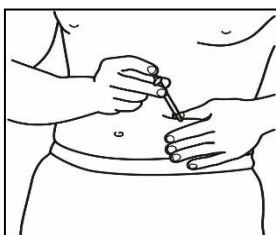


- 4.1 Găsiți o zonă a burții copilului dumneavoastră sau, dacă acesta resimte durere sau întărirea țesutului burții, o zonă de pe coapsele copilului dumneavoastră unde vă este ușor să administrați injecția (vezi diagrama).

OBSERVAȚIE: Pentru a evita disconfortul, nu utilizați în fiecare zi aceeași zonă pentru administrarea injecției – rotiți zonele (folosiți partea superioară, inferioară, dreaptă și stângă a burții copilului dumneavoastră). Evitați zonele inflamate, umflate, cu cicatrici sau în care aveți alunițe, semne din naștere sau orice alte leziuni.



- 4.2 Curățați pielea copilului dumneavoastră din locul unde doriți să efectuați injecția cu un tampon cu alcool, din interior spre exterior, folosind mișcări circulare. Lăsați zona să se usuce.



- 4.3 Îndepărtați capacul din plastic al acului seringii pentru injecție pregătite. Prindeți ușor cu o mână de pielea curățată de la locul injecției. Cu cealaltă mână, țineți seringă așa cum ați ține un creion. Mișcați încheietura mâinii înspre înapoi și introduceți rapid acul, la un unghi de 45°.

- 4.4 Trageți ușor de piston. Dacă observați sânge în seringă, scoateți acul și înlocuiți-l pe seringă pentru injecție cu unul curat, de aceeași dimensiune. Medicamentul aflat deja în seringă poate fi încă folosit. Încercați să injectați un alt loc din zona cu piele curățată.
- 4.5 Injectați lent medicamentul, împingând în mod constant pistonul până când tot medicamentul este injectat și seringă este goală.
- 4.6 Scoateți acul din piele și eliminați acul și seringă împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Există posibilitatea apariției unei sângerări ușoare. Dacă este necesar, țineți apăsat ușor pe locul injecției cu un tampon sau un tifon de 2x2 îmbibate cu alcool până la oprirea sângerării.
- 4.7 Eliminați toate acele și seringile într-un recipient pentru obiecte ascuțite sau cu pereții tari (de exemplu o sticlă de detergent cu capac). Acest recipient trebuie să fie rezistent la perforații (atât capacul, cât și părțile laterale). Dacă aveți nevoie de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, contactați medicul copilului dumneavoastră.

Prospect: Informații pentru pacient

Revestive 5 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă teduglutidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Revestive și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Revestive
3. Cum să utilizați Revestive
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Revestive
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Revestive și pentru ce se utilizează

Revestive conține substanța activă teduglutidă. Acesta îmbunătățește absorbția nutrienților și a fluidelor la nivelul tractului gastro-intestinal (intestinului) restant.

Revestive este utilizat pentru a trata adulții, copiii și adolescenții (cu vârsta de 4 luni și peste) care prezintă sindrom de intestin scurt. Sindromul de intestin scurt este o afecțiune care rezultă din incapacitatea intestinului de absorbi nutrienții din alimente și fluidele. În general, această afecțiune apare în urma îndepărtării chirurgicale totale sau parțiale a intestinului subțire.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Revestive

Nu utilizați Revestive

- dacă sunteți alergic la teduglutidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau urmele reziduale de tetraciclină.
- dacă aveți sau sunteți suspectat de a avea cancer.
- dacă în ultimii cinci ani ați avut cancer al tractului gastro-intestinal, inclusiv al ficatului, al vezicii biliare sau al canalelor biliare și al pancreasului.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Revestive, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă funcția ficatului dumneavoastră este grav deteriorată. Medicul dumneavoastră va lua în considerare acest aspect în momentul prescrierii medicamentului.
- dacă aveți anumite afecțiuni cardiovasculare (ce afectează inima și/sau vasele de sânge) cum sunt tensiune arterială mare (hipertensiune arterială) sau o inimă slăbită (insuficiență cardiacă). Semnele și simptomele includ creștere bruscă în greutate, umflare a feței, glezne umflate și/sau scurtare a respirației.
- dacă aveți alte afecțiuni grave care nu sunt bine controlate. Medicul dumneavoastră va lua în considerare acest aspect în momentul prescrierii acestui medicament.
- dacă funcția dumneavoastră renală este deteriorată. Există posibilitatea ca medicul dumneavoastră să reducă doza de medicament administrată.

La începutul și în timpul tratamentului cu Revestive, medicul dumneavoastră poate ajusta cantitatea de fluide intravenoase sau nutriție care vi se administrează.

Examine medicale înainte și în timpul tratamentului cu Revestive

Înainte de începerea tratamentului cu acest medicament, medicul dumneavoastră va efectua o colonoscopie (o procedură pentru a vedea interiorul colonului și rectului) pentru a depista existența polipilor (mici excrescențe anormale) și pentru îndepărtarea acestora. Este recomandat ca medicul dumneavoastră să realizeze aceste investigații o dată pe an în timpul primilor 2 ani de la inițierea tratamentului și, ulterior, la un interval de minim cinci ani. În cazul în care medicul dumneavoastră descoperă existența polipilor înainte sau în timpul tratamentului cu Revestive, acesta va decide dacă poate continua administrarea acestui medicament. Revestive nu trebuie utilizat în cazul în care rezultatele colonoscopiei indică faptul că aveți cancer. Medicul va monitoriza nivelul lichidelor și al electroliților din organismul dumneavoastră, deoarece dezechilibrele pot provoca supraîncărcare cu lichide sau deshidratare.

Medicul dumneavoastră va avea o grijă deosebită și vă va monitoriza funcția intestinului subțire și pentru semne și simptome care indică probleme cu vezica biliară, căile biliare și pancreasul.

Copii și adolescenți

Examine medicale înainte și în timpul tratamentului cu Revestive

Înainte de a începe tratamentul cu acest medicament, va trebui să efectuați un test pentru a vedea dacă prezentați sânge în scaun. Veți efectua de asemenea o colonoscopie (o procedură de vizualizare în interiorul colonului și al rectului pentru a verifica prezența polipilor (mici excrescențe anormale) îndepărtarea polipilor descoperiți), dacă prezentați sânge inexplicabil în scaun. Dacă sunt descoperiți polipi înainte de începerea tratamentului cu Revestive, medicul dumneavoastră va decide dacă este cazul să folosiți acest medicament. Revestive nu trebuie utilizat dacă în timpul colonoscopiei se descoperă un cancer. Medicul dumneavoastră va efectua colonoscopia suplimentară, în cazul continuării tratamentului cu Revestive. Medicul va monitoriza nivelul lichidelor și al electroliților din organismul copilului dumneavoastră, deoarece dezechilibrele pot provoca supraîncărcare cu lichide sau deshidratare.

Copii cu vârsta sub 4 luni

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 4 luni, întrucât experiența privind utilizarea Revestive la această grupă de vârstă este limitată.

Revestive împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Revestive poate afecta modul în care alte medicamente sunt absorbite în intestin și, prin urmare, eficacitatea acestora. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să modifice dozele altor medicamente.

Sarcina și alăptarea

Utilizarea Revestive nu este recomandată dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli. Dacă simțiți că amețiți, nu conduceți și nu folosiți utilaje decât după ce vă simțiți mai bine.

Informații importante despre anumite ingrediente ale Revestive

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Este nevoie de prudență dacă sunteți hipersensibil la tetraciclină (vezi pct. „**Nu utilizați Revestive**”).

3. Cum să utilizați Revestive

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doză

Doza zilnică recomandată este de 0,05 mg pe kilogram de greutate corporală. Doza va fi administrată în mililitri (ml) de soluție.

Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru dumneavoastră în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză va fi injectată. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Utilizarea la copii și adolescenți

Revestive poate fi utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta de 4 luni și peste). Utilizați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Cum să utilizați Revestive

Revestive se injectează sub piele (subcutanat) o dată pe zi. Injecția poate fi auto-administrată sau administrată de o altă persoană, de exemplu de medicul dumneavoastră, asistenta acestuia sau asistenta care vă oferă servicii la domiciliu. Dacă injecția este administrată de dumneavoastră sau de îngrijitorul dumneavoastră, dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră trebuie să fiți(fie) instruit corespunzător de doctorul dumneavoastră sau de asistentă. În partea finală a acestui prospect veți găsi instrucțiuni detaliate despre administrarea injecțiilor.

Se recomandă ferm să se înregistreze numele și numărul lotului de medicament de fiecare dată când dvs. sau copilului dumneavoastră vi se administrează o doză de Revestive, pentru a păstra evidența loturilor utilizate.

Dacă utilizați mai mult Revestive decât trebuie

Dacă injectați mai mult Revestive decât v-a fost prescris de medicul dumneavoastră, contactați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să utilizați Revestive

Dacă uitați să injectați acest medicament (sau nu îl puteți injecta la ora obișnuită), utilizați-l cât mai repede posibil în ziua respectivă. Nu utilizați niciodată mai mult de o injecție pe zi. Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Revestive

Continuați să utilizați acest medicament pe toată durata prescrisă de doctorul dumneavoastră. Nu întrerupeți utilizarea acestui medicament fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră. O întrerupere bruscă poate produce modificări ale echilibrului de fluide.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cereți imediat asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insuficiență cardiacă congestivă. Contactați medicul dumneavoastră dacă prezentați, oboseala, scurtarea respirației sau umflarea gleznelor sau a picioarelor sau umflare a feței.
- Inflamație a pancreasului (pancreatită). Contactați medicul dumneavoastră sau serviciul de urgențe dacă prezentați dureri de stomac grave și febră.
- Obstrucție intestinală (blocarea intestinului). Contactați medicul dumneavoastră sau serviciul de urgențe prezentați dureri de stomac grave, vărsături și constipație.
- Reducerea fluxului de bilă din vezica biliară și/sau inflamații ale vezicii biliare. Contactați medicul dumneavoastră sau serviciul de urgențe dacă prezentați îngălbenirea pielii și a albului ochilor, mâncărimi, urină închisă la culoare și scaune deschise la culoare sau durere în partea dreaptă superioară sau în partea din mijloc a zonei stomacului.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Leșin. Dacă rata bătăilor inimii și respirația sunt normale și vă treziți repede, consultați medicul dumneavoastră. În caz contrar, cereți ajutor în cel mai scurt timp posibil.

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecții ale tractului respirator (orice infecție a sinusurilor, a gâtului, a căilor respiratorii sau plămânilor)
- Durere de cap
- Durere de stomac, stomac balonat, stare de rău (greață), umflarea stomei (o deschidere artificială pentru eliminarea reziduurilor), vărsături
- Înrôșire, durere sau umflare la locul injecției.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Gripă sau simptome asemănătoare gripei
- Diminuarea apetitului
- Umflarea mâinilor și/sau a picioarelor
- Tulburări de somn, anxietate
- Tuse, scurtare a respirației
- Polipi (mici excrescențe anormale) în intestinul gros
- Vânturi (flatulență)

- Îngustare sau blocare a ductului pancreatic, care poate cauza inflamația pancreasului
- Inflamația vezicii biliare.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Polipi (mici excrescențe anormale) în intestinul subțire.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Reacție alergică (hipersensibilitate)
- Retenție de fluide
- Polipi (mici excrescențe anormale) în stomac.

Utilizarea la copii și adolescenți

În general, reacțiile adverse observate la copii și adolescenți sunt similare celor observate la adulți.

Experiența este limitată la copii cu vârsta sub 4 luni.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Revestive

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe flacon și pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A nu se congela.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de 3 ore la 25 °C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Eliminați toate acele și seringile într-un recipient special pentru obiecte ascuțite.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Revestive

- Substanța activă este teduglutida. Un flacon de pulbere conține 5 mg de teduglutidă. După reconstituire, fiecare flacon conține 5 mg de teduglutidă în 0,5 ml de soluție, ceea ce corespunde unei concentrații de 10 mg/ml.
- Celelalte componente sunt L-histidina, manitol, fosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, hidroxid de sodiu (ajustarea pH-ului), acid clorhidric (ajustarea pH-ului).
- Solventul conține apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Revestive și conținutul ambalajului

Revestive constă într-o pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (5 mg teduglutidă în flacon, 0,5 ml solvent în seringă preumplută).

Pulberea este albă și solventul este limpede și incolor.

Revestive este disponibil în mărimi de ambalaj de 1 flacon de pulbere cu 1 seringă preumplută sau 28 flacoane de pulbere cu 28 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie disponibile.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMA@takeda.com

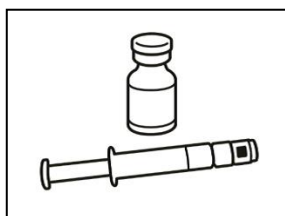
Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni privind prepararea și injectarea Revestive

Informații importante:

- Citiți Prospectul înainte de a utiliza Revestive.
- Revestive este conceput pentru a fi injectat sub piele (injecție subcutanată).
- Nu injectați Revestive într-o venă (intravenos) sau într-un mușchi (intramuscular).
- Revestive nu trebuie lăsat la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Revestive după data de expirare înscrisă pe cutie, pe flacon și pe seringă preumplută. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
- A nu se congela.
- După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de 3 ore la 25 °C.
- Nu utilizați Revestive dacă observați că soluția este tulbură sau conține particule.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.
- Eliminați toate acele și seringile într-un recipient special pentru obiecte ascuțite.



Materialele furnizate în ambalaj:

- 1 sau 28 de flacoane cu 5 mg de teduglutidă sub formă de pulbere
- 1 sau 28 de seringi preumplute cu solvent

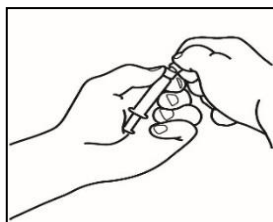
Materiale necesare, dar care nu sunt incluse în ambalaj:

- Ace pentru reconstituire (dimensiune: 22G, lungime 0,7 x 40 mm (1½"))
- Seringi de 0,5 ml sau 1 ml (cu diviziuni de 0,02 ml sau mai mici). **Pentru copii, poate fi utilizată o seringă de 0,5 ml (sau mai mică)**
- Ace fine pentru injecție subcutanată (de ex. cu o dimensiune de 26G, 0,45 x 16 mm (5/8")) sau ace mai mici pentru copii, după cum este cazul)
- Șervețele cu alcool
- Tampoane cu alcool
- Un recipient rezistent la perforare pentru eliminarea în condiții de siguranță a seringilor și a acelor utilizate

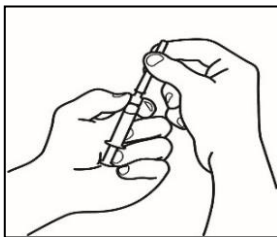
OBSERVAȚIE: Înainte de a începe, asigurați-vă că aveți o suprafață de lucru curată și că v-ați spălat pe mâini înainte de a continua.

1. Asamblați seringă preumplută

După ce toate materialele sunt pregătite, trebuie să asamblați seringă preumplută. Procedura de mai jos vă descrie cum puteți face acest lucru.



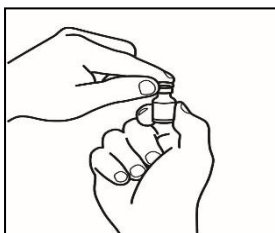
- 1.1 Luați seringă preumplută cu solvent și înlăturați partea de sus a capacului alb din plastic al seringii preumplute, astfel încât aceasta să fie pregătită pentru atașarea acului pentru reconstituire.



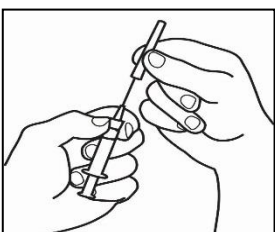
- 1.2 Atașați acul pentru reconstituire (22G, 0,7 x 40 mm (1½")) la seringă preumplută asamblată, înșurubându-l în direcția acelor de ceasornic.

2. Dizolvați pulberea

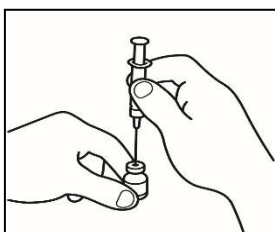
În acest moment puteți dizolva pulberea în solvent.



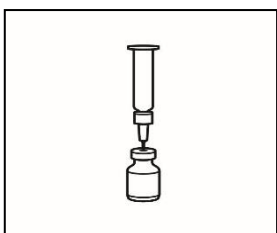
- 2.1 Îndepărtați capacul verde detașabil al flaconului de pulbere, ștergeți partea superioară cu un șervețel cu alcool și așteptați să se usuce. Nu atingeți partea superioară a flaconului.



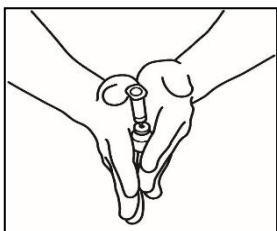
- 2.2 Scoateți capacul acului pentru reconstituire al seringii preumplute cu solvent asamblate, fără a atinge vârful acului.



- 2.3 Introduceți acul pentru reconstituire, atașat la seringă preumplută asamblată, în mijlocul dopului din cauciuc al flaconului cu pulbere și împingeți ușor pistonul până la capăt, pentru a injecta tot solventul în flacon.

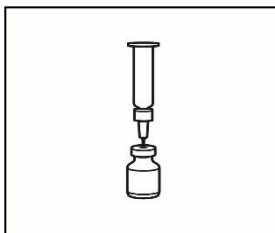


- 2.4 Lăsați acul pentru reconstituire și seringă goală în flacon. Lăsați flaconul nemișcat timp de aproximativ 30 de secunde.



- 2.5 Rulați ușor flaconul între palme timp de aproximativ 15 secunde. Apoi răsturnați ușor flaconul o dată, cu acul pentru reconstituire și seringă goală încă în flacon.

OBSERVAȚIE: Nu agitați flaconul. Agitarea flaconului poate produce spumă, ceea ce poate îngreuna extragerea soluției din flacon.



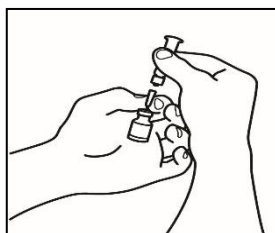
2.6 Lăsați flaconul nemișcat timp de aproximativ două minute.

2.7 Observați dacă mai există pulbere nedizolvată în flacon. Dacă încă mai există pulbere, repetați pașii 2.5 și 2.6. Nu agitați flaconul. Dacă și după repetarea acestor pași mai există pulbere nedizolvată, aruncați flaconul și reluați procesul de preparare folosind un flacon nou.

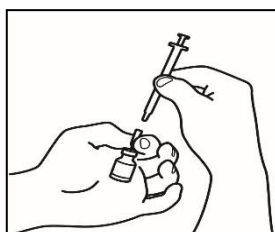
OBSERVAȚIE: Soluția finală trebuie să fie limpede. Dacă soluția este tulbure sau conține particule, nu o injectați.

OBSERVAȚIE: Soluția preparată trebuie utilizată imediat. Aceasta trebuie păstrată la temperaturi mai mici de 25 °C, iar timpul maxim de păstrare este de trei ore.

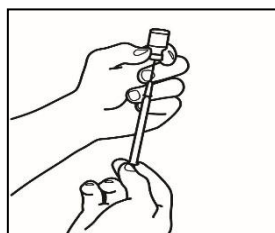
3. Pregătiți seringă pentru injecție



3.1 Îndepărtați seringă pentru reconstituire de pe acul pentru reconstituire care se află încă în flacon și aruncați seringă pentru reconstituire.

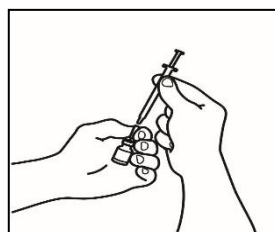


3.2 Luați acul seringii pentru injecție și atașați-l la acul pentru reconstituire care se află încă în flacon.

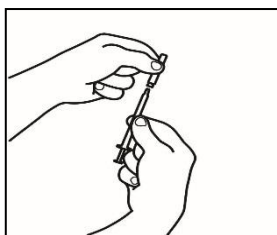


3.3 Răsturnați flaconul, glisați vârful acului pentru reconstituire în apropierea dopului și umpleți seringă cu medicament, trăgând încet de piston.

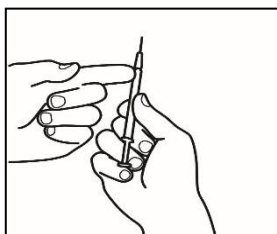
OBSERVAȚIE: Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți nevoie de două flacoane, pregătiți o a doua seringă preumplută cu solvent și un al doilea flacon cu pulbere, conform instrucțiunilor de la pașii 1 și 2. Retrageți soluția din cel de-al doilea flacon în aceeași seringă pentru injecție, repetând pasul 3.



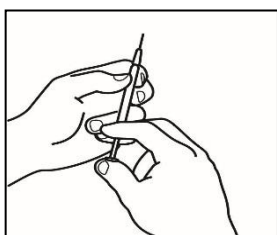
3.4 Îndepărtați seringă pentru injecție din acul pentru reconstituire, lăsând acul în flacon. Aruncați flaconul și acul pentru reconstituire împreună, în recipientul pentru obiecte ascuțite.



- 3.5 Luați acul pentru injecție, dar nu îndepărtați capacul din plastic al acului. Atașați acul la seringă pentru injecție care conține medicament.

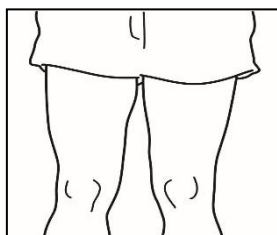
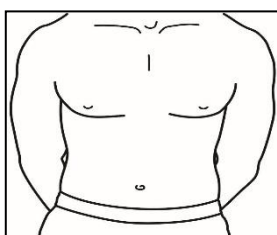


- 3.6 Asigurați-vă că nu există bule de aer. Dacă în seringă sunt prezente bule de aer, loviți-o ușor până când acestea se ridică în partea de sus a seringii. Apoi împingeți ușor pistonul pentru a elimina aerul.



- 3.7 Doza în ml a fost calculată de medicul dumneavoastră. Eliminați volumul în plus din seringă, cu capacul acului încă atașat, până ajungeți la doza dumneavoastră.

4. Injecția soluția

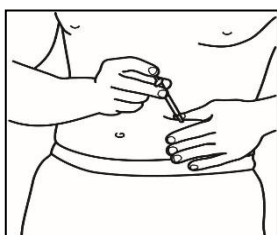


- 4.1 Găsiți o zonă a burții sau, dacă resimțiți durere sau întărirea țesutului burții, o zonă de pe coapse unde vă este ușor să administrați injecția (vezi diagrama).

OBSERVAȚIE: Pentru a evita disconfortul, nu utilizați în fiecare zi aceeași zonă pentru administrarea injecției – rotiți zonele (folosiți partea superioară, inferioară, dreaptă și stângă a burții). Evitați zonele inflamate, umflate, cu cicatrici sau în care aveți alunițe, semne din naștere sau orice alte leziuni.



- 4.2 Curățați pielea din locul unde doriți să efectuați injecția cu un tampon cu alcool, din interior spre exterior, folosind mișcări circulare. Lăsați zona să se usuce.



- 4.3 Îndepărtați capacul din plastic al acului seringii pentru injecție pregătite. Prindeți ușor cu o mână de pielea curățată de la locul injecției. Cu cealaltă mână, țineți seringă așa cum ați ține un creion. Mișcați încheietura mâinii înspre înapoi și introduceți rapid acul, la un unghi de 45°.

- 4.4 Trageți ușor de piston. Dacă observați sânge în seringă, scoateți acul și înlocuiți-l pe seringă pentru injecție cu unul curat, de aceeași dimensiune. Medicamentul aflat deja în seringă poate fi încă folosit. Încercați să injectați un alt loc din zona cu piele curățată.
- 4.5 Injectați lent medicamentul, împingând în mod constant pistonul până când tot medicamentul este injectat și seringă este goală.
- 4.6 Scoateți acul din piele și eliminați acul și seringă împreună în recipientul pentru obiecte ascuțite. Există posibilitatea apariției unei sângerări ușoare. Dacă este necesar, țineți apăsat ușor pe locul injecției cu un tampon sau un tifon de 2x2 îmbibate cu alcool până la oprirea sângerării.
- 4.7 Eliminați toate acele și seringile într-un recipient pentru obiecte ascuțite sau cu pereții tari (de exemplu o sticlă de detergent cu capac). Acest recipient trebuie să fie rezistent la perforații (atât capacul, cât și părțile laterale). Dacă aveți nevoie de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, contactați medicul dumneavoastră.