

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Revestive 1,25 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1,25 mg τεδουγλουτίδης*. Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,25 mg τεδουγλουτίδης σε 0,5 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 2,5 mg/ml.

* Ένα ανάλογο του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-2 (GLP-2) παραγόμενο σε κύτταρα *Escherichia coli* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.
Η κόνις είναι λευκή και ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Revestive ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με Σύνδρομο Βραχέος Εντέρου (ΣΒΕ). Οι ασθενείς πρέπει να έχουν σταθεροποιηθεί ύστερα από μια περίοδο προσαρμογής του εντέρου, μετά από χειρουργική επέμβαση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του ΣΒΕ.

Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινήσει έως ότου να είναι λογικό να υποτεθεί ότι ένας ασθενής έχει σταθεροποιηθεί μετά από μια περίοδο προσαρμογής του εντέρου. Βελτιστοποίηση και σταθεροποίηση των ενδοφλέβιων υγρών και διατροφική υποστήριξη πρέπει να λάβουν χώρα πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Κατά την κλινική αξιολόγηση από τον ιατρό, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι εξατομικευμένοι στόχοι της θεραπείας και οι προτιμήσεις του ασθενούς. Η θεραπεία πρέπει να παύσει εάν δεν έχει επιτευχθεί καμία γενική βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε όλους τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε συνεχή βάση σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές.

Δοσολογία

Παιδιατρικός πληθυσμός (≥1 έτους)

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του παιδιατρικού ΣΒΕ.

Η συνιστώμενη δόση Revestive για παιδιά και εφήβους (ηλικίας 1 έως 17 ετών) είναι 0,05 mg/kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα. Ο όγκος προς ένεση σε σχέση με το σωματικό βάρος, όταν χρησιμοποιείται το φιαλίδιο περιεκτικότητας του 1,25 mg, δίνεται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Για παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος >20 kg, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το φιαλίδιο περιεκτικότητας των 5 mg.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, αυτή η δόση πρέπει να ενεθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα. Συνιστάται μια περίοδος θεραπείας 6 μηνών, μετά την οποία πρέπει να αξιολογηθεί η θεραπευτική επίδραση. Σε παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών, η θεραπεία πρέπει να αξιολογείται μετά από 12 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά από 6 μήνες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1

Σωματικό βάρος	Περιεκτικότητα του 1,25 mg Όγκος προς ένεση
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	Χρησιμοποιήστε το φιαλίδιο περιεκτικότητας των 5 mg

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Revestive σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 50 ml/min) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου, η ημερήσια δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50% (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ασθενείς βαθμού B κατά Child-Pugh. Το Revestive δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση μία φορά την ημέρα, εναλλάσσοντας τις θέσεις μεταξύ 1 εκ των 4 τεταρτημορίων της κοιλιάς. Σε περίπτωση που η ένεση στην κοιλιά παρεμποδίζεται λόγω πόνου, ουλών ή σκλήρυνσης του ιστού, ο μηρός μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί. Το Revestive δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε ίχνη υπολειμμάτων τετρακυκλίνης.

Ενεργός κακοήθεια ή υποψία κακοήθειας.

Ασθενείς με ιστορικό κακοηθειών στη γαστρεντερική οδό, συμπεριλαμβανομένων του συστήματος του ήπατος και των χοληφόρων και του παγκρέατος, εντός των τελευταίων πέντε ετών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κάθε φορά που χορηγείται Revestive σε έναν ασθενή, συνιστάται ανεπιφύλακτα να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να γίνει συσχετισμός μεταξύ του ασθενή και της παρτίδας του προϊόντος.

Ενήλικες

Ορθοκολικοί πολύποδες

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Revestive πρέπει να εκτελεστεί κολonosκόπηση με αφαίρεση των πολύποδων. Συνιστώνται κολonosκοπήσεις παρακολούθησης (ή εναλλακτική απεικονιστική εξέταση) μία φορά το χρόνο κατά τα πρώτα 2 έτη της θεραπείας με Revestive. Συνιστώνται διαδοχικές κολonosκοπήσεις με μεσοδιαστήματα τουλάχιστον πέντε ετών. Πρέπει να πραγματοποιηθεί εξατομικευμένη αξιολόγηση ως προς το εάν απαιτείται αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. ηλικία, υποκείμενη νόσο). Βλ. επίσης παράγραφο 5.1. Εάν βρεθεί πολύποδας, συνιστάται τήρηση των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών παρακολούθησης των πολύποδων. Σε περίπτωση κακοήθειας, η θεραπεία με Revestive πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Γαστρεντερική νεοπλασία συμπεριλαμβανομένης νεοπλασίας στην ηπατοχολική οδό

Σε μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, βρέθηκαν καλοήθεις όγκοι στο λεπτό έντερο και στους εξωηπατικούς χοληφόρους πόρους. Οι παρατηρήσεις αυτές δεν επιβεβαιώθηκαν σε κλινικές μελέτες διάρκειας μεγαλύτερης του ενός έτους. Εάν ανιχνευθεί νεοπλασία, αυτή πρέπει να αφαιρεθεί. Σε περίπτωση κακοήθειας, η θεραπεία με Revestive πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Χοληδόχος κύστη και χοληφόροι πόροι

Περιπτώσεις χολοκυστίτιδας, χολαγγειίτιδας και χολολιθίασης έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Σε περίπτωση συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη χοληδόχο κύστη ή με τους χοληφόρους πόρους, η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Revestive πρέπει να επαναξιολογείται.

Νόσοι του παγκρέατος

Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από το πάγκρεας, όπως χρόνια και οξεία παγκρεατίτιδα, στένωση του παγκρεατικού πόρου, λοίμωξη του παγκρέατος και αυξημένες αμυλάση και λιπάση αίματος. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών από το πάγκρεας, η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Revestive πρέπει να επαναξιολογείται.

Παρακολούθηση του λεπτού εντέρου, της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων πόρων και του παγκρέατος

Οι ασθενείς με ΣΒΕ πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για την κλινική θεραπεία. Αυτό συνήθως περιλαμβάνει την παρακολούθηση της λειτουργίας του λεπτού εντέρου, της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων πόρων και του παγκρέατος για σημεία και συμπτώματα και, εάν ενδείκνυται, επιπρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις και κατάλληλες τεχνικές απεικόνισης.

Απόφραξη του εντέρου

Περιπτώσεις απόφραξης του εντέρου έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Σε περίπτωση υποτροπιαζουσών εντερικών αποφράξεων, η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Revestive πρέπει να επαναξιολογείται.

Υπερφόρτωση με υγρά και ισορροπία ηλεκτρολυτών

Για την αποφυγή της υπερφόρτωσης με υγρά ή της αφυδάτωσης απαιτείται προσεκτική προσαρμογή της παρεντερικής υποστήριξης σε ασθενείς που λαμβάνουν Revestive. Το ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών και η κατάσταση υγρών πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά κατά την αρχική θεραπευτική απόκριση και τη διακοπή της θεραπείας με Revestive

Υπερφόρτωση με υγρά:

Υπερφόρτωση με υγρά έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Ανεπιθύμητες ενέργειες υπερφόρτωσης με υγρά εμφανίστηκαν πιο συχνά κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας και μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

Λόγω αυξημένης απορρόφησης υγρών, οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, όπως καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση, πρέπει να παρακολουθούνται αναφορικά με την υπερφόρτωση με υγρά, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση αιφνίδιας αύξησης βάρους, οιδήματος του προσώπου, οιδήματος των αστραγάλων ή/και δύσπνοιας. Γενικά, η υπερφόρτωση με υγρά μπορεί να προληφθεί με κατάλληλη και έγκαιρη αξιολόγηση των παρεντερικών διατροφικών αναγκών. Αυτή η αξιολόγηση πρέπει να διεξάγεται πιο συχνά εντός των πρώτων μηνών της θεραπείας.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Σε περίπτωση σημαντικής επιδείνωσης της καρδιαγγειακής νόσου, η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Revestive πρέπει να επαναξιολογείται.

Αφυδάτωση:

Οι ασθενείς με ΣΒΕ έχουν ευαισθησία στην αφυδάτωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Revestive, η παρεντερική υποστήριξη πρέπει να μειώνεται προσεκτικά και δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα. Η κατάσταση υγρών του ασθενούς πρέπει να αξιολογείται μετά από μείωση της παρεντερικής υποστήριξης και να πραγματοποιείται αντίστοιχη προσαρμογή, όπως απαιτείται. Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία απαιτούν τιτλοποίηση ή έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, πρέπει να παρακολουθούνται στενά λόγω ενδεχόμενης αυξημένης απορρόφησης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικές κλινικές καταστάσεις

Το Revestive δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρές, κλινικά ασταθείς συνυπάρχουσες νόσους (π.χ. καρδιαγγειακές, αναπνευστικές, νεφρικές, λοιμώδεις, ενδοκρινικές, ηπατικές ή νόσους του ΚΝΣ) ή σε ασθενείς με κακοήθειες εντός των τελευταίων πέντε ετών (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται το Revestive.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Revestive δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα από τη χρήση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν υποδεικνύουν ανάγκη περιορισμού της χρήσης.

Διακοπή της θεραπείας

Εξαιτίας του κινδύνου αφυδάτωσης, η διακοπή της θεραπείας με Revestive πρέπει να τυγχάνει προσεκτικού χειρισμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλ. επίσης γενικές προφυλάξεις για ενήλικες στην παρούσα παράγραφο.

Ορθοκολικοί πολύποδες/Νεοπλασία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Revestive, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση κοπράνων για αίμα για όλα τα παιδιά και τους εφήβους. Εάν υπάρχουν ενδείξεις αίματος ανεξήγητης αιτιολογίας στα κόπρανα, απαιτείται κολονοσκόπηση/σιγμοειδοσκόπηση. Επακόλουθες εξετάσεις κοπράνων για

αίμα πρέπει να πραγματοποιούνται ετησίως σε παιδιά και εφήβους ενώ λαμβάνουν Revestive.

Συνιστάται κολονοσκόπηση/σιγμοειδοσκόπηση για όλα τα παιδιά και τους εφήβους μετά από ένα έτος θεραπείας, και εφεξής κάθε 5 έτη ενώ βρίσκονται υπό συνεχή θεραπεία με Revestive και εάν έχουν νέα ή ανεξήγητη γαστρεντερική αιμορραγία.

Έκδοχα

Το Revestive περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται το Revestive σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην τετρακυκλίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Μια *in vitro* μελέτη δείχνει ότι η τεδουγλουτίδη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που μεταβολίζουν τα φάρμακα. Βάσει της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της τεδουγλουτίδης, υπάρχει πιθανότητα αυξημένης απορρόφησης των ταυτόχρονα λαμβανόμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από την χρήση του Revestive στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Revestive κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τεδουγλουτίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους, η μέση συγκέντρωση τεδουγλουτίδης στο γάλα ήταν μικρότερη από 3% της συγκέντρωσης στο μητρικό πλάσμα μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση των 25 mg/kg. Ο κίνδυνος στο θηλάζον νεογέννητο/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Revestive κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιπτώσεις της τεδουγλουτίδης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν κάποια δυσλειτουργία στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Revestive έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης, ποδηλασίας και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, περιπτώσεις συγκοπής έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Τέτοια συμβάντα ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης, ποδηλασίας ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ανεπιθύμητες ενέργειες εξήχθησαν από 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με την τεδουγλουτίδη σε 109 ενήλικες ασθενείς με ΣΒΕ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόσεις των 0,05 mg/kg/ημέρα και 0,10 mg/kg/ημέρα για διάστημα έως και 24 εβδομάδων. Περίπου το 52% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες (έναντι 36% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κοιλιακό άλγος και διάταση της κοιλίας (45%), λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (28%) (συμπεριλαμβανομένων της ρινοφαρυγγίτιδας, της γρίπης, της

λοιμώξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος), ναυτία (26%), αντιδράσεις της θέσης ένεσης (26%), κεφαλαλγία (16%) και έμετος (14%). Περίπου το 38% των ασθενών με στομία που υποβλήθηκαν στη θεραπεία παρουσίασε γαστρεντερικές επιπλοκές της στομίας. Η πλειοψηφία αυτών των αντιδράσεων ήταν ήπιες ή μέτριες.

Δεν έχουν προσδιοριστεί νέα σήματα ασφαλείας σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε 0,05 mg/kg/ημέρα με τεδουγλουτίδη για έως και 30 μήνες σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ταξινόμηση σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται πιο κάτω με βάση την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και με βάση τη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία επισημαίνονται με *πλάγια γράμματα*.

Συχνότητα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κατηγορία/οργανικό σύστημα				
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος*	<i>Νόσος που μοιάζει με γρίπη</i>		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				<i>Υπερευαισθησία</i>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη Υπερφόρτωση με υγρά		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία			
Καρδιακές διαταραχές		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια		
Αγγειακές διαταραχές			Συγκοπή	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας Δύσπνοια		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάταση της κοιλίας Κοιλιακό άλγος Ναυτία Έμετος	Ορθοκολικός πολύποδας Στένωση του παχέος εντέρου Μετωρισμός Εντερική απόφραξη Στένωση παγκρεατικού πόρου Παγκρεατίτιδα [†] Στένωση του λεπτού εντέρου	Πολύποδας του δωδεκαδακτύλου	<i>Πολύποδας του στομάχου</i>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Χολοκυστίτιδα Οξεία χολοκυστίτιδα		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντίδραση της θέσης ένεσης [‡]	Περιφερικό οίδημα		<i>Κατακράτηση υγρών</i>

Συχνότητα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κατηγορία/οργανικό σύστημα				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Γαστρεντερική επιπλοκή της στομίας			
<p>*Περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: Ρινοφαρυγγίτιδα, Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.</p> <p>†Περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: Παγκρεατίτιδα, <i>Οξεία παγκρεατίτιδα</i> και Χρόνια παγκρεατίτιδα.</p> <p>‡Περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: Αιμάτωμα της θέσης ένεσης, Ερύθημα της θέσης ένεσης, Άλγος της θέσης ένεσης, Οίδημα της θέσης ένεσης και Αιμορραγία της θέσης ένεσης.</p>				

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανοσογονικότητα

Σύμφωνα με τις δυναμικά ανοσοποιητικές ιδιότητες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν πεπτίδια, η χορήγηση του Revestine μπορεί δυναμικά να ενεργοποιήσει την ανάπτυξη αντισωμάτων. Με βάση τα ολοκληρωμένα δεδομένα από δύο μελέτες σε ενήλικες με ΣΒΕ (μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 6 μηνών, ακολουθούμενη από μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 24 μηνών), η ανάπτυξη αντισωμάτων ενάντια στην τεδουγλουτίδη σε ασθενείς που έλαβαν υποδόρια χορήγηση 0,05 mg/kg τεδουγλουτίδης εφάπαξ ημερησίως ήταν 3% (2/60) τον Μήνα 3, 17% (13/77) τον Μήνα 6, 24% (16/67) τον Μήνα 12, 33% (11/33) τον Μήνα 24 και 48% (14/29) τον Μήνα 30. Σε μελέτες φάσης 3 με ασθενείς με ΣΒΕ που έλαβαν τεδουγλουτίδη για ≥ 2 έτη, το 28% των ασθενών ανέπτυξε αντισώματα ενάντια στην πρωτεΐνη του *E. coli* (πρωτεΐνη του κυττάρου ξενιστή που απομένει από την παραγωγή). Ο σχηματισμός αντισωμάτων δεν έχει συσχετιστεί με κλινικά σημαντικά ευρήματα ασφάλειας, με μειωμένη αποτελεσματικότητα ή με μεταβολή της φαρμακοκινητικής του Revestine.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης συνέβησαν στο 26% των ασθενών με ΣΒΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη, σε σύγκριση με το 5% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Οι αντιδράσεις περιελάμβαναν αιμάτωμα της θέσης ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης και αιμορραγία της θέσης ένεσης (βλ. επίσης παράγραφο 5.3). Η πλειοψηφία των αντιδράσεων ήταν μέτριες σε σοβαρότητα και κανένα περιστατικό δεν οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου.

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Εντός των πρώτων επτά ημερών θεραπείας με τεδουγλουτίδη είχαν παρατηρηθεί ήπιες αυξήσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης της τάξης των περίπου 25 mg/l, οι οποίες μειώνονταν συνεχώς με τις συνεχιζόμενες καθημερινές ενέσεις. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με τεδουγλουτίδη, οι ασθενείς παρουσίασαν μικρή συνολική αύξηση στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη της τάξης του περίπου 1,5 mg/l κατά μέσο όρο. Οι μεταβολές αυτές δεν συσχετίστηκαν ούτε με μεταβολές σε άλλες εργαστηριακές παραμέτρους ούτε με αναφερθέντα κλινικά συμπτώματα. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μέσες αυξήσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης από τα αρχικά επίπεδα μετά από μακροχρόνια θεραπεία με τεδουγλουτίδη για έως και 30 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε δύο ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες, ήταν εγγεγραμμένοι 87 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών), οι οποίοι εκτέθηκαν στην τεδουγλουτίδη για χρονική διάρκεια έως και 6 μηνών. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη συμμετοχή στις μελέτες λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας της τεδουγλουτίδης (συμπεριλαμβανομένου του τύπου και της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών και της ανοσογονικότητας) σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 1-17 ετών) ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων.

Δεδομένα για τη μακροχρόνια ασφάλεια δεν είναι ακόμα διαθέσιμα για αυτόν τον παιδιατρικό

πληθυσμό. Δεν διατίθενται δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη δόση τεδουγλουτίδης η οποία μελετήθηκε κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης ήταν 86 mg/ημέρα για 8 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά από ιατρό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX08.

Μηχανισμός δράσης

Το φυσικώς απαντώμενο ανθρώπινο γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 2 (GLP-2) είναι ένα πεπτίδιο που εκκρίνεται από τα L-κύτταρα του εντέρου το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει την εντερική και την πυλαία ροή αίματος, αναστέλλει την έκκριση γαστρικού οξέος και μειώνει την εντερική κινητικότητα. Η τεδουγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-2. Σε αρκετές μη κλινικές μελέτες, η τεδουγλουτίδη έχει δείξει να διατηρεί την ακεραιότητα του βλεννογόνου, προάγοντας την αποκατάσταση και τη φυσιολογική ανάπτυξη του εντέρου, μέσω αύξησης του ύψους των λαχνών και του βάθους των κρυπτών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Όπως και το GLP-2, η τεδουγλουτίδη αποτελείται από 33 αμινοξέα κατά μήκος με αντικατάσταση του αμινοξέος αλανίνη από γλυκίνη στη δεύτερη θέση του N-τελικού άκρου. Η μονήρης αντικατάσταση αμινοξέος σε σχέση με το φυσικώς απαντώμενο GLP-2 έχει ως αποτέλεσμα την αντοχή στην *in vivo* αποδόμηση από το ένζυμο διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-IV (DPP-IV), γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής. Η τεδουγλουτίδη αυξάνει το ύψος των λαχνών και το βάθος των κρυπτών του εντερικού επιθηλίου.

Με βάση τα ευρήματα που προκύπτουν από προκλινικές μελέτες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3) και τον προτεινόμενο μηχανισμό δράσης με τις τροφικές επιδράσεις στον εντερικό βλεννογόνο, εμφανίζεται να υπάρχει κίνδυνος προαγωγής νεοπλασίας στο λεπτό έντερο ή/και στο παχύ έντερο. Οι διεξαχθείσες κλινικές μελέτες δεν μπορούν ούτε να αποκλείσουν ούτε να επιβεβαιώσουν έναν τέτοιο αυξημένο κίνδυνο. Αρκετές περιπτώσεις καλοήθων ορθοκολικών πολυπόδων παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των δοκιμών, ωστόσο, η συχνότητα δεν ήταν αυξημένη σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Επιπρόσθετα της ανάγκης κολονοσκόπησης με αφαίρεση των πολυπόδων κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4), κάθε ασθενής πρέπει να αξιολογείται ως προς την ανάγκη προγράμματος ενισχυμένης παρακολούθησης βάσει των χαρακτηριστικών του ασθενούς (π.χ. ηλικίας και υποκείμενης νόσου, προηγούμενης εμφάνισης πολυπόδων κ.λπ.).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που παρουσιάζονται προέρχονται από 2 ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς διάρκειας έως και 24 εβδομάδων. Οι μελέτες αυτές περιλάμβαναν 101 ασθενείς στις ακόλουθες ηλικιακές ομάδες: 5 ασθενείς 1-2 ετών, 56 ασθενείς 2 έως <6 ετών, 32 ασθενείς 6 έως <12 ετών, 7 ασθενείς 12 έως <17 ετών και 1 ασθενής 17 έως <18 ετών. Παρά το περιορισμένο μέγεθος δείγματος, το οποίο δεν επέτρεψε σημαντικές στατιστικές συγκρίσεις, παρατηρήθηκαν, κλινικά σημαντικές, αριθμητικές μειώσεις στην απαίτηση για παρεντερική υποστήριξη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Η τεδουγλουτίδη μελετήθηκε σε μια 12 εβδομάδων, ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη σε 42 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως και 14 ετών με ΣΒΕ που ήταν εξαρτημένοι από παρεντερική διατροφή. Στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αποτελεσματικότητας της τεδουγλουτίδης σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία. Τρεις (3) δόσεις τεδουγλουτίδης, 0,0125 mg/kg/ημέρα (n=8), 0,025 mg/kg/ημέρα (n=14) και 0,05 mg/kg/ημέρα (n=15) ερευνήθηκαν για διάστημα 12 εβδομάδων. Πέντε (5) ασθενείς εντάχθηκαν σε μια κούρτη συνήθους θεραπείας.

Πλήρης απεξάρτηση

Τρεις ασθενείς (3/15, 20%) που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση τεδουγλουτίδης απεξαρτήθηκαν από την παρεντερική διατροφή έως την Εβδομάδα 12. Μετά από μια περίοδο κάθαρσης διάρκειας 4 εβδομάδων, δύο από αυτούς τους ασθενείς ξεκίνησαν εκ νέου παρεντερική υποστήριξη.

Μείωση του όγκου παρεντερικής διατροφής

Η μέση μεταβολή του όγκου παρεντερικής διατροφής από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 12 στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), βάσει δεδομένων συνταγογράφησης από ιατρό ήταν -2,57 (±3,56) l/εβδομάδα, που αντιστοιχούσε σε μέση μείωση κατά -39,11% (±40,79), σε σύγκριση με τη μέση μεταβολή του όγκου κατά 0,43 (±0,75) l/εβδομάδα, που αντιστοιχούσε σε αύξηση κατά 7,38% (±12,76) στην κούρτη συνήθους θεραπείας. Την Εβδομάδα 16 (4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας), μειώσεις του όγκου παρεντερικής διατροφής ήταν ακόμα εμφανείς, αλλά μικρότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 12, όταν οι ασθενείς λάμβαναν ακόμα τεδουγλουτίδη (μέση μείωση κατά -31,80% (±39,26) σε σύγκριση με αύξηση κατά 3,92% (±16,62) στην ομάδα συνήθους θεραπείας).

Μείωση των θερμίδων παρεντερικής διατροφής

Την Εβδομάδα 12, υπήρξε μέση μεταβολή κατά -35,11% (±53,04) από τα αρχικά επίπεδα στην κατανάλωση θερμίδων παρεντερικής διατροφής στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) βάσει δεδομένων συνταγογράφησης από ιατρό. Η αντίστοιχη μεταβολή στην κούρτη συνήθους θεραπείας ήταν 4,31% (±5,36). Την Εβδομάδα 16, η κατανάλωση θερμίδων παρεντερικής διατροφής συνέχισε να μειώνεται, με εκατοστιαία μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα -39,15% (±39,08) σε σύγκριση με τη μέση μεταβολή -0,87% (±9,25) για την κούρτη συνήθους θεραπείας.

Αυξήσεις του όγκου και των θερμίδων εντερικής διατροφής

Βάσει δεδομένων συνταγογράφησης, η μέση εκατοστιαία μεταβολή του όγκου εντερικής διατροφής από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 12 στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) ήταν 25,82% (±41,59) σε σύγκριση με 53,65% (±57,01) στην κούρτη συνήθους θεραπείας. Η αντίστοιχη αύξηση στις θερμίδες εντερικής διατροφής ήταν 58,80% (±64,20), σε σύγκριση με 57,02% (±55,25) στην κούρτη συνήθους θεραπείας.

Μείωση του χρόνου έγχυσης

Η μέση μείωση από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 12 του αριθμού ημερών/εβδομάδα υπό παρεντερική διατροφή στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), βάσει δεδομένων συνταγογράφησης από ιατρό, ήταν -1,36 (±2,37) ημέρες/εβδομάδα που αντιστοιχούσε σε εκατοστιαία μείωση κατά -24,49% (±42,46). Δεν υπήρξε μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα στην κούρτη συνήθους θεραπείας. Τέσσερις ασθενείς (26,7%) που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση τεδουγλουτίδης πέτυχαν μια μείωση τριών ημερών στις ανάγκες παρεντερικής διατροφής.

Την Εβδομάδα 12, βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, οι ασθενείς εμφάνισαν μέση εκατοστιαία μείωση κατά 35,55% ($\pm 35,23$) ωρών ανά ημέρα σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, που αντιστοιχούσε σε μείωση ωρών/ημέρα της χρήσης παρεντερικής διατροφής κατά -4,18 ($\pm 4,08$), ενώ οι ασθενείς στην κοόρτη συνήθους θεραπείας εμφάνισαν ελάχιστη μεταβολή αυτής της παραμέτρου στο ίδιο χρονικό σημείο.

Μια επιπλέον τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 24 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε σε 59 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών, που ήταν εξαρτημένοι από παρεντερική υποστήριξη. Στόχος ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας/ανεκτικότητας, της φαρμακοκινητικής και της αποτελεσματικότητας της τεδουγλουτιδης. Μελετήθηκαν δύο δόσεις τεδουγλουτιδης: 0,025 mg/kg/ημέρα (n=24) και 0,05 mg/kg/ημέρα (n=26). 9 ασθενείς εντάχθηκαν σε ένα σκέλος συνήθους θεραπείας (ΣΘ). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την ηλικία στις ομάδες δόσης. Τα παρακάτω αποτελέσματα αντιστοιχούν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) στη συνιστώμενη δόση των 0,05 mg/kg/ημέρα.

Πλήρης απεξάρτηση

Τρεις (3) παιδιατρικοί ασθενείς στην ομάδα 0,05 mg/kg πέτυχαν το επιπλέον καταληκτικό σημείο της εντερικής αυτονομίας έως την εβδομάδα 24.

Μείωση του όγκου παρεντερικής διατροφής

Βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, 18 (69,2%) ασθενείς στην ομάδα 0,05 mg/kg/ημέρα πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μείωσης $\geq 20\%$ στον όγκο παρεντερικής διατροφής/ενδοφλέβιας έγχυσης στο τέλος της θεραπείας, σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Στο σκέλος ΣΘ, 1 (11,1%) ασθενής πέτυχε αυτό το καταληκτικό σημείο.

Η μέση μεταβολή στον όγκο παρεντερικής διατροφής από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 24, βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, ήταν -23,30 ($\pm 17,50$) mL/kg/ημέρα, που αντιστοιχούσε σε -41,57% ($\pm 28,90$). Η μέση μεταβολή στο σκέλος ΣΘ ήταν -6,03 ($\pm 4,5$) mL/kg/ημέρα (που αντιστοιχούσε σε -10,21% [$\pm 13,59$]).

Μείωση του χρόνου έγχυσης

Την εβδομάδα 24 σημειώθηκε μείωση του χρόνου έγχυσης κατά -3,03 ($\pm 3,84$) ώρες/ημέρα στο σκέλος 0,05 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούσε σε εκατοστιαία μεταβολή -26,09% ($\pm 36,14$). Η μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα στην κοόρτη ΣΘ ήταν -0,21 ($\pm 0,69$) ώρες/ημέρα (-1,75% [$\pm 5,89$]).

Η μέση μείωση από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 24 του αριθμού ημερών/εβδομάδα υπό παρεντερική διατροφή, βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, ήταν -1,34 ($\pm 2,24$) ημέρες/εβδομάδα που αντιστοιχούσε σε εκατοστιαία μείωση -21,33% ($\pm 34,09$). Δεν σημειώθηκε μείωση στις ημέρες παρεντερικής διατροφής/ενδοφλέβιας έγχυσης ανά εβδομάδα στο σκέλος ΣΘ.

Ενήλικες

Η τεδουγλουτιδή μελετήθηκε σε 17 ασθενείς με ΣΒΕ κατανεμημένους σε πέντε ομάδες θεραπείας με χρήση δόσεων των 0,03, 0,10 ή 0,15 mg/kg τεδουγλουτιδης μία φορά την ημέρα ή 0,05 ή 0,075 mg/kg δύο φορές την ημέρα σε μια 21 ημερών, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη με διακύμανση της δοσολογίας. Η θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα ενισχυμένη γαστρεντερική απορρόφηση υγρών κατά περίπου 750-1.000 ml/ημέρα με βελτιώσεις στην απορρόφηση θρεπτικών μακροσυστατικών και ηλεκτρολυτών, μειωμένη απέκκριση θρεπτικών μακροσυστατικών μέσω της στομίας ή των υγρών των κοπράνων και ενισχυμένες βασικές δομικές και λειτουργικές προσαρμογές στον εντερικό βλεννογόνο. Οι δομικές προσαρμογές ήταν παροδικές ως προς τη φύση και επανέρχονταν στα αρχικά επίπεδα εντός τριών εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας.

Στη βασική διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με ΣΒΕ, για τους οποίους απαιτείτο παρεντερική διατροφή, 43 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δόση τεδουγλουτιδης 0,05 mg/kg/ημέρα και 43 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο για διάστημα έως και 24 εβδομάδων.

Η αναλογία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτιδή επιτυγχάνοντας μείωση της παρεντερικής διατροφής κατά 20% έως 100% την Εβδομάδα 20 και 24 ήταν στατιστικά

σημαντικά διαφορετική έναντι αυτής του εικονικού φαρμάκου (27 από τους 43 ασθενείς, 62,8% έναντι 13 από τους 43 ασθενείς, 30,2%, $p=0,002$). Η θεραπεία με τεδουγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα μείωση των αναγκών σε παρεντερική διατροφή κατά 4,4 l/εβδομάδα (αρχικά από 12,9 λίτρα προ θεραπείας) έναντι 2,3 l/εβδομάδα (αρχικά από 13,2 λίτρα προ θεραπείας) για το εικονικό φάρμακο στις 24 εβδομάδες. Είκοσι ένας (21) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη (48,8%) έναντι 9 με εικονικό φάρμακο (20,9%) πέτυχαν τουλάχιστον κατά μία ημέρα μείωση στη χορήγηση παρεντερικής διατροφής ($p=0,008$).

Ενενήντα επτά τοις εκατό (97%) των ασθενών (37 από τους 39 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη) που ολοκλήρωσαν την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, εντάχθηκαν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης όπου όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν 0,05 mg/kg Revestive ημερησίως για διάστημα έως και 2 επιπλέον ετών. Συνολικά 88 ασθενείς συμμετείχαν σε αυτήν τη μελέτη επέκτασης, εκ των οποίων οι 39 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 12 εντάχθηκαν, αλλά δεν τυχαιοποιήθηκαν, στην προηγούμενη μελέτη. 65 από τους 88 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης. Συνέχισαν να υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης απόκρισης στη θεραπεία για έως και 2,5 έτη σε όλες τις ομάδες που εκτέθηκαν στην τεδουγλουτίδη ως προς τη μείωση του όγκου παρεντερικής διατροφής, κερδίζοντας επιπλέον ημέρες χωρίς παρεντερική διατροφή εβδομαδιαίως και επιτυγχάνοντας απεξάρτηση από την παρεντερική υποστήριξη.

Τριάντα (30) από τους 43 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη από τη βασική μελέτη, οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη επέκτασης, ολοκλήρωσαν συνολικά 30 μήνες θεραπείας. Από αυτούς, 28 ασθενείς (93%) πέτυχαν μείωση της παρεντερικής υποστήριξης κατά 20% ή μεγαλύτερη. Από τους ασθενείς που αποκρίθηκαν στη βασική μελέτη, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης, 21 από τους 22 (96%) διατήρησαν την απόκρισή τους στην τεδουγλουτίδη μετά από 2 επιπλέον έτη συνεχούς θεραπείας.

Η μέση μείωση της παρεντερικής διατροφής ($n=30$) ήταν 7,55 l/εβδομάδα (65,6% μείωση από τα αρχικά επίπεδα). Δέκα (10) ασθενείς απεξαρτήθηκαν από την παρεντερική υποστήριξη ενώ λάμβαναν θεραπεία με τεδουγλουτίδη για 30 μήνες. Οι ασθενείς διατηρήθηκαν με τεδουγλουτίδη ακόμα κι αν δεν είχαν ανάγκη πλέον παρεντερικής διατροφής. Αυτοί οι 10 ασθενείς είχαν χρειαστεί παρεντερική διατροφική υποστήριξη από 1,2 έως 15,5 έτη και, πριν από τη θεραπεία με τεδουγλουτίδη, είχαν χρειαστεί παρεντερική διατροφική υποστήριξη μεταξύ 3,5 l/εβδομάδα και 13,4 l/εβδομάδα. Στο τέλος της μελέτης, 21 (70%), 18 (60%) και 18 (60%) από τους 30 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη πέτυχαν μείωση της παρεντερικής υποστήριξης κατά 1, 2, ή 3 ημέρες ανά εβδομάδα, αντίστοιχα.

Από τους 39 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 29 ολοκλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας με τεδουγλουτίδη. Η μέση μείωση της παρεντερικής διατροφής ήταν 3,11 l/εβδομάδα (επιπλέον 28,3% μείωση). Δεκαέξι (16, 55,2%) από τους 29 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη πέτυχαν μείωση της παρεντερικής υποστήριξης κατά 20% ή μεγαλύτερη. Στο τέλος της μελέτης, 14 (48,3%), 7 (24,1%) και 5 (17,2%) ασθενείς πέτυχαν μείωση της παρεντερικής διατροφής κατά 1, 2, ή 3 ημέρες ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Δύο (2) ασθενείς απεξαρτήθηκαν από την παρεντερική υποστήριξη ενώ λάμβαναν θεραπεία με Revestive.

Από τους 12 ασθενείς που δεν τυχαιοποιήθηκαν στη βασική μελέτη, 6 ολοκλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας με τεδουγλουτίδη. Η μέση μείωση της παρεντερικής διατροφής ήταν 4,0 l/εβδομάδα (39,4% μείωση από τα αρχικά επίπεδα – την έναρξη της μελέτης επέκτασης) και 4 από τους 6 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη (66,7%) πέτυχαν μείωση της παρεντερικής υποστήριξης κατά 20% ή μεγαλύτερη. Στο τέλος της μελέτης, 3 (50%), 2 (33%) και 2 (33%) ασθενείς πέτυχαν μείωση της παρεντερικής διατροφής κατά 1, 2, ή 3 ημέρες ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Ένας ασθενής απεξαρτήθηκε από την παρεντερική υποστήριξη ενώ λάμβανε θεραπεία με τεδουγλουτίδη.

Σε μια άλλη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με ΣΒΕ, για τους οποίους απαιτείτο παρεντερική διατροφή, οι ασθενείς έλαβαν δόση τεδουγλουτίδης 0,05 mg/kg/ημέρα ($n=35$), δόση 0,10 mg/kg/ημέρα ($n=32$) τεδουγλουτίδης ή εικονικό φάρμακο ($n=16$) για διάστημα έως και 24 εβδομάδων.

Η κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας των αποτελεσμάτων της μελέτης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας της τεδουγλουτίδης 0,10 mg/kg/ημέρα και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ η αναλογία των ασθενών που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση τεδουγλουτίδης των 0,05 mg/kg/ημέρα επιτυγχάνοντας μείωση κατά τουλάχιστον 20% της παρεντερικής διατροφής την Εβδομάδα 20 και 24 ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική έναντι αυτής του εικονικού φαρμάκου (46% έναντι 6,3%, $p < 0,01$). Η θεραπεία με τεδουγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 2,5 l/εβδομάδα των αναγκών παρεντερικής διατροφής (αρχικά από 9,6 λίτρα προ θεραπείας) έναντι 0,9 l/εβδομάδα (αρχικά από 10,7 λίτρα προ θεραπείας) για το εικονικό φάρμακο στις 24 εβδομάδες.

Η θεραπεία με τεδουγλουτίδη προκάλεσε αύξηση του όγκου του απορροφητικού επιθηλίου αυξάνοντας σημαντικά το ύψος των λαχνών στο λεπτό έντερο.

Εξήντα πέντε (65) ασθενείς εντάχθηκαν σε μια μελέτη παρακολούθησης του ΣΒΕ για διάστημα έως και 28 επιπλέον εβδομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς υπό τεδουγλουτίδη διατήρησαν την προηγούμενη καθορισμένη δόση τους καθόλη τη διάρκεια της φάσης της επέκτασης, ενώ οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν σε ενεργό θεραπεία, είτε με 0,05 είτε με 0,10 mg/kg/ημέρα.

Από τους ασθενείς που πέτυχαν μείωση της παρεντερικής διατροφής κατά τουλάχιστον 20% τις Εβδομάδες 20 και 24 στην αρχική μελέτη, το 75% διατήρησε την απόκριση αυτή στην τεδουγλουτίδη μετά από έως και 1 έτος συνεχούς θεραπείας.

Η μέση μείωση του εβδομαδιαίου όγκου παρεντερικής διατροφής ήταν 4,9 l/εβδομάδα (52% μείωση από τα αρχικά επίπεδα) μετά από ένα έτος συνεχούς θεραπείας με τεδουγλουτίδη.

Με τη συνιστώμενη δόση τεδουγλουτίδης, δύο (2) ασθενείς απεξαρτήθηκαν από την παρεντερική διατροφή έως την Εβδομάδα 24. Ένας επιπλέον ασθενής στη μελέτη παρακολούθησης απεξαρτήθηκε από την παρεντερική διατροφή.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Revestive σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του ΣΒΕ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η τεδουγλουτίδη απορροφήθηκε ταχέως από τις θέσεις της υποδόριας ένεσης με τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα να παρουσιάζονται περίπου 3-5 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης σε όλα τα επίπεδα δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υποδοριώς χορηγούμενης τεδουγλουτίδης είναι υψηλή (88%). Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της τεδουγλουτίδης μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση.

Κατανομή

Μετά από υποδόρια χορήγηση, η τεδουγλουτίδη έχει φαινομενικό όγκο κατανομής 26 λίτρα σε ασθενείς με ΣΒΕ.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της τεδουγλουτίδης δεν είναι πλήρως γνωστός. Αφού η τεδουγλουτίδη είναι ένα πεπτίδιο, είναι πιθανό να ακολουθεί τον κύριο μηχανισμό μεταβολισμού των πεπτιδίων.

Αποβολή

Η τεδουγλουτίδη έχει τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 2 ώρες. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της τεδουγλουτίδης στο πλάσμα ήταν περίπου 127 ml/hr/kg που ισοδυναμεί με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Η αποβολή μέσω των νεφρών επιβεβαιώθηκε σε μια μελέτη που ερευνούσε τη φαρμακοκινητική σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της τεδουγλουτίδης μετά από επαναλαμβανόμενες

υποδόριες χορηγήσεις.

Γραμμικότητα δόσης

Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της τεδουγλουτίδης είναι ανάλογα της δόσης σε εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις έως και 20 mg.

Φαρμακοκινητική στους υποπληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετά από υποδόρια χορήγηση, αποδείχθηκε παρόμοια C_{max} της τεδουγλουτίδης μεταξύ των ηλικιακών ομάδων με φαρμακοκινητική μοντελοποίηση πληθυσμού. Ωστόσο, χαμηλότερη έκθεση (AUC) και βραχύτερη ημίσεια ζωή παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών, σε σύγκριση με ενήλικες. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τεδουγλουτίδης σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό, όπως αξιολογήθηκε με την κάθαρση και τον όγκο κατανομής, ήταν διαφορετικό από αυτό των ενηλίκων μετά τη διόρθωση για τα σωματικά βάρη. Συγκεκριμένα, η κάθαρση μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας από 1 έτους έως την ενηλικίωση. Δεν διατίθενται δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD).

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο σε κλινικές μελέτες.

Ηλικιωμένοι

Σε μια μελέτη φάσης 1 δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί διαφορά στη φαρμακοκινητική της τεδουγλουτίδης μεταξύ υγιών ατόμων ηλικίας μικρότερης των 65 ετών έναντι ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών. Η εμπειρία σε άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη φάσης 1 ερευνήθηκε η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τεδουγλουτίδης μετά από υποδόρια χορήγηση 20 mg τεδουγλουτίδης. Η μέγιστη έκθεση και η συνολική έκταση της έκθεσης στην τεδουγλουτίδη μετά από εφάπαξ υποδόριες δόσεις των 20 mg ήταν χαμηλότερες (10-15%) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με εκείνες στους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη φάσης 1 ερευνήθηκε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τεδουγλουτίδης μετά από υποδόρια χορήγηση 10 mg τεδουγλουτίδης. Με προϊύσα νεφρική δυσλειτουργία έως και της νεφροπάθειας τελικού σταδίου συμπεριλαμβανομένης, οι πρωτεύουσες φαρμακοκινητικές παράμετροι της τεδουγλουτίδης αυξήθηκαν έως και έναν συντελεστή 2,6 (AUC_{inf}) και 2,1 (C_{max}) σε σύγκριση με αυτές σε υγιή άτομα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Υπερπλασία στη χοληδόχο κύστη, στους ηπατικούς χοληφόρους πόρους και στους παγκρεατικούς πόρους παρατηρήθηκε σε υποχρόνιες και χρόνιες τοξικολογικές μελέτες. Αυτές οι παρατηρήσεις ήταν δυνητικά σχετιζόμενες με την αναμενόμενη προτιθέμενη φαρμακολογία της τεδουγλουτίδης και ήταν αναστρέψιμες σε ποικίλο βαθμό εντός μιας περιόδου ανάρρωσης 8-13 εβδομάδων μετά από χρόνια χορήγηση.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Σε προκλινικές μελέτες, σοβαρές κοκκιωματώδεις φλεγμονές βρέθηκαν να σχετίζονται με τις θέσεις ένεσης.

Καρκινογένεση / μεταλλαξιογένεση

Η τεδουγλουτίδη ήταν αρνητική όταν δοκιμάστηκε σε τυποποιημένο σύνολο δοκιμασιών για γονοτοξικότητα.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, η θεραπεία συσχέτισε τα καλοήθη νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένων και των όγκων του επιθηλίου του χοληδόχου πόρου, σε αρσενικά που

εκτέθηκαν σε επίπεδα τεδουγλουτίδης στο πλάσμα περίπου 32 και 155 φορές υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη ημερήσια δόση (επίπτωση 1 από 44 και 4 από 48, αντίστοιχα). Αδενώματα του βλεννογόνου της νήστιδας παρατηρήθηκαν σε 1 από 50 αρσενικά και σε 5 από 50 αρσενικά τα οποία εκτέθηκαν σε επίπεδα τεδουγλουτίδης στο πλάσμα περίπου 10 και 155 φορές υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη ημερήσια δόση. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αδενοκαρκίνωμα στη νήστιδα σε έναν αρσενικό αρουραίο στον οποίο χορηγήθηκε η χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (περιθώριο έκθεσης στο πλάσμα ζώου/ανθρώπου, περίπου 10πλάσιο).

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη οι οποίες αξιολογούν την τεδουγλουτίδη έχουν διεξαχθεί σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις των 0, 2, 10 και 50 mg/kg/ημέρα υποδορίως. Η τεδουγλουτίδη δεν συσχετίστηκε με επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα, *in utero* ή με αναπτυξιακές παραμέτρους που μετρήθηκαν σε μελέτες για την έρευνα της γονιμότητας, της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης. Φαρμακοκινητικά δεδομένα έδειξαν ότι η έκθεση σε τεδουγλουτίδη εμβρύων κουνελιών και θηλαζόντων μικρών αρουραίων ήταν πολύ χαμηλή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

L-ιστιδίνη

Μαννιτόλη

Νάτριο φωσφορικό μονοϋδρικό

Δινάτριο φωσφορικό επταϋδρικό

Διαλύτης

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

4 χρόνια.

Ανασυσταθέν προϊόν

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα σε χρήση για 24 ώρες σε θερμοκρασία έως και 25 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης φέρει ευθύνη για τους χρόνους και τις συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός αν η ανασύσταση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις

Φιαλίδιο των 3 ml (υάλινο) με πώμα εισχώρησης από ελαστικό (βρωμοβουτύλιο) που περιέχει 1,25 mg τεδουγλουτίδης.

Διαλύτης

Προγεμισμένη σύριγγα (υάλινη) με έμβολα (βρωμοβουτυλίου) που περιέχει 0,5 ml διαλύτη.

Συσκευασία των 28 φιαλιδίων κόνεως με 28 προγεμισμένες σύριγγες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ο προσδιορισμός του αριθμού των φιαλιδίων που χρειάζονται για τη χορήγηση μίας δόσης πρέπει να βασίζεται στο βάρος του κάθε ασθενούς ατομικά και στη συνιστώμενη δόση των 0,05 mg/kg/ημέρα. Ο ιατρός πρέπει σε κάθε επίσκεψη να ζυγίζει τον ασθενή, να προσδιορίζει την ημερήσια δόση που πρέπει να χορηγείται έως την επόμενη επίσκεψη και να ενημερώνει κατάλληλα τον ασθενή.

Ένας πίνακας με τους όγκους προς ένεση με βάση τη συνιστώμενη δόση σε σχέση με το σωματικό βάρος για παιδιατρικούς ασθενείς παρατίθεται στην παράγραφο 4.2.

Η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να συναρμολογηθεί με μια βελόνα ανασύστασης.

Η κόνις στο φιαλίδιο πρέπει έπειτα να διαλυθεί με την προσθήκη όλου του διαλύτη από την προγεμισμένη σύριγγα.

Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανακινηθεί, αλλά μπορεί να κυλισθεί ανάμεσα στις παλάμες και να αναποδογυρίσει απαλά μία φορά. Όταν στο φιαλίδιο σχηματιστεί ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα, το διάλυμα πρέπει να αναρροφηθεί μέσα σε σύριγγα ένεσης του 1 ml (ή σε σύριγγα ένεσης του 0,5 ml ή μικρότερη για παιδιατρική χρήση) με διαγραμμίσεις του 0,02 ml ή μικρότερες (δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία).

Εάν χρειάζονται δύο φιαλίδια, η διαδικασία για το δεύτερο φιαλίδιο πρέπει να επαναληφθεί και το επιπλέον ενέσιμο διάλυμα πρέπει να αναρροφηθεί μέσα στη σύριγγα ένεσης που περιέχει το διάλυμα από το πρώτο φιαλίδιο. Όγκος που υπερβαίνει τη συνταγογραφηθείσα δόση σε ml πρέπει να εξωθείται και να απορρίπτεται.

Το διάλυμα πρέπει να ενεθεί υποδορίως σε καθαρή περιοχή στην κοιλιά ή, εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, στο μηρό (βλ. παράγραφο 4.2 Τρόπος χορήγησης) με χρήση μιας λεπτής βελόνας για υποδόρια ένεση κατάλληλης για παιδιατρική χρήση.

Λεπτομερείς οδηγίες προετοιμασίας και ένεσης του Revestive δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι θολό ή περιέχει σωματίδια.

Για μία και μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Όλες οι βελόνες και οι σύριγγες πρέπει να απορρίπτονται σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/787/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Αυγούστου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουνίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Revestive 5 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 5 mg τεδουγλουτίδης*.

Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg τεδουγλουτίδης σε 0,5 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 10 mg/ml.

* Ένα ανάλογο του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-2 (GLP-2) παραγόμενο σε κύτταρα *Escherichia coli* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκή και ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Revestive ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με Σύνδρομο Βραχέος Εντέρου (ΣΒΕ). Οι ασθενείς πρέπει να έχουν σταθεροποιηθεί ύστερα από μια περίοδο προσαρμογής του εντέρου, μετά από χειρουργική επέμβαση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του ΣΒΕ.

Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινήσει έως ότου να είναι λογικό να υποτεθεί ότι ένας ασθενής έχει σταθεροποιηθεί μετά από μια περίοδο προσαρμογής του εντέρου. Βελτιστοποίηση και σταθεροποίηση των ενδοφλέβιων υγρών και διατροφική υποστήριξη πρέπει να λάβουν χώρα πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Κατά την κλινική αξιολόγηση από τον ιατρό, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι εξατομικευμένοι στόχοι της θεραπείας και οι προτιμήσεις του ασθενούς. Η θεραπεία πρέπει να παύσει εάν δεν έχει επιτευχθεί καμία γενική βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε όλους τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε συνεχή βάση σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Revestive είναι 0,05 mg/kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα. Ο όγκος προς ένεση σε σχέση με το σωματικό βάρος δίνεται παρακάτω στον Πίνακα 1. Λόγω της ετερογένειας του πληθυσμού με ΣΒΕ, για μερικούς ασθενείς μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο

προσεκτικά παρακολουθούμενης, καθοδικής τιτλοποίησης της ημερήσιας δόσης για να βελτιστοποιηθεί η ανοχή στη θεραπεία. Εάν παραλειφθεί μία δόση, αυτή η δόση πρέπει να ενεθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα.

Η θεραπευτική επίδραση πρέπει να αξιολογηθεί μετά από 6 μήνες. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερο χρόνο για να ανταποκριθούν στη θεραπεία (δηλαδή, εκείνοι που έχουν διατηρήσει το παχύ έντερο σε συνέχεια του λεπτού εντέρου ή έχουν διατηρήσει τον περιφερικό/τελικό ειλεό). Εάν δεν επιτευχθεί συνολική βελτίωση μετά από 12 μήνες, η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία θα πρέπει να επανεξετασθεί.

Συνιστάται η συνεχιζόμενη θεραπεία για τους ασθενείς που έχουν απεξαρτηθεί από την παρεντερική διατροφή.

Πίνακας 1

Σωματικό βάρος	Περιεκτικότητα των 5 mg Όγκος προς ένεση
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

Παιδιατρικός πληθυσμός (≥1 έτους)

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του παιδιατρικού ΣΒΕ.

Η συνιστώμενη δόση Revestive για παιδιά και εφήβους (ηλικίας 1 έως 17 ετών) είναι ίδια με αυτήν για τους ενήλικες (0,05 mg/kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα). Ο όγκος προς ένεση σε σχέση με το σωματικό βάρος, όταν χρησιμοποιείται το φιαλίδιο περιεκτικότητας των 5 mg, δίνεται στον Πίνακα 2 παρακάτω. Διατίθεται επίσης φιαλίδιο περιεκτικότητας του 1,25 mg για παιδιατρική χρήση (ασθενείς με σωματικό βάρος <20 kg).

Εάν παραλειφθεί μία δόση, αυτή η δόση πρέπει να ενεθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα. Συνιστάται μια περίοδος θεραπείας 6 μηνών, μετά την οποία πρέπει να αξιολογηθεί η θεραπευτική επίδραση. Σε παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών, η θεραπεία πρέπει να αξιολογείται μετά από 12 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά από 6 μήνες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 2

Σωματικό βάρος	Περιεκτικότητα των 5 mg Όγκος προς ένεση
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	Βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο «Ενήλικες».

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 50 ml/min) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου, η ημερήσια δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50% (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς βαθμού B κατά Child-Pugh. Το Revestive δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Revestive σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση μία φορά την ημέρα, εναλλάσσοντας τις θέσεις μεταξύ 1 εκ των 4 τεταρτημορίων της κοιλιάς. Σε περίπτωση που η ένεση στην κοιλιά παρεμποδίζεται λόγω πόνου, ουλών ή σκλήρυνσης του ιστού, ο μηρός μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί. Το Revestive δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε ίχνη υπολειμμάτων τετρακυκλίνης.

Ενεργός κακοήθεια ή υποψία κακοήθειας.

Ασθενείς με ιστορικό κακοηθειών στη γαστρεντερική οδό, συμπεριλαμβανομένων του συστήματος του ήπατος και των χοληφόρων και του παγκρέατος, εντός των τελευταίων πέντε ετών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κάθε φορά που χορηγείται Revestive σε έναν ασθενή, συνιστάται ανεπιφύλακτα να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να γίνει συσχετισμός μεταξύ του ασθενή και της παρτίδας του προϊόντος.

Ενήλικες

Ορθοκολικοί πολύποδες

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Revestive πρέπει να εκτελεστεί κολonosκόπηση με αφαίρεση των πολυπόδων. Συνιστώνται κολonosκοπήσεις παρακολούθησης (ή εναλλακτική απεικονιστική εξέταση) μία φορά το χρόνο κατά τα πρώτα 2 έτη της θεραπείας με Revestive. Συνιστώνται διαδοχικές κολonosκοπήσεις με μεσοδιαστήματα τουλάχιστον πέντε ετών. Πρέπει να πραγματοποιηθεί εξατομικευμένη αξιολόγηση ως προς το εάν απαιτείται αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. ηλικία, υποκείμενη νόσο). Βλ. επίσης παράγραφο 5.1. Εάν βρεθεί πολύποδας, συνιστάται τήρηση των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών παρακολούθησης των πολυπόδων. Σε περίπτωση κακοήθειας, η θεραπεία με Revestive πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Γαστρεντερική νεοπλασία συμπεριλαμβανομένης νεοπλασίας στην ηπατοχολική οδό

Σε μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, βρέθηκαν καλοήθεις όγκοι στο λεπτό έντερο και στους εξωηπατικούς χοληφόρους πόρους. Οι παρατηρήσεις αυτές δεν επιβεβαιώθηκαν σε κλινικές μελέτες διάρκειας μεγαλύτερης του ενός έτους. Εάν ανιχνευθεί νεοπλασία, αυτή πρέπει να αφαιρεθεί. Σε περίπτωση κακοήθειας, η θεραπεία με Revestive πρέπει να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Χοληδόχος κύστη και χοληφόροι πόροι

Περιπτώσεις χολοκυστίτιδας, χολαγγειίτιδας και χολολιθίασης έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Σε περίπτωση συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη χοληδόχο κύστη ή με τους χοληφόρους πόρους, η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Revestive πρέπει να επαναξιολογείται.

Νόσοι του παγκρέατος

Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από το πάγκρεας, όπως χρόνια και οξεία παγκρεατίτιδα, στένωση του παγκρεατικού πόρου, λοίμωξη του παγκρέατος και αυξημένες αμυλάση και λιπάση αίματος. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών από το πάγκρεας, η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Revestive πρέπει να επαναξιολογείται.

Παρακολούθηση του λεπτού εντέρου, της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων πόρων και του παγκρέατος

Οι ασθενείς με ΣΒΕ πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για την κλινική θεραπεία. Αυτό συνήθως περιλαμβάνει την παρακολούθηση της λειτουργίας του λεπτού εντέρου, της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων πόρων και του παγκρέατος για σημεία και συμπτώματα και, εάν ενδείκνυται, επιπρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις και κατάλληλες τεχνικές απεικόνισης.

Απόφραξη του εντέρου

Περιπτώσεις απόφραξης του εντέρου έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Σε περίπτωση υποτροπιάζουσών εντερικών αποφράξεων, η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Revestive πρέπει να επαναξιολογείται.

Υπερφόρτωση με υγρά και ισορροπία ηλεκτρολυτών

Για την αποφυγή της υπερφόρτωσης με υγρά ή της αφυδάτωσης απαιτείται προσεκτική προσαρμογή της παρεντερικής υποστήριξης σε ασθενείς που λαμβάνουν Revestive. Το ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών και η κατάσταση υγρών πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά κατά την αρχική θεραπευτική απόκριση και τη διακοπή της θεραπείας με Revestive

Υπερφόρτωση με υγρά:

Υπερφόρτωση με υγρά έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Ανεπιθύμητες ενέργειες υπερφόρτωσης με υγρά εμφανίστηκαν πιο συχνά κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας και μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

Λόγω αυξημένης απορρόφησης υγρών, οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, όπως καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση, πρέπει να παρακολουθούνται αναφορικά με την υπερφόρτωση με υγρά, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας. Πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση αιφνίδιας αύξησης βάρους, οιδήματος του προσώπου, οιδήματος των αστραγάλων ή/και δύσπνοιας. Γενικά, η υπερφόρτωση με υγρά μπορεί να προληφθεί με κατάλληλη και έγκαιρη αξιολόγηση των παρεντερικών διατροφικών αναγκών. Αυτή η αξιολόγηση πρέπει να διεξάγεται πιο συχνά εντός των πρώτων μηνών της θεραπείας.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Σε περίπτωση σημαντικής επιδείνωσης της καρδιαγγειακής νόσου, η ανάγκη για συνεχιζόμενη θεραπεία με Revestive πρέπει να επαναξιολογείται.

Αφυδάτωση:

Οι ασθενείς με ΣΒΕ έχουν ευαισθησία στην αφυδάτωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Revestive, η παρεντερική υποστήριξη πρέπει να μειώνεται προσεκτικά και δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα. Η κατάσταση υγρών του ασθενούς πρέπει να αξιολογείται μετά από μείωση της παρεντερικής υποστήριξης και να πραγματοποιείται αντίστοιχη προσαρμογή, όπως απαιτείται.

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα από το στόμα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία απαιτούν τιτλοποίηση ή έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, πρέπει να παρακολουθούνται στενά λόγω ενδεχόμενης αυξημένης απορρόφησης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικές κλινικές καταστάσεις

Το Revestive δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρές, κλινικά ασταθείς συνυπάρχουσες νόσους (π.χ. καρδιαγγειακές, αναπνευστικές, νεφρικές, λοιμώδεις, ενδοκρινικές, ηπατικές ή νόσους του ΚΝΣ) ή σε ασθενείς με κακοήθειες εντός των τελευταίων πέντε ετών (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται το Revestive.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Revestive δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα από τη χρήση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν υποδεικνύουν ανάγκη περιορισμού της χρήσης.

Διακοπή της θεραπείας

Εξαιτίας του κινδύνου αφυδάτωσης, η διακοπή της θεραπείας με Revestive πρέπει να τυγχάνει προσεκτικού χειρισμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλ. επίσης γενικές προφυλάξεις για ενήλικες στην παρούσα παράγραφο.

Ορθοκολικοί πολύποδες/Νεοπλασία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Revestive, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση κοπράνων για αίμα για όλα τα παιδιά και τους εφήβους. Εάν υπάρχουν ενδείξεις αίματος ανεξήγητης αιτιολογίας στα κόπρανα, απαιτείται κολonosκόπηση/σιγμοειδοσκόπηση. Επακόλουθες εξετάσεις κοπράνων για αίμα πρέπει να πραγματοποιούνται ετησίως σε παιδιά και εφήβους ενώ λαμβάνουν Revestive.

Συνιστάται κολonosκόπηση/σιγμοειδοσκόπηση για όλα τα παιδιά και τους εφήβους μετά από ένα έτος θεραπείας, και εφεξής κάθε 5 έτη ενώ βρίσκονται υπό συνεχή θεραπεία με Revestive και εάν έχουν νέα ή ανεξήγητη γαστρεντερική αιμορραγία.

Έκδοχα

Το Revestive περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται το Revestive σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην τετρακυκλίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Μια *in vitro* μελέτη δείχνει ότι η τεδουγλουτίδη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 που μεταβολίζουν τα φάρμακα. Βάσει της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της τεδουγλουτίδης, υπάρχει πιθανότητα αυξημένης απορρόφησης των ταυτόχρονα λαμβανόμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από την χρήση του Revestive στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Revestive κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τεδουγλουτίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους, η μέση συγκέντρωση τεδουγλουτίδης στο γάλα ήταν μικρότερη από 3% της συγκέντρωσης στο μητρικό πλάσμα μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση των 25 mg/kg. Ο κίνδυνος στο θηλάζον νεογέννητο/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Revestive κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιπτώσεις της τεδουγλουτίδης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν κάποια δυσλειτουργία στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Revestive έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, περιπτώσεις συγκοπής έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Τέτοια συμβάντα ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ανεπιθύμητες ενέργειες εξήχθησαν από 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με την τεδουγλουτίδη σε 109 ασθενείς με ΣΒΕ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δόσεις των 0,05 mg/kg/ημέρα και 0,10 mg/kg/ημέρα για διάστημα έως και 24 εβδομάδων. Περίπου το 52% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες (έναντι 36% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κοιλιακό άλγος και διάταση της κοιλίας (45%), λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (28%) (συμπεριλαμβανομένων της ρινοφαρυγγίτιδας, της γρίπης, της λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος), ναυτία (26%), αντιδράσεις της θέσης ένεσης (26%), κεφαλαλγία (16%) και έμετος (14%). Περίπου το 38% των ασθενών με στομία που υποβλήθηκαν στη θεραπεία παρουσίασε γαστρεντερικές επιπλοκές της στομίας. Η πλειοψηφία αυτών των αντιδράσεων ήταν ήπιες ή μέτριες.

Δεν έχουν προσδιοριστεί νέα σήματα ασφάλειας σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε 0,05 mg/kg/ημέρα

με τεδουγλουτίδη για έως και 30 μήνες σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ταξινόμηση σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται πιο κάτω με βάση την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και με βάση τη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία επισημαίνονται με *πλάγια γράμματα*.

Συχνότητα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κατηγορία/οργανικό σύστημα				
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος*	<i>Νόσος που μοιάζει με γρίπη</i>		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				<i>Υπερευαισθησία</i>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη Υπερφόρτωση με υγρά		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία			
Καρδιακές διαταραχές		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια		
Αγγειακές διαταραχές			Συγκοπή	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας Δύσπνοια		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάταση της κοιλίας Κοιλιακό άλγος Ναυτία Έμετος	Ορθοκολικός πολύποδας Στένωση του παχέος εντέρου Μετεωρισμός Εντερική απόφραξη Στένωση παγκρεατικού πόρου Παγκρεατίτιδα [†] Στένωση του λεπτού εντέρου	Πολύποδας του δωδεκαδακτύλου	<i>Πολύποδας του στομάχου</i>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Χολοκυστίτιδα Οξεία χολοκυστίτιδα		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντίδραση της θέσης ένεσης [‡]	Περιφερικό οίδημα		<i>Κατακράτηση υγρών</i>
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Γαστρεντερική επιπλοκή της στομίας			

Συχνότητα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κατηγορία/οργανικό σύστημα				
*Περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: Ρινοφαρυγγίτιδα, Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.				
†Περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: Παγκρεατίτιδα, <i>Οξεία παγκρεατίτιδα</i> και Χρόνια παγκρεατίτιδα.				
‡Περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: Αιμάτωμα της θέσης ένεσης, Ερύθημα της θέσης ένεσης, Άλγος της θέσης ένεσης, Οίδημα της θέσης ένεσης και Αιμορραγία της θέσης ένεσης.				

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανοσογονικότητα

Σύμφωνα με τις δυναμικά ανοσοποιητικές ιδιότητες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν πεπτιδία, η χορήγηση του Revestive μπορεί δυναμικά να ενεργοποιήσει την ανάπτυξη αντισωμάτων. Με βάση τα ολοκληρωμένα δεδομένα από δύο μελέτες σε ενήλικες με ΣΒΕ (μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 6 μηνών, ακολουθούμενη από μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 24 μηνών), η ανάπτυξη αντισωμάτων ενάντια στην τεδουγλουτίδη σε ασθενείς που έλαβαν υποδόρια χορήγηση 0,05 mg/kg τεδουγλουτίδης εφάπαξ ημερησίως ήταν 3% (2/60) τον Μήνα 3, 17% (13/77) τον Μήνα 6, 24% (16/67) τον Μήνα 12, 33% (11/33) τον Μήνα 24 και 48% (14/29) τον Μήνα 30. Σε μελέτες φάσης 3 με ασθενείς με ΣΒΕ που έλαβαν τεδουγλουτίδη για ≥ 2 έτη, το 28% των ασθενών ανέπτυξε αντισώματα ενάντια στην πρωτεΐνη του *E.coli* (πρωτεΐνη του κυττάρου ξενιστή που απομένει από την παραγωγή). Ο σχηματισμός αντισωμάτων δεν έχει συσχετιστεί με κλινικά σημαντικά ευρήματα ασφάλειας, με μειωμένη αποτελεσματικότητα ή με μεταβολή της φαρμακοκινητικής του Revestive.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης συνέβησαν στο 26% των ασθενών με ΣΒΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη, σε σύγκριση με το 5% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Οι αντιδράσεις περιελάμβαναν αιμάτωμα της θέσης ένεσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης και αιμορραγία της θέσης ένεσης (βλ. επίσης παράγραφο 5.3). Η πλειοψηφία των αντιδράσεων ήταν μέτριες σε σοβαρότητα και κανένα περιστατικό δεν οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου.

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Εντός των πρώτων επτά ημερών θεραπείας με τεδουγλουτίδη είχαν παρατηρηθεί ήπιες αυξήσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης της τάξης των περίπου 25 mg/l, οι οποίες μειώνονταν συνεχώς με τις συνεχιζόμενες καθημερινές ενέσεις. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με τεδουγλουτίδη, οι ασθενείς παρουσίασαν μικρή συνολική αύξηση στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη της τάξης του περίπου 1,5 mg/l κατά μέσο όρο. Οι μεταβολές αυτές δεν συσχετίστηκαν ούτε με μεταβολές σε άλλες εργαστηριακές παραμέτρους ούτε με αναφερθέντα κλινικά συμπτώματα. Δεν υπήρξαν κλινικά σχετικές μέσες αυξήσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης από τα αρχικά επίπεδα μετά από μακροχρόνια θεραπεία με τεδουγλουτίδη για έως και 30 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε δύο ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες, ήταν εγγεγραμμένοι 87 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών), οι οποίοι εκτέθηκαν στην τεδουγλουτίδη για χρονική διάρκεια έως και 6 μηνών. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη συμμετοχή στις μελέτες λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας της τεδουγλουτίδης (συμπεριλαμβανομένου του τύπου και της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών και της ανοσογονικότητας) σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 1-17 ετών) ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων.

Δεδομένα για τη μακροχρόνια ασφάλεια δεν είναι ακόμα διαθέσιμα για αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό. Δεν διατίθενται δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη δόση τεδουγλουτίδης η οποία μελετήθηκε κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης ήταν 86 mg/ημέρα για 8 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά από ιατρό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX08.

Μηχανισμός δράσης

Το φυσικώς απαντώμενο ανθρώπινο γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 2 (GLP-2) είναι ένα πεπτίδιο που εκκρίνεται από τα L-κύτταρα του εντέρου το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει την εντερική και την πυλαία ροή αίματος, αναστέλλει την έκκριση γαστρικού οξέος και μειώνει την εντερική κινητικότητα. Η τεδουγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του GLP-2. Σε αρκετές μη κλινικές μελέτες, η τεδουγλουτίδη έχει δείξει να διατηρεί την ακεραιότητα του βλεννογόνου, προάγοντας την αποκατάσταση και τη φυσιολογική ανάπτυξη του εντέρου, μέσω αύξησης του ύψους των λαχνών και του βάθους των κρυπτών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Όπως και το GLP-2, η τεδουγλουτίδη αποτελείται από 33 αμινοξέα κατά μήκος με αντικατάσταση του αμινοξέος αλανίνη από γλυκίνη στη δεύτερη θέση του N-τελικού άκρου. Η μονήρης αντικατάσταση αμινοξέος σε σχέση με το φυσικώς απαντώμενο GLP-2 έχει ως αποτέλεσμα την αντοχή στην *in vivo* αποδόμηση από το ένζυμο διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-IV (DPP-IV), γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής. Η τεδουγλουτίδη αυξάνει το ύψος των λαχνών και το βάθος των κρυπτών του εντερικού επιθηλίου.

Με βάση τα ευρήματα που προκύπτουν από προκλινικές μελέτες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3) και τον προτεινόμενο μηχανισμό δράσης με τις τροφικές επιδράσεις στον εντερικό βλεννογόνο, εμφανίζεται να υπάρχει κίνδυνος προαγωγής νεοπλασίας στο λεπτό έντερο ή/και στο παχύ έντερο. Οι διεξαχθείσες κλινικές μελέτες δεν μπορούν ούτε να αποκλείσουν ούτε να επιβεβαιώσουν έναν τέτοιο αυξημένο κίνδυνο. Αρκετές περιπτώσεις καλοήθων ορθοκολικών πολυπόδων παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των δοκιμών, ωστόσο, η συχνότητα δεν ήταν αυξημένη σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Επιπρόσθετα της ανάγκης κολονοσκόπησης με αφαίρεση των πολυπόδων κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4), κάθε ασθενής πρέπει να αξιολογείται ως προς την ανάγκη προγράμματος ενισχυμένης παρακολούθησης βάσει των χαρακτηριστικών του ασθενούς (π.χ. ηλικίας και υποκείμενης νόσου, προηγούμενης εμφάνισης πολυπόδων κ.λπ.).

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ενήλικες

Η τεδουγλουτίδη μελετήθηκε σε 17 ασθενείς με ΣΒΕ κατανεμημένους σε πέντε ομάδες θεραπείας με χρήση δόσεων των 0,03, 0,10 ή 0,15 mg/kg τεδουγλουτίδης μία φορά την ημέρα ή 0,05 ή 0,075 mg/kg δύο φορές την ημέρα σε μια 21 ημερών, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη με διακύμανση της δοσολογίας. Η θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα ενισχυμένη γαστρεντερική απορρόφηση υγρών κατά περίπου 750-1.000 ml/ημέρα με βελτιώσεις στην απορρόφηση θρεπτικών μακροσυστατικών και ηλεκτρολυτών, μειωμένη απέκκριση θρεπτικών μακροσυστατικών μέσω της στομίας ή των υγρών των

κοπράνων και ενισχυμένες βασικές δομικές και λειτουργικές προσαρμογές στον εντερικό βλεννογόνο. Οι δομικές προσαρμογές ήταν παροδικές ως προς τη φύση και επανέρχονταν στα αρχικά επίπεδα εντός τριών εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας.

Στη βασική διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με ΣΒΕ, για τους οποίους απαιτείτο παρεντερική διατροφή, 43 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δόση τεδουγλουτίδη 0,05 mg/kg/ημέρα και 43 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο για διάστημα έως και 24 εβδομάδων.

Η αναλογία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη επιτυγχάνοντας μείωση της παρεντερικής διατροφής κατά 20% έως 100% την Εβδομάδα 20 και 24 ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική έναντι αυτής του εικονικού φαρμάκου (27 από τους 43 ασθενείς, 62,8% έναντι 13 από τους 43 ασθενείς, 30,2%, $p=0,002$). Η θεραπεία με τεδουγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα μείωση των αναγκών σε παρεντερική διατροφή κατά 4,4 l/εβδομάδα (αρχικά από 12,9 λίτρα προ θεραπείας) έναντι 2,3 l/εβδομάδα (αρχικά από 13,2 λίτρα προ θεραπείας) για το εικονικό φάρμακο στις 24 εβδομάδες. Είκοσι ένας (21) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη (48,8%) έναντι 9 με εικονικό φάρμακο (20,9%) πέτυχαν τουλάχιστον κατά μία ημέρα μείωση στη χορήγηση παρεντερικής διατροφής ($p=0,008$).

Ενενήντα επτά τοις εκατό (97%) των ασθενών (37 από τους 39 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη) που ολοκλήρωσαν την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, εντάχθηκαν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης όπου όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν 0,05 mg/kg Revestive ημερησίως για διάστημα έως και 2 επιπλέον ετών. Συνολικά 88 ασθενείς συμμετείχαν σε αυτήν τη μελέτη επέκτασης, εκ των οποίων οι 39 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 12 εντάχθηκαν, αλλά δεν τυχαιοποιήθηκαν, στην προηγούμενη μελέτη· 65 από τους 88 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης. Συνέχισαν να υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης απόκρισης στη θεραπεία για έως και 2,5 έτη σε όλες τις ομάδες που εκτέθηκαν στην τεδουγλουτίδη ως προς τη μείωση του όγκου παρεντερικής διατροφής, κερδίζοντας επιπλέον ημέρες χωρίς παρεντερική διατροφή εβδομαδιαίως και επιτυγχάνοντας απεξάρτηση από την παρεντερική υποστήριξη.

Τριάντα (30) από τους 43 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεδουγλουτίδη από τη βασική μελέτη, οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη επέκτασης, ολοκλήρωσαν συνολικά 30 μήνες θεραπείας. Από αυτούς, 28 ασθενείς (93%) πέτυχαν μείωση της παρεντερικής υποστήριξης κατά 20% ή μεγαλύτερη. Από τους ασθενείς που αποκρίθηκαν στη βασική μελέτη, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης, 21 από τους 22 (96%) διατήρησαν την απόκρισή τους στην τεδουγλουτίδη μετά από 2 επιπλέον έτη συνεχούς θεραπείας.

Η μέση μείωση της παρεντερικής διατροφής ($n=30$) ήταν 7,55 l/εβδομάδα (65,6% μείωση από τα αρχικά επίπεδα). Δέκα (10) ασθενείς απεξαρτήθηκαν από την παρεντερική υποστήριξη ενώ λάμβαναν θεραπεία με τεδουγλουτίδη για 30 μήνες. Οι ασθενείς διατηρήθηκαν με τεδουγλουτίδη ακόμα κι αν δεν είχαν ανάγκη πλέον παρεντερικής διατροφής. Αυτοί οι 10 ασθενείς είχαν χρειαστεί παρεντερική διατροφική υποστήριξη από 1,2 έως 15,5 έτη και, πριν από τη θεραπεία με τεδουγλουτίδη, είχαν χρειαστεί παρεντερική διατροφική υποστήριξη μεταξύ 3,5 l/εβδομάδα και 13,4 l/εβδομάδα. Στο τέλος της μελέτης, 21 (70%), 18 (60%) και 18 (60%) από τους 30 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη πέτυχαν μείωση της παρεντερικής υποστήριξης κατά 1, 2, ή 3 ημέρες ανά εβδομάδα, αντίστοιχα.

Από τους 39 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 29 ολοκλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας με τεδουγλουτίδη. Η μέση μείωση της παρεντερικής διατροφής ήταν 3,11 l/εβδομάδα (επιπλέον 28,3% μείωση). Δεκαέξι (16, 55,2%) από τους 29 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη πέτυχαν μείωση της παρεντερικής υποστήριξης κατά 20% ή μεγαλύτερη. Στο τέλος της μελέτης, 14 (48,3%), 7 (24,1%) και 5 (17,2%) ασθενείς πέτυχαν μείωση της παρεντερικής διατροφής κατά 1, 2, ή 3 ημέρες ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Δύο (2) ασθενείς απεξαρτήθηκαν από την παρεντερική υποστήριξη ενώ λάμβαναν θεραπεία με τεδουγλουτίδη.

Από τους 12 ασθενείς που δεν τυχαιοποιήθηκαν στη βασική μελέτη, 6 ολοκλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας με τεδουγλουτίδη. Η μέση μείωση της παρεντερικής διατροφής ήταν 4,0 l/εβδομάδα (39,4% μείωση από τα αρχικά επίπεδα – την έναρξη της μελέτης επέκτασης) και 4 από τους 6 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη (66,7%) πέτυχαν μείωση της παρεντερικής υποστήριξης κατά

20% ή μεγαλύτερη. Στο τέλος της μελέτης, 3 (50%), 2 (33%) και 2 (33%) ασθενείς πέτυχαν μείωση της παρεντερικής διατροφής κατά 1, 2, ή 3 ημέρες ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Ένας ασθενής απεξαρτήθηκε από την παρεντερική υποστήριξη ενώ λάμβανε θεραπεία με τεδουγλουτίδη.

Σε μια άλλη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με ΣΒΕ, για τους οποίους απαιτείτο παρεντερική διατροφή, οι ασθενείς έλαβαν δόση τεδουγλουτίδης 0,05 mg/kg/ημέρα (n=35), δόση 0,10 mg/kg/ημέρα (n=32) τεδουγλουτίδης ή εικονικό φάρμακο (n=16) για διάστημα έως και 24 εβδομάδων.

Η κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας των αποτελεσμάτων της μελέτης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας της τεδουγλουτίδης 0,10 mg/kg/ημέρα και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ η αναλογία των ασθενών που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση τεδουγλουτίδης των 0,05 mg/kg/ημέρα επιτυγχάνοντας μείωση κατά τουλάχιστον 20% της παρεντερικής διατροφής την Εβδομάδα 20 και 24 ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική έναντι αυτής του εικονικού φαρμάκου (46% έναντι 6,3%, $p<0,01$). Η θεραπεία με τεδουγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 2,5 l/εβδομάδα των αναγκών παρεντερικής διατροφής (αρχικά από 9,6 λίτρα προ θεραπείας) έναντι 0,9 l/εβδομάδα (αρχικά από 10,7 λίτρα προ θεραπείας) για το εικονικό φάρμακο στις 24 εβδομάδες.

Η θεραπεία με τεδουγλουτίδη προκάλεσε αύξηση του όγκου του απορροφητικού επιθηλίου αυξάνοντας σημαντικά το ύψος των λαχνών στο λεπτό έντερο.

Εξήντα πέντε (65) ασθενείς εντάχθηκαν σε μια μελέτη παρακολούθησης του ΣΒΕ για διάστημα έως και 28 επιπλέον εβδομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς υπό τεδουγλουτίδη διατήρησαν την προηγούμενη καθορισμένη δόση τους καθόλη τη διάρκεια της φάσης της επέκτασης, ενώ οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο τυχαιοποιήθηκαν σε ενεργό θεραπεία, είτε με 0,05 είτε με 0,10 mg/kg/ημέρα.

Από τους ασθενείς που πέτυχαν μείωση της παρεντερικής διατροφής κατά τουλάχιστον 20% τις Εβδομάδες 20 και 24 στην αρχική μελέτη, το 75% διατήρησε την απόκριση αυτή στην τεδουγλουτίδη μετά από έως και 1 έτος συνεχούς θεραπείας.

Η μέση μείωση του εβδομαδιαίου όγκου παρεντερικής διατροφής ήταν 4,9 l/εβδομάδα (52% μείωση από τα αρχικά επίπεδα) μετά από ένα έτος συνεχούς θεραπείας με τεδουγλουτίδη.

Με τη συνιστώμενη δόση τεδουγλουτίδης, δύο (2) ασθενείς απεξαρτήθηκαν από την παρεντερική διατροφή έως την Εβδομάδα 24. Ένας επιπλέον ασθενής στη μελέτη παρακολούθησης απεξαρτήθηκε από την παρεντερική διατροφή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που παρουσιάζονται προέρχονται από 2 ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς διάρκειας έως και 24 εβδομάδων. Οι μελέτες αυτές περιελάμβαναν 101 ασθενείς στις ακόλουθες ηλικιακές ομάδες: 5 ασθενείς 1-2 ετών, 56 ασθενείς 2 έως <6 ετών, 32 ασθενείς 6 έως <12 ετών, 7 ασθενείς 12 έως <17 ετών και 1 ασθενής 17 έως <18 ετών. Παρά το περιορισμένο μέγεθος δείγματος, το οποίο δεν επέτρεψε σημαντικές στατιστικές συγκρίσεις, παρατηρήθηκαν, κλινικά σημαντικές, αριθμητικές μειώσεις στην απαίτηση για παρεντερική υποστήριξη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Η τεδουγλουτίδη μελετήθηκε σε μια 12 εβδομάδων, ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη σε 42 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως και 14 ετών με ΣΒΕ που ήταν εξαρτημένοι από παρεντερική διατροφή. Στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αποτελεσματικότητας της τεδουγλουτίδης σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία. Τρεις (3) δόσεις τεδουγλουτίδης, 0,0125 mg/kg/ημέρα (n=8), 0,025 mg/kg/ημέρα (n=14) και 0,05 mg/kg/ημέρα (n=15) ερευνήθηκαν για διάστημα 12 εβδομάδων. Πέντε (5) ασθενείς εντάχθηκαν σε μια κοόρτη συνήθους θεραπείας.

Πλήρης απεξάρτηση

Τρεις ασθενείς (3/15, 20%) που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση τεδουγλουτίδης απεξαρτήθηκαν από

την παρεντερική διατροφή έως την Εβδομάδα 12. Μετά από μια περίοδο κάθαρσης διάρκειας 4 εβδομάδων, δύο από αυτούς τους ασθενείς ξεκίνησαν εκ νέου παρεντερική υποστήριξη.

Μείωση του όγκου παρεντερικής διατροφής

Η μέση μεταβολή του όγκου παρεντερικής διατροφής από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 12 στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), βάσει δεδομένων συνταγογράφησης από ιατρό ήταν $-2,57 (\pm 3,56)$ l/εβδομάδα, που αντιστοιχούσε σε μέση μείωση κατά $-39,11\% (\pm 40,79)$, σε σύγκριση με τη μέση μεταβολή του όγκου κατά $0,43 (\pm 0,75)$ l/εβδομάδα, που αντιστοιχούσε σε αύξηση κατά $7,38\% (\pm 12,76)$ στην κοόρτη συνήθους θεραπείας. Την Εβδομάδα 16 (4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας), μειώσεις του όγκου παρεντερικής διατροφής ήταν ακόμα εμφανείς, αλλά μικρότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 12, όταν οι ασθενείς λάμβαναν ακόμα τεδουγλουτίδη (μέση μείωση κατά $-31,80\% (\pm 39,26)$ σε σύγκριση με αύξηση κατά $3,92\% (\pm 16,62)$ στην ομάδα συνήθους θεραπείας).

Μείωση των θερμίδων παρεντερικής διατροφής

Την Εβδομάδα 12, υπήρξε μέση μεταβολή κατά $-35,11\% (\pm 53,04)$ από τα αρχικά επίπεδα στην κατανάλωση θερμίδων παρεντερικής διατροφής στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) βάσει δεδομένων συνταγογράφησης από ιατρό. Η αντίστοιχη μεταβολή στην κοόρτη συνήθους θεραπείας ήταν $4,31\% (\pm 5,36)$. Την Εβδομάδα 16, η κατανάλωση θερμίδων παρεντερικής διατροφής συνέχισε να μειώνεται, με εκατοστιαία μέση μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα $-39,15\% (\pm 39,08)$ σε σύγκριση με τη μέση μεταβολή $-0,87\% (\pm 9,25)$ για την κοόρτη συνήθους θεραπείας.

Αυξήσεις του όγκου και των θερμίδων εντερικής διατροφής

Βάσει δεδομένων συνταγογράφησης, η μέση εκατοστιαία μεταβολή του όγκου εντερικής διατροφής από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 12 στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) ήταν $25,82\% (\pm 41,59)$ σε σύγκριση με $53,65\% (\pm 57,01)$ στην κοόρτη συνήθους θεραπείας. Η αντίστοιχη αύξηση στις θερμίδες εντερικής διατροφής ήταν $58,80\% (\pm 64,20)$, σε σύγκριση με $57,02\% (\pm 55,25)$ στην κοόρτη συνήθους θεραπείας.

Μείωση του χρόνου έγχυσης

Η μέση μείωση από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 12 του αριθμού ημερών/εβδομάδα υπό παρεντερική διατροφή στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), βάσει δεδομένων συνταγογράφησης από ιατρό, ήταν $-1,36 (\pm 2,37)$ ημέρες/εβδομάδα που αντιστοιχούσε σε εκατοστιαία μείωση κατά $-24,49\% (\pm 42,46)$. Δεν υπήρξε μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα στην κοόρτη συνήθους θεραπείας. Τέσσερις ασθενείς (26,7%) που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση τεδουγλουτίδης πέτυχαν μια μείωση τριών ημερών στις ανάγκες παρεντερικής διατροφής.

Την Εβδομάδα 12, βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, οι ασθενείς εμφάνισαν μέση εκατοστιαία μείωση κατά $35,55\% (\pm 35,23)$ ωρών ανά ημέρα σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, που αντιστοιχούσε σε μείωση ωρών/ημέρα της χρήσης παρεντερικής διατροφής κατά $-4,18 (\pm 4,08)$, ενώ οι ασθενείς στην κοόρτη συνήθους θεραπείας εμφάνισαν ελάχιστη μεταβολή αυτής της παραμέτρου στο ίδιο χρονικό σημείο.

Μια επιπλέον τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 24 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε σε 59 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών, που ήταν εξαρτημένοι από παρεντερική υποστήριξη. Στόχος ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας/ανεκτικότητας της φαρμακοκινητικής και της αποτελεσματικότητας της τεδουγλουτίδης. Μελετήθηκαν δύο δόσεις τεδουγλουτίδης: $0,025 \text{ mg/kg/ημέρα}$ ($n=24$) και $0,05 \text{ mg/kg/ημέρα}$ ($n=26$). 9 ασθενείς εντάχθηκαν σε ένα σκέλος συνήθους θεραπείας (ΣΘ). Η τυχαίοποίηση στραματοποιήθηκε με βάση την ηλικία στις ομάδες δόσης. Τα παρακάτω αποτελέσματα αντιστοιχούν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) στη συνιστώμενη δόση των $0,05 \text{ mg/kg/ημέρα}$.

Πλήρης απεξάρτηση

Τρεις (3) παιδιατρικοί ασθενείς στην ομάδα $0,05 \text{ mg/kg}$ πέτυχαν το επιπλέον καταληκτικό σημείο της εντερικής αυτονομίας έως την εβδομάδα 24.

Μείωση του όγκου παρεντερικής διατροφής

Βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, 18 (69,2%) ασθενείς στην ομάδα 0,05 mg/kg/ημέρα πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μείωσης $\geq 20\%$ στον όγκο παρεντερικής διατροφής/ενδοφλέβιας έγχυσης στο τέλος της θεραπείας, σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Στο σκέλος ΣΘ, 1 (11,1%) ασθενής πέτυχε αυτό το καταληκτικό σημείο.

Η μέση μεταβολή στον όγκο παρεντερικής διατροφής από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 24, βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, ήταν $-23,30 (\pm 17,50)$ mL/kg/ημέρα, που αντιστοιχούσε σε $-41,57\% (\pm 28,90)$. Η μέση μεταβολή στο σκέλος ΣΘ ήταν $-6,03 (\pm 4,5)$ mL/kg/ημέρα (που αντιστοιχούσε σε $-10,21\% [\pm 13,59]$).

Μείωση του χρόνου έγχυσης

Την εβδομάδα 24 σημειώθηκε μείωση του χρόνου έγχυσης κατά $-3,03 (\pm 3,84)$ ώρες/ημέρα στο σκέλος 0,05 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούσε σε εκατοστιαία μεταβολή $-26,09\% (\pm 36,14)$. Η μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα στην κούρτη ΣΘ ήταν $-0,21 (\pm 0,69)$ ώρες/ημέρα ($-1,75\% [\pm 5,89]$).

Η μέση μείωση από τα αρχικά επίπεδα την Εβδομάδα 24 του αριθμού ημερών/εβδομάδα υπό παρεντερική διατροφή, βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, ήταν $-1,34 (\pm 2,24)$ ημέρες/εβδομάδα που αντιστοιχούσε σε εκατοστιαία μείωση $-21,33\% (\pm 34,09)$. Δεν σημειώθηκε μείωση στις ημέρες παρεντερικής διατροφής/ενδοφλέβιας έγχυσης ανά εβδομάδα στο σκέλος ΣΘ.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Revestive σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του ΣΒΕ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η τεδουγλουτίδη απορροφήθηκε ταχέως από τις θέσεις της υποδόριας ένεσης με τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα να παρουσιάζονται περίπου 3-5 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης σε όλα τα επίπεδα δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υποδορίως χορηγούμενης τεδουγλουτίδης είναι υψηλή (88%). Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της τεδουγλουτίδης μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση.

Κατανομή

Μετά από υποδόρια χορήγηση, η τεδουγλουτίδη έχει φαινομενικό όγκο κατανομής 26 λίτρα σε ασθενείς με ΣΒΕ.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της τεδουγλουτίδης δεν είναι πλήρως γνωστός. Αφού η τεδουγλουτίδη είναι ένα πεπτίδιο, είναι πιθανό να ακολουθεί τον κύριο μηχανισμό μεταβολισμού των πεπτιδίων.

Αποβολή

Η τεδουγλουτίδη έχει τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 2 ώρες. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της τεδουγλουτίδης στο πλάσμα ήταν περίπου 127 ml/hr/kg που ισοδυναμεί με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Η αποβολή μέσω των νεφρών επιβεβαιώθηκε σε μια μελέτη που ερευνούσε τη φαρμακοκινητική σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της τεδουγλουτίδης μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες χορηγήσεις.

Γραμμικότητα δόσης

Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της τεδουγλουτίδης είναι ανάλογα της δόσης σε εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις έως και 20 mg.

Φαρμακοκινητική στους υποπληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετά από υποδόρια χορήγηση, αποδείχθηκε παρόμοια C_{max} της τεδουγλουτίδης μεταξύ των ηλικιακών ομάδων με φαρμακοκινητική μοντελοποίηση πληθυσμού. Ωστόσο, χαμηλότερη έκθεση (AUC) και βραχύτερη ημίσεια ζωή παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών, σε σύγκριση με ενήλικες. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τεδουγλουτίδης σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό, όπως αξιολογήθηκε με την κάθαρση και τον όγκο κατανομής, ήταν διαφορετικό από αυτό των ενηλίκων μετά τη διόρθωση για τα σωματικά βάρη. Συγκεκριμένα, η κάθαρση μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας από 1 έτους έως την ενηλικίωση. Δεν διατίθενται δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD).

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο σε κλινικές μελέτες.

Ηλικιωμένοι

Σε μια μελέτη φάσης 1 δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί διαφορά στη φαρμακοκινητική της τεδουγλουτίδης μεταξύ υγιών ατόμων ηλικίας μικρότερης των 65 ετών έναντι ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών. Η εμπειρία σε άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη φάσης 1 ερευνήθηκε η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τεδουγλουτίδης μετά από υποδόρια χορήγηση 20 mg τεδουγλουτίδης. Η μέγιστη έκθεση και η συνολική έκταση της έκθεσης στην τεδουγλουτίδη μετά από εφάπαξ υποδόριες δόσεις των 20 mg ήταν χαμηλότερες (10-15%) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με εκείνες στους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη φάσης 1 ερευνήθηκε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τεδουγλουτίδης μετά από υποδόρια χορήγηση 10 mg τεδουγλουτίδης. Με προϊύσα νεφρική δυσλειτουργία έως και της νεφροπάθειας τελικού σταδίου συμπεριλαμβανομένης, οι πρωτεύουσες φαρμακοκινητικές παράμετροι της τεδουγλουτίδης αυξήθηκαν έως και έναν συντελεστή 2,6 (AUC_{inf}) και 2,1 (C_{max}) σε σύγκριση με αυτές σε υγιή άτομα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Υπερπλασία στη χοληδόχο κύστη, στους ηπατικούς χοληφόρους πόρους και στους παγκρεατικούς πόρους παρατηρήθηκε σε υποχρόνιες και χρόνιες τοξικολογικές μελέτες. Αυτές οι παρατηρήσεις ήταν δυναμικά σχετιζόμενες με την αναμενόμενη προτιθέμενη φαρμακολογία της τεδουγλουτίδης και ήταν αναστρέψιμες σε ποικίλο βαθμό εντός μιας περιόδου ανάρρωσης 8-13 εβδομάδων μετά από χρόνια χορήγηση.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Σε προκλινικές μελέτες, σοβαρές κοκκιωματώδεις φλεγμονές βρέθηκαν να σχετίζονται με τις θέσεις ένεσης.

Καρκινογένεση / μεταλλαξιογένεση

Η τεδουγλουτίδη ήταν αρνητική όταν δοκιμάστηκε σε τυποποιημένο σύνολο δοκιμασιών για γονοτοξικότητα.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, η θεραπεία συσχέτισε τα καλοήγη νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένων και των όγκων του επιθηλίου του χοληδόχου πόρου, σε αρσενικά που εκτέθηκαν σε επίπεδα τεδουγλουτίδης στο πλάσμα περίπου 32 και 155 φορές υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη ημερήσια δόση (επίπτωση 1 από 44 και 4 από 48, αντίστοιχα). Αδενώματα του βλεννογόνου της νήστιδας παρατηρήθηκαν σε 1 από 50 αρσενικά και σε 5 από 50 αρσενικά τα οποία εκτέθηκαν σε επίπεδα τεδουγλουτίδης στο πλάσμα περίπου 10 και 155 φορές υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη ημερήσια δόση. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αδενοκαρκίνωμα στη

νήστιδα σε έναν αρσενικό αρουραίο στον οποίο χορηγήθηκε η χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (περιθώριο έκθεσης στο πλάσμα ζώου/ανθρώπου, περίπου 10πλάσιο).

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη οι οποίες αξιολογούν την τεδουγλουτίδη έχουν διεξαχθεί σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις των 0, 2, 10 και 50 mg/kg/ημέρα υποδορίως. Η τεδουγλουτίδη δεν συσχετίστηκε με επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα, *in utero* ή με αναπτυξιακές παραμέτρους που μετρήθηκαν σε μελέτες για την έρευνα της γονιμότητας, της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης. Φαρμακοκινητικά δεδομένα έδειξαν ότι η έκθεση σε τεδουγλουτίδη εμβρύων κουνελιών και θηλαζόντων μικρών αρουραίων ήταν πολύ χαμηλή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

L-ιστιδίνη

Μαννιτόλη

Νάτριο φωσφορικό μονοϋδρικό

Δινάτριο φωσφορικό επταϋδρικό

Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Διαλύτης

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

4 χρόνια.

Ανασυσταθέν προϊόν

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα για 3 ώρες στους 25 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρήστης φέρει ευθύνη για τους χρόνους και τις συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός αν η ανασύσταση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις

Φιαλίδιο των 3 ml (υάλινο) με πώμα εισχώρησης από ελαστικό (βρωμοβουτύλιο) που περιέχει 5 mg τεδουγλουτίδης.

Διαλύτης

Προγεμισμένη σύριγγα (υάλινη) με έμβολα (βρωμοβουτυλίου) που περιέχει 0,5 ml διαλύτη.

Συσκευασίες του 1 φιαλιδίου κόνεως με 1 προγεμισμένη σύριγγα ή των 28 φιαλιδίων κόνεως με 28 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ο προσδιορισμός του αριθμού των φιαλιδίων που χρειάζονται για τη χορήγηση μίας δόσης πρέπει να βασίζεται στο βάρος του κάθε ασθενούς ατομικά και στη συνιστώμενη δόση των 0,05 mg/kg/ημέρα. Ο ιατρός πρέπει σε κάθε επίσκεψη να ζυγίζει τον ασθενή, να προσδιορίζει την ημερήσια δόση που πρέπει να χορηγείται έως την επόμενη επίσκεψη και να ενημερώνει κατάλληλα τον ασθενή.

Πίνακες με τους όγκους προς ένεση με βάση τη συνιστώμενη δόση σε σχέση με το σωματικό βάρος για αμφοτέρους τους ενήλικες και τους παιδιατρικούς ασθενείς παρατίθενται στην παράγραφο 4.2.

Η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να συναρμολογηθεί με μια βελόνα ανασύστασης.

Η κόνις στο φιαλίδιο πρέπει έπειτα να διαλυθεί με την προσθήκη όλου του διαλύτη από την προγεμισμένη σύριγγα.

Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανακινηθεί, αλλά μπορεί να κυλισθεί ανάμεσα στις παλάμες και να αναποδογυρίσει απαλά μία φορά. Όταν στο φιαλίδιο σχηματιστεί ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα, το διάλυμα πρέπει να αναρροφηθεί μέσα σε σύριγγα ένεσης του 1 ml (ή σε σύριγγα ένεσης του 0,5 ml ή μικρότερη για παιδιατρική χρήση) με διαγραμμίσεις του 0,02 ml ή μικρότερες (δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία).

Εάν χρειάζονται δύο φιαλίδια, η διαδικασία για το δεύτερο φιαλίδιο πρέπει να επαναληφθεί και το επιπλέον ενέσιμο διάλυμα πρέπει να αναρροφηθεί μέσα στη σύριγγα ένεσης που περιέχει το διάλυμα από το πρώτο φιαλίδιο. Όγκος που υπερβαίνει τη συνταγογραφηθείσα δόση σε ml πρέπει να εξωθείται και να απορρίπτεται.

Το διάλυμα πρέπει να ενεθεί υποδορίως σε καθαρή περιοχή στην κοιλιά ή, εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, στο μηρό (βλ. παράγραφο 4.2 Τρόπος χορήγησης) με χρήση μιας λεπτής βελόνας για υποδόρια ένεση.

Λεπτομερείς οδηγίες προετοιμασίας και ένεσης του Revestive δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι θολό ή περιέχει σωματίδια.

Για μία και μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Όλες οι βελόνες και οι σύριγγες πρέπει να απορρίπτονται σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Αυγούστου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουνίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Διεθνές Μητρώο Συνδρόμου Βραχέος Εντέρου</p> <p>Μη παρεμβατική μελέτη (NIS) για συλλογή επιπλέον δεδομένων ασφάλειας, προκειμένου να διευκρινιστεί περαιτέρω ο πιθανός και αναγνωρισμένος κίνδυνος, όπως περιγράφεται στο ΣΔΚ, με βάση το εγκεκριμένο από την CHMP πρωτόκολλο.</p> <p>Ενδιάμεσα δεδομένα από τη μη παρεμβατική μελέτη (NIS) πρέπει να παρέχονται κάθε δεύτερο έτος.</p> <p>Τελική έκθεση μελέτης</p>	<p>Τέσσερις ενδιάμεσες εκθέσεις θα πρέπει να υποβάλλονται εντός έξι μηνών μετά τις καταληκτικές ημερομηνίες καταγραφής δεδομένων (δηλαδή 4^ο τρίμηνο του 2016, 4^ο τρίμηνο του 2018, 4^ο τρίμηνο του 2020 και 4^ο τρίμηνο του 2022).</p> <p>3^ο τρίμηνο του 2031</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Revestive 1,25 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
τεδουγλουτίδη
Για παιδιά και εφήβους

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 1,25 mg τεδουγλουτίδης. Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,25 mg τεδουγλουτίδης σε 0,5 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 2,5 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις: L-ιστιδίνη, μαννιτόλη, νάτριο φωσφορικό μονοϋδρικό, δινάτριο φωσφορικό δινάτριο επταϋδρικό.
Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
28 φιαλίδια κόνεως που περιέχουν 1,25 mg τεδουγλουτίδης
28 προγεμισμένες σύριγγες που περιέχουν 0,5 ml διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/787/003 28 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Revestive 1,25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Revestive 5 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
τεδουγλουτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 5 mg τεδουγλουτίδης. Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg τεδουγλουτίδης σε 0,5 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 10 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις: L-Ιστιδίνη, μαννιτόλη, νάτριο φωσφορικό μονοϋδρικό, δινάτριο φωσφορικό δινάτριο
επταϋδρικό, νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH), υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH).
Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο κόνεως που περιέχει 5 mg τεδουγλουτίδης
1 προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 0,5 ml διαλύτη
28 φιαλίδια κόνεως που περιέχουν 5 mg τεδουγλουτίδης
28 προγεμισμένες σύριγγες που περιέχουν 0,5 ml διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.
Μην καταψύχετε.
Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/787/002 1 φιαλίδιο
EU/1/12/787/001 28 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Revestive 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Revestive 1,25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
τεδουγλουτίδη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,25 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Revestive 5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
τεδουγλουτίδη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΜΕ ΔΙΑΛΥΤΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Revestive

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για ανασύσταση

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Revestive 1,25 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Τεδουγλουτίδη
Για παιδιά και εφήβους

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια.
- Εάν το παιδί σας παρατηρήσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Revestive και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Revestive
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Revestive
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Revestive
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Revestive και ποια είναι η χρήση του

Το Revestive περιέχει τη δραστική ουσία τεδουγλουτίδη. Βελτιώνει την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και των υγρών από το γαστρεντερικό σωλήνα (έντερο) που έχει απομείνει στο παιδί σας. Το Revestive χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων (ηλικίας 1 έτους και άνω) με Σύνδρομο Βραχέος Εντέρου. Το Σύνδρομο Βραχέος Εντέρου είναι διαταραχή που προκύπτει από την ανικανότητα απορρόφησης θρεπτικών συστατικών και υγρών κατά μήκος του εντέρου. Συχνά προκαλείται από χειρουργική αφαίρεση όλου του λεπτού εντέρου ή μέρους αυτού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Revestive

Μην χρησιμοποιήσετε το Revestive:

- σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στην τεδουγλουτίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή σε ίχνη υπολειμμάτων τετρακυκλίνης.
- εάν το παιδί σας έχει καρκίνο ή υπάρχει υποψία ότι έχει καρκίνο.
- εάν το παιδί σας είχε καρκίνο στη γαστρεντερική οδό, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου στο ήπαρ, στη χοληδόχο κύστη ή στους χοληφόρους πόρους και στο πάγκρεας εντός των τελευταίων πέντε ετών.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας πριν τη χρήση του Revestive:

- Εάν το παιδί σας έχει σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία. Ο γιατρός θα το λάβει υπόψη αυτό όταν συνταγογραφεί αυτό το φάρμακο.
- Εάν το παιδί σας υποφέρει από ορισμένες καρδιαγγειακές παθήσεις (που επηρεάζουν την καρδιά ή/και τα αιμοφόρα αγγεία), όπως υψηλή πίεση αίματος (υπέρταση) ή έχει αδύναμη καρδιά (καρδιακή ανεπάρκεια). Τα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν ξαφνική αύξηση βάρους, πρήξιμο του προσώπου, πρησμένους αστραγάλους ή/και δυσκολία στην αναπνοή.
- Εάν το παιδί σας έχει άλλες σοβαρές παθήσεις που δεν είναι καλά ελεγχόμενες. Ο γιατρός θα το λάβει υπόψη αυτό όταν συνταγογραφεί αυτό το φάρμακο.
- Εάν το παιδί σας έχει μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο γιατρός ίσως χρειαστεί να δώσει στο παιδί σας χαμηλότερη δόση αυτού του φαρμάκου.

Κατά την έναρξη και κατά τη λήψη της θεραπείας με Revestive, ο γιατρός μπορεί να προσαρμόσει την ποσότητα των ενδοφλεβίων υγρών ή διατροφής που λαμβάνει το παιδί σας.

Ιατρικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Revestive

Πριν την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, το παιδί σας θα υποβληθεί σε μια εξέταση για να διαπιστωθεί εάν υπάρχει αίμα στα κόπρανά του. Το παιδί σας θα υποβληθεί επίσης σε κολonosκόπηση (μια διαδικασία για να δει ο γιατρός μέσα στο παχύ έντερο και στο ορθό του για τον έλεγχο παρουσίας πολυπόδων (μικρές αφύσικες μάζες ιστού) και την αφαίρεσή τους), εάν το παιδί σας έχει αίμα ανεξήγητης αιτιολογίας στις κενώσεις (κόπρανα) του. Εάν βρεθούν πολύποδες πριν από τη θεραπεία με Revestive, ο γιατρός θα αποφασίσει εάν το παιδί σας πρέπει να χρησιμοποιήσει αυτό το φάρμακο. Το Revestive δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν ανιχνευθεί καρκίνος κατά τη διάρκεια της κολonosκόπησης. Ο γιατρός θα πραγματοποιεί επιπλέον κολonosκοπήσεις εάν το παιδί σας συνεχίσει τη θεραπεία με Revestive. Ο γιατρός θα παρακολουθεί τα σωματικά υγρά και τους ηλεκτρολύτες του παιδιού σας, καθώς μια ανισορροπία μπορεί να προκαλέσει υπερφόρτωση με υγρά ή αφυδάτωση.

Ο γιατρός θα προσέξει ιδιαίτερα και θα παρακολουθήσει τη λειτουργία του λεπτού εντέρου του παιδιού σας και θα παρακολουθήσει για σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη, τους χοληφόρους πόρους και το πάγκρεας.

Παιδιά και έφηβοι

Παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Αυτό γιατί δεν υπάρχει εμπειρία με το Revestive σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Revestive

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο εάν το παιδί σας χρησιμοποιεί, έχει πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσει άλλα φάρμακα.

Το Revestive μπορεί να επηρεάσει το πώς απορροφώνται τα άλλα φάρμακα από το έντερο και συνεπώς το πόσο καλά λειτουργούν. Ο γιατρός ίσως πρέπει να αλλάξει τη δόση των άλλων φαρμάκων του παιδιού σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει, η χρήση του Revestive δεν συνιστάται.

Εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει, μπορεί να είναι έγκυος ή σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου πριν χρησιμοποιήσει αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση, ποδηλασία και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να κάνει το παιδί σας να νιώσει ζάλη. Εάν αυτό συμβεί στο παιδί σας, δεν θα πρέπει να οδηγήσει, να κάνει ποδήλατο ή να χειρισθεί μηχανήματα μέχρι να αισθανθεί καλύτερα.

Σημαντικές πληροφορίες για κάποια από τα συστατικά του Revestive

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Χρειάζεται προσοχή εάν το παιδί σας έχει υπερευαισθησία στην τετρακυκλίνη (βλ. παράγραφο «**Μην χρησιμοποιήσετε το Revestive**»).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Revestive

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας.

Δόση

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση για το παιδί σας είναι 0,05 mg ανά κιλό βάρους σώματος. Η δόση θα δίνεται σε χιλιοστόλιτρα (ml) διαλύματος.

Ο γιατρός θα επιλέξει ποια είναι η σωστή δόση για το παιδί σας ανάλογα με το σωματικό του βάρος. Ο γιατρός θα σας πει ποια είναι η δόση που θα κάνετε ένεση. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

Πώς να χρησιμοποιήσετε το Revestive

Η ένεση του Revestive γίνεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια) μία φορά την ημέρα. Μπορείτε εσείς ο ίδιος/α να κάνετε την ένεση ή μπορεί να κάνει την ένεση άλλο άτομο, για παράδειγμα, ο γιατρός του παιδιού σας, ο/η βοηθός του ή ο κατ' οίκον νοσοκόμος του παιδιού σας. Εάν κάνετε την ένεση του φαρμάκου ο/η ίδιος/α ή ο φροντιστής, πρέπει εσείς ή ο φροντιστής να λάβετε/λάβει επαρκή εκπαίδευση από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο. Θα βρείτε λεπτομερείς οδηγίες για ενέσεις στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών.

Κάθε φορά που το παιδί σας λαμβάνει μια δόση Revestive, συνιστάται ανεπιφύλακτα να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται αρχείο των χρησιμοποιηθέντων παρτίδων.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Revestive από την κανονική

Εάν κάνετε ένεση μεγαλύτερης δόσης Revestive από αυτήν που σας είπε ο γιατρός του παιδιού σας, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Revestive

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση αυτού του φαρμάκου (ή δεν μπορέσατε να κάνετε την ένεση στη συνήθη ώρα), κάντε την ένεση όσο το δυνατόν πιο σύντομα την ίδια ημέρα. Ποτέ μην κάνετε περισσότερες από μία ενέσεις την ίδια ημέρα. Μην κάνετε ένεση διπλής δόσης για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Revestive

Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για όσο διάστημα το συνταγογραφεί ο γιατρός του παιδιού σας για αυτό. Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό, αφού μια ξαφνική διακοπή μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στην ισορροπία των υγρών του παιδιού σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αναζητήστε άμεση ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Επικοινωνήστε με τον γιατρό εάν το παιδί σας παρουσιάσει κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή ή πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών ή πρήξιμο του προσώπου.
- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα). Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν το παιδί σας παρουσιάσει σοβαρό πόνο στο στομάχι και πυρετό.
- Απόφραξη του εντέρου (φράξιμο του εντέρου). Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν το παιδί σας παρουσιάσει σοβαρό πόνο στο στομάχι, εμετό και δυσκοιλιότητα.
- Μειωμένη ροή χολής από τη χοληδόχο κύστη ή/και φλεγμονή της χοληδόχου κύστης. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν το παιδί σας παρουσιάσει κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών, κνησμό, σκούρα ούρα και ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή πόνο στο άνω δεξιό τμήμα ή στο μέσο της περιοχής του στομαχιού.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Λιποθυμία. Εάν ο καρδιακός ρυθμός και η αναπνοή είναι φυσιολογικά και το παιδί σας συνέρχεται γρήγορα, ενημερώστε τον γιατρό. Σε άλλες περιπτώσεις, αναζητήστε βοήθεια το συντομότερο δυνατό.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (οποιαδήποτε λοίμωξη των παραρρίνιων κόλπων, του λαιμού, των αεραγωγών ή των πνευμόνων)
- Πονοκέφαλος
- Πόνος στο στομάχι, φούσκωμα στο στομάχι, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), πρήξιμο στομιάς (τεχνητού ανοίγματος για την απομάκρυνση των άχρηστων συστατικών), εμετός
- Ερυθρότητα, πόνος ή πρήξιμο στο σημείο της ένεσης

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Γρίπη ή συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης
- Μειωμένη όρεξη
- Πρήξιμο των χεριών ή/και των ποδιών
- Προβλήματα ύπνου, άγχος
- Βήχας, δυσκολία στην αναπνοή
- Πολύποδες (μικρές μη φυσιολογικές μάζες ιστού) στο παχύ έντερο του παιδιού σας
- Αέρια (μετεωρισμός)
- Στένωση ή απόφραξη του παγκρεατικού πόρου του παιδιού σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του παγκρέατος
- Φλεγμονή της χοληδόχου κύστης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Πολύποδες (μικρές μη φυσιολογικές μάζες ιστού) στο λεπτό έντερο του παιδιού σας

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- Κατακράτηση υγρών
- Πολύποδες (μικρές μη φυσιολογικές μάζες ιστού) στο στομάχι του παιδιού σας

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν το παιδί σας παρατηρήσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Revestive

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στο φιαλίδιο και στην προγεμισμένη σύριγγα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25 °C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος. Απορρίψτε όλες τις βελόνες και τις σύριγγες σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Revestive

- Η δραστική ουσία είναι η τεδουγλουτίδη. Ένα φιαλίδιο σκόνης περιέχει 1,25 mg τεδουγλουτίδης. Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,25 mg τεδουγλουτίδης σε 0,5 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 2,5 mg/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, μαννιτόλη, νάτριο φωσφορικό μονοϋδρικό, δινάτριο φωσφορικό επταϋδρικό.
- Ο διαλύτης περιέχει ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Revestive και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Revestive είναι σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (1,25 mg τεδουγλουτίδης σε φιαλίδιο, 0,5 ml διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα). Συσκευασία των 28 έκαστη.

Η σκόνη είναι λευκή και ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

Το Revestive παρέχεται σε μεγέθη συσκευασίας των 28 φιαλιδίων σκόνης με 28 προγεμισμένες σύριγγες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ιρλανδία
Τηλ: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

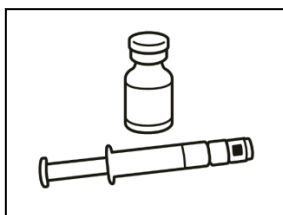
Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οδηγίες για την προετοιμασία και την ένεση του Revestive

Σημαντικές πληροφορίες:

- Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση του Revestive.
- Το Revestive προορίζεται για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).
- Μην κάνετε ένεση Revestive μέσα σε φλέβα (ενδοφλέβια) ή σε μυ (ενδομυϊκά).
- Να φυλάσσετε το Revestive σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Revestive μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στο φιαλίδιο και στην προγεμισμένη σύριγγα. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).
- Μην καταψύχετε.
- Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25 °C.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Revestive εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει σωματίδια.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.
- Απορρίψτε όλες τις βελόνες και τις σύριγγες σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.



Υλικά που παρέχονται στη συσκευασία:

- 28 φιαλίδια με 1,25 mg τεδουγλουτίδης ως σκόνη
- 28 προγεμισμένες σύριγγες με διαλύτη

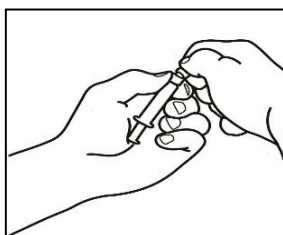
Υλικά που χρειάζονται αλλά δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία:

- Βελόνες ανασύστασης (μεγέθους 22G, μήκους 1½" (0,7 x 40 mm))
- Σύριγγες ένεσης του 0,5 ml ή του 1 ml (με διαγραμμίσεις του 0,02 ml ή μικρότερες). **Για παιδιά, μια σύριγγα ένεσης του 0,5 ml (ή μικρότερη) μπορεί να χρησιμοποιηθεί**
- Λεπτές βελόνες ένεσης για υποδόρια ένεση (π.χ. μεγέθους 26G, μήκους 5/8" (0,45 x 16 mm), ή μικρότερες βελόνες για παιδιά, ανάλογα με την περίπτωση)
- Μαντηλάκια με οινόπνευμα
- Μάκτρα αλκοόλης
- Ένα δοχείο ανθεκτικό σε τρυπήματα για ασφαλή απόρριψη των χρησιμοποιημένων συριγγών και βελονών.

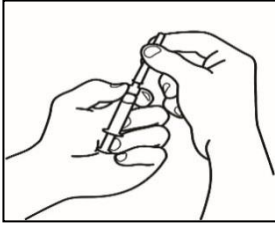
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Πριν ξεκινήσετε, βεβαιωθείτε ότι διαθέτετε καθαρή επιφάνεια εργασίας και ότι έχετε πλύνει τα χέρια σας, πριν συνεχίσετε.

1. Συναρμολογήστε την προγεμισμένη σύριγγα

Αφότου έχετε όλα τα υλικά έτοιμα, χρειάζεται να συναρμολογήσετε την προγεμισμένη σύριγγα. Η ακόλουθη διαδικασία δείχνει πώς να το κάνετε αυτό.



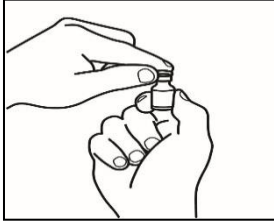
1.1 Πάρτε την προγεμισμένη σύριγγα με το διαλύτη και αφαιρέστε το επάνω μέρος από το λευκό πλαστικό καπάκι έτσι ώστε να είναι έτοιμη για να προσαρμοστεί σε αυτήν η βελόνα ανασύστασης.



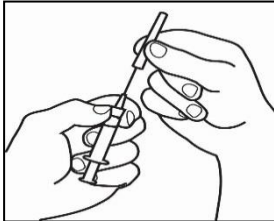
1.2 Προσαρμόστε τη βελόνα ανασύστασης (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) στη συναρμολογημένη προγεμισμένη σύριγγα βιδώνοντάς την με φορά όπως οι δείκτες του ρολογιού.

2. Διαλύστε τη σκόνη

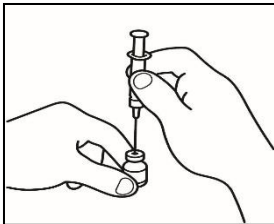
Τώρα είστε έτοιμοι να διαλύσετε τη σκόνη με το διαλύτη.



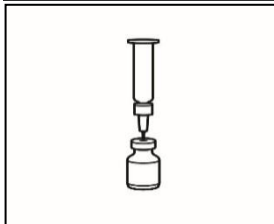
2.1 Αφαιρέστε το μπλε αποσπώμενο πώμα από το φιαλίδιο της σκόνης, σκουπίστε το επάνω μέρος με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα και αφήστε το να στεγνώσει. Μην αγγίζετε το επάνω μέρος του φιαλιδίου.



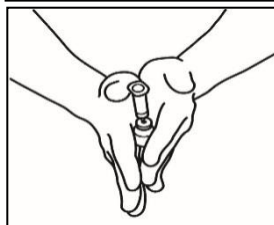
2.2 Αφαιρέστε το κάλυμμα από τη βελόνα ανασύστασης πάνω στη συναρμολογημένη προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη χωρίς να αγγίζετε τη μύτη της βελόνας.



2.3 Κρατώντας το φιαλίδιο της σκόνης, εισαγάγετε τη βελόνα ανασύστασης που είναι προσαρτημένη στη συναρμολογημένη προγεμισμένη σύριγγα στο κέντρο του ελαστικού πώματος εισχώρησης και σπρώξτε απαλά το έμβολο προς τα κάτω μέχρι το τέρμα για να κάνετε ένεση όλης της ποσότητας του διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο.

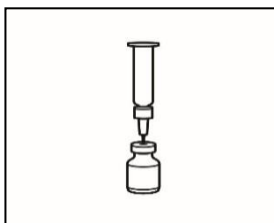


2.4 Αφήστε τη βελόνα ανασύστασης και την άδεια σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο. Αφήστε το φιαλίδιο ακίνητο για περίπου 30 δευτερόλεπτα.



2.5 Κυλίστε απαλά το φιαλίδιο ανάμεσα στις παλάμες σας για περίπου 15 δευτερόλεπτα. Κατόπιν αναποδογυρίστε απαλά το φιαλίδιο μία φορά με τη βελόνα ανασύστασης και την άδεια σύριγγα ακόμη μέσα στο φιαλίδιο.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Η ανακίνηση του φιαλιδίου μπορεί να παράγει αφρό, ο οποίος δυσκολεύει την έξοδο του διαλύματος από το φιαλίδιο.



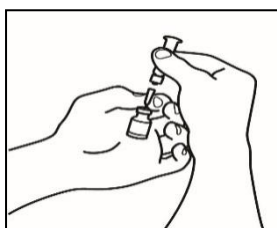
2.6 Αφήστε το φιαλίδιο ακίνητο για περίπου δύο λεπτά.

2.7 Παρατηρήστε το φιαλίδιο για τυχόν αδιάλυτη σκόνη. Εάν παραμένει σκόνη, επαναλάβετε τα βήματα 2.5 και 2.6. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Εάν υπάρχει ακόμα αδιάλυτη σκόνη, πετάξτε το φιαλίδιο και ξεκινήστε την προετοιμασία ξανά από την αρχή με ένα νέο φιαλίδιο.

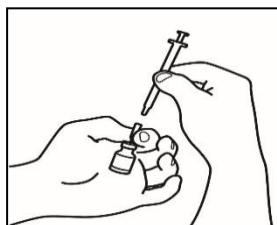
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Το τελικό διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές. Εάν το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει σωματιδιακό υλικό, μην κάνετε την ένεση με αυτό το διάλυμα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Αφού προετοιμαστεί, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C και ο μέγιστος χρόνος φύλαξης είναι είκοσι τέσσερις ώρες.

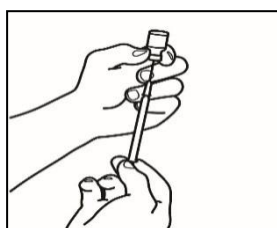
3. Προετοιμάστε τη σύριγγα ένεσης



3.1 Αφαιρέστε τη σύριγγα ανασύστασης από τη βελόνα ανασύστασης η οποία εξακολουθεί να βρίσκεται στο φιαλίδιο και απορρίψτε τη σύριγγα ανασύστασης.

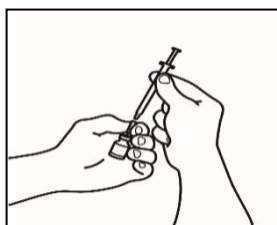


3.2 Πάρτε τη σύριγγα ένεσης και προσαρτήστε την στη βελόνα ανασύστασης η οποία εξακολουθεί να βρίσκεται στο φιαλίδιο.

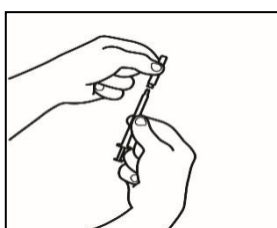


3.3 Γυρίστε το φιαλίδιο ανάποδα, σύρετε τη μύτη της βελόνας ανασύστασης κοντά στο πόμα και αφήστε το φάρμακο να γεμίσει τη σύριγγα τραβώντας απαλά πίσω το έμβολο.

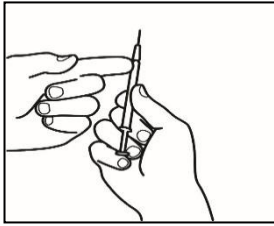
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Εάν ο γιατρός του παιδιού σας σας έχει πει ότι χρειάζεστε δύο φιαλίδια, προετοιμάστε μια δεύτερη προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη και ένα δεύτερο φιαλίδιο με σκόνη, όπως φαίνεται στα κύρια βήματα 1 και 2. Αναρροφήστε το διάλυμα από το δεύτερο φιαλίδιο μέσα στην ίδια σύριγγα ένεσης επαναλαμβάνοντας το βήμα 3.



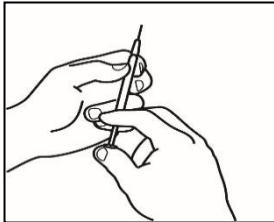
3.4 Αφαιρέστε τη σύριγγα ένεσης από τη βελόνα ανασύστασης αφήνοντας τη βελόνα στο φιαλίδιο. Απορρίψτε το φιαλίδιο και τη βελόνα ανασύστασης μαζί σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.



3.5 Πάρτε τη βελόνα ένεσης, αλλά μην αφαιρέσετε το πλαστικό καπάκι της βελόνας. Προσαρτήστε τη βελόνα στη σύριγγα ένεσης που περιέχει το φάρμακο.

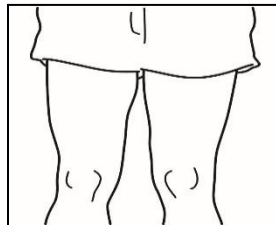
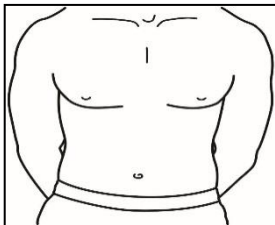


3.6 Ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα μέχρι να φτάσουν στο πάνω μέρος. Έπειτα πιέστε ελαφρά το έμβολο για να βγει ο αέρας.



3.7 Η δόση του παιδιού σας σε ml έχει υπολογιστεί από τον γιατρό. Εξωθήστε τον επιπλέον όγκο από τη σύριγγα με το καπάκι να είναι στη θέση του μέχρι να φτάσετε στη δόση σας.

4. Κάντε ένεση το διάλυμα

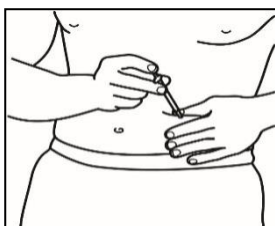


4.1 Βρείτε μια περιοχή στην κοιλιά του παιδιού σας ή, εάν το παιδί σας νιώθει πόνο ή σκλήρυνση του ιστού στην κοιλιά του, στο μηρό του παιδιού σας όπου σας είναι εύκολο να κάνετε την ένεση (βλ. διάγραμμα).

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Μην χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή κάθε μέρα για κάθε ένεση – να εναλλάσσετε θέσεις (να χρησιμοποιείτε την επάνω, την κάτω και την αριστερή και δεξιά πλευρά της κοιλιάς του παιδιού σας) για να αποφύγετε τη δυσφορία. Αποφύγετε περιοχές που έχουν φλεγμονή, είναι πρησμένες, έχουν ουλές ή καλύπτονται από ελιές ή εκ γενετής σημάδια ή άλλη βλάβη.



4.2 Καθαρίστε την επιλεγμένη θέση ένεσης στο δέρμα του παιδιού σας με ένα μάκτρο αλκοόλης, κάνοντας κυκλική κίνηση, με φορά προς τα έξω. Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει στον αέρα.



4.3 Αφαιρέστε το πλαστικό καπάκι από τη βελόνα της έτοιμης σύριγγας ένεσης. Πιάστε απαλά το καθαρό δέρμα στη θέση ένεσης με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Λυγίστε τον καρπό σας προς τα πίσω και βάλτε γρήγορα τη βελόνα υπό γωνία 45 μοιρών.

4.4 Τραβήξτε ελάχιστα πίσω το έμβολο. Εάν δείτε αίμα στη σύριγγα, απομακρύνετε τη βελόνα και αντικαταστήστε τη βελόνα στη σύριγγα ένεσης με καθαρή βελόνα του ίδιου μεγέθους. Μπορείτε ακόμα να χρησιμοποιήσετε το φάρμακο που είναι ήδη στη σύριγγα. Προσπαθήστε να κάνετε ένεση σε κάποια άλλη θέση της καθαρισμένης επιφάνειας του δέρματος.

4.5 Κάνετε ένεση του φαρμάκου αργά, πιέζοντας σταθερά το έμβολο μέχρι να γίνει ένεση όλης της ποσότητας του φαρμάκου και η σύριγγα να είναι άδεια.

4.6 Τραβήξτε τη βελόνα έξω από το δέρμα και απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα μαζί σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Μπορεί να εμφανιστεί μικρή αιμορραγία. Εάν κρίνετε απαραίτητο, πιέστε ελαφρά τη θέση ένεσης με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα ή με μια γάζα 2x2 μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία.

4.7 Πετάξτε όλες τις βελόνες και τις σύριγγες σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή σε δοχείο με σκληρά τοιχώματα (για παράδειγμα, ένα μπουκάλι απορρυπαντικού με καπάκι). Το δοχείο αυτό πρέπει να είναι ανθεκτικό στα τρυπήματα (πάνω και στα πλάγια). Εάν χρειάζεστε ένα ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό του παιδιού σας.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Revestive 5 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Τεδουγλουτίδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Revestive και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Revestive
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Revestive
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Revestive
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Revestive και ποια είναι η χρήση του

Το Revestive περιέχει τη δραστική ουσία τεδουγλουτίδη. Βελτιώνει την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και των υγρών από το γαστρεντερικό σωλήνα (έντερο) που σας έχει απομείνει.

Το Revestive χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων, παιδιών και εφήβων (ηλικίας 1 έτους και άνω) με Σύνδρομο Βραχέος Εντέρου. Το Σύνδρομο Βραχέος Εντέρου είναι διαταραχή που προκύπτει από την ανικανότητα απορρόφησης θρεπτικών συστατικών και υγρών κατά μήκος του εντέρου. Συχνά προκαλείται από χειρουργική αφαίρεση όλου του λεπτού εντέρου ή μέρους αυτού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Revestive

Μην χρησιμοποιήσετε το Revestive:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τεδουγλουτίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή σε ίχνη υπολειμμάτων τετρακυκλίνης.
- εάν έχετε καρκίνο ή υπάρχει υποψία ότι έχετε καρκίνο.
- εάν είχατε καρκίνο στη γαστρεντερική οδό, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου στο ήπαρ, στη χοληδόχο κύστη ή στους χοληφόρους πόρους και στο πάγκρεας εντός των τελευταίων πέντε ετών.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Revestive:

- Εάν έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία. Ο γιατρός σας θα το λάβει υπόψη αυτό όταν συνταγογραφεί αυτό το φάρμακο.
- Εάν υποφέρετε από ορισμένες καρδιαγγειακές παθήσεις (που επηρεάζουν την καρδιά ή/και τα αιμοφόρα αγγεία), όπως υψηλή πίεση αίματος (υπέρταση) ή έχετε αδύναμη καρδιά (καρδιακή ανεπάρκεια). Τα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν ξαφνική αύξηση βάρους, πρήξιμο του προσώπου, πρησμένους αστραγάλους ή/και δυσκολία στην αναπνοή.
- Εάν έχετε άλλες σοβαρές παθήσεις που δεν είναι καλά ελεγχόμενες. Ο γιατρός σας θα το λάβει υπόψη αυτό όταν συνταγογραφεί αυτό το φάρμακο.
- Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να σας δώσει χαμηλότερη δόση αυτού του φαρμάκου.

Κατά την έναρξη και ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Revestive, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει την ποσότητα των ενδοφλεβίων υγρών ή διατροφής που λαμβάνετε.

Ιατρικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Revestive

Πριν αρχίσετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα χρειαστεί να εκτελέσει μια κολonosκόπηση (μια διαδικασία για να δει μέσα στο παχύ έντερο και στο ορθό σας) για να ελέγξει για παρουσία πολυπόδων (μικρές αφύσικες μάζες ιστού) και να τους αφαιρέσει. Συνιστάται να εκτελεί ο γιατρός σας αυτές τις εξετάσεις μία φορά το χρόνο κατά τα πρώτα 2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν τουλάχιστον ανά διαστήματα πέντε ετών. Εάν βρεθούν πολύποδες είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Revestive, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο. Το Revestive δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν ανιχνευθεί καρκίνος κατά τη διάρκεια της κολonosκόπησης. Ο γιατρός θα παρακολουθεί τα σωματικά υγρά και τους ηλεκτρολύτες σας, καθώς μια ανισορροπία μπορεί να προκαλέσει υπερφόρτωση με υγρά ή αφυδάτωση.

Ο γιατρός σας θα προσέξει ιδιαίτερα τη λειτουργία του λεπτού εντέρου σας και θα παρακολουθήσει για σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη, τους χοληφόρους πόρους και το πάγκρεάς σας.

Παιδιά και έφηβοι

Ιατρικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Revestive

Πριν αρχίσετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, θα χρειαστεί να υποβληθείτε σε μια εξέταση για να διαπιστωθεί εάν υπάρχει αίμα στα κόπρανά σας. Θα υποβληθείτε επίσης σε κολonosκόπηση (μια διαδικασία για να δει ο γιατρός μέσα στο παχύ έντερο και στο ορθό σας για τον έλεγχο παρουσίας πολυπόδων (μικρές αφύσικες μάζες ιστού) και την αφαίρεσή τους), εάν έχετε αίμα ανεξήγητης αιτιολογίας στις κενώσεις (κόπρανα) σας. Εάν βρεθούν πολύποδες πριν από τη θεραπεία σας με Revestive, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Το Revestive δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν ανιχνευθεί καρκίνος κατά τη διάρκεια της κολonosκόπησης. Ο γιατρός θα πραγματοποιεί επιπλέον κολonosκοπήσεις εάν συνεχίσετε τη θεραπεία με Revestive. Ο γιατρός θα παρακολουθεί τα σωματικά υγρά και τους ηλεκτρολύτες του παιδιού σας, καθώς μια ανισορροπία μπορεί να προκαλέσει υπερφόρτωση με υγρά ή αφυδάτωση.

Παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Αυτό γιατί δεν υπάρχει εμπειρία με το Revestive σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Revestive

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Το Revestive μπορεί να επηρεάσει το πώς απορροφώνται τα άλλα φάρμακα από το έντερο και συνεπώς το πόσο καλά λειτουργούν. Ο γιατρός σας ίσως πρέπει να αλλάξει τη δόση των άλλων φαρμάκων σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, η χρήση του Revestive δεν συνιστάται.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη. Εάν σας συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε ή χειρισθείτε μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

Σημαντικές πληροφορίες για κάποια από τα συστατικά του Revestive

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Χρειάζεται προσοχή εάν έχετε υπερευαισθησία στην τετρακυκλίνη (βλ. παράγραφο «**Μην χρησιμοποιήσετε το Revestive**»).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Revestive

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Δόση

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 0,05 mg ανά κιλό βάρους σώματος. Η δόση θα δίνεται σε χιλιοστόλιτρα (ml) διαλύματος.

Ο γιατρός σας θα επιλέξει ποια είναι η σωστή για εσάς δόση ανάλογα με το σωματικό σας βάρος. Ο γιατρός σας θα σας πει ποια είναι η δόση που θα κάνετε ένεση. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Revestive μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 1 έτους και άνω). Να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Πώς να χρησιμοποιήσετε το Revestive

Η ένεση του Revestive γίνεται κάτω από το δέρμα (υποδόρια) μία φορά την ημέρα. Μπορείτε εσείς ο ίδιος/α να κάνετε την ένεση στον εαυτό σας ή μπορεί να σας κάνει την ένεση άλλο άτομο, για παράδειγμα, ο γιατρός σας, ο/η βοηθός του ή ο κατ' οίκον νοσοκόμος σας. Εάν κάνετε την ένεση του φαρμάκου ο/η ίδιος/α ή ο φροντιστής σας, πρέπει εσείς ή ο φροντιστής σας να λάβετε/λάβει επαρκή εκπαίδευση από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Θα βρείτε λεπτομερείς οδηγίες για ενέσεις στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών.

Κάθε φορά που εσείς ή το παιδί σας λαμβάνετε μια δόση Revestive, συνιστάται ανεπιφύλακτα να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται αρχείο των χρησιμοποιηθέντων παρτίδων.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Revestive από την κανονική

Εάν κάνετε ένεση μεγαλύτερης δόσης Revestive από αυτήν που σας είπε ο γιατρός σας, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Revestive

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση αυτού του φαρμάκου (ή δεν μπορέσατε να κάνετε την ένεση στη συνήθη ώρα σας), κάντε την ένεση όσο το δυνατόν πιο σύντομα την ίδια ημέρα. Ποτέ μην κάνετε περισσότερες από μία ενέσεις την ίδια ημέρα. Μην κάνετε ένεση διπλής δόσης για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Revestive

Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας, αφού μια ξαφνική διακοπή μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στην ισορροπία των υγρών σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αναζητήστε άμεση ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή ή πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών ή πρήξιμο του προσώπου.
- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν παρουσιαστεί σοβαρός πόνος στο στομάχι και πυρετός.
- Απόφραξη του εντέρου (φράξιμο του εντέρου). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν παρουσιαστεί σοβαρός πόνος στο στομάχι, εμετός και δυσκοιλιότητα.
- Μειωμένη ροή χολής από τη χοληδόχο κύστη ή/και φλεγμονή της χοληδόχου κύστης. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών εάν παρουσιαστεί κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών, κνησμός, σκούρα ούρα και ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή πόνος στο άνω δεξιό τμήμα ή στο μέσο της περιοχής του στομαχιού.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Λιποθυμία. Εάν ο καρδιακός ρυθμός και η αναπνοή είναι φυσιολογικά και συνέρχεστε γρήγορα, ενημερώστε τον γιατρό σας. Σε άλλες περιπτώσεις, αναζητήστε βοήθεια το συντομότερο δυνατό.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (οποιαδήποτε λοίμωξη των παραρρινίων κόλπων, του λαιμού, των αεραγωγών ή των πνευμόνων)
- Πονοκέφαλος
- Πόνος στο στομάχι, φούσκωμα στο στομάχι, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), πρήξιμο στομίας (τεχνητού ανοίγματος για την απομάκρυνση των άχρηστων συστατικών), εμετός
- Ερυθρότητα, πόνος ή πρήξιμο στο σημείο της ένεσης

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Γρίπη ή συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης
- Μειωμένη όρεξη
- Πρήξιμο των χεριών ή/και των ποδιών
- Προβλήματα ύπνου, άγχος
- Βήχας, δυσκολία στην αναπνοή
- Πολύποδες (μικρές μη φυσιολογικές μάζες ιστού) στο παχύ σας έντερο
- Αέρια (μετεωρισμός)
- Στένωση ή απόφραξη του παγκρεατικού σας πόρου, η οποία μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του παγκρέατος
- Φλεγμονή της χοληδόχου κύστης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Πολύποδες (μικρές μη φυσιολογικές μάζες ιστού) στο λεπτό σας έντερο

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- Κατακράτηση υγρών
- Πολύποδες (μικρές μη φυσιολογικές μάζες ιστού) στο στομάχι σας

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Revestive

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στο φιαλίδιο και στην προγεμισμένη σύριγγα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Μην καταψύχετε.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3 ώρες στους 25 °C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα

βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος. Απορρίψτε όλες τις βελόνες και τις σύριγγες σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Revestive

- Η δραστική ουσία είναι η τεδουγλουτίδη. Ένα φιαλίδιο σκόνης περιέχει 5 mg τεδουγλουτίδης. Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg τεδουγλουτίδης σε 0,5 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 10 mg/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, μαννιτόλη, νάτριο φωσφορικό μονοϋδρικό, δινάτριο φωσφορικό επταϋδρικό, νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH), υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH).
- Ο διαλύτης περιέχει ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Revestive και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Revestive είναι σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (5 mg τεδουγλουτίδης σε φιαλίδιο, 0,5 ml διαλύτη σε προγεμισμένη σύριγγα).

Η σκόνη είναι λευκή και ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

Το Revestive παρέχεται σε μεγέθη συσκευασίας του 1 φιαλιδίου σκόνης με 1 προγεμισμένη σύριγγα ή των 28 φιαλιδίων σκόνης με 28 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ιρλανδία
Τηλ: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

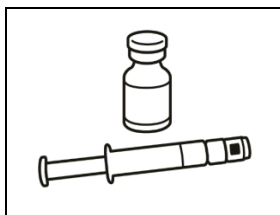
Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οδηγίες για την προετοιμασία και την ένεση του Revestive

Σημαντικές πληροφορίες:

- Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση του Revestive.
- Το Revestive προορίζεται για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).
- Μην κάνετε ένεση Revestive μέσα σε φλέβα (ενδοφλέβια) ή σε μυ (ενδομυϊκά).
- Να φυλάσσετε το Revestive σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Revestive μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στο φιαλίδιο και στην προγεμισμένη σύριγγα. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.
- Μην καταψύχετε.
- Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3 ώρες στους 25 °C.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Revestive εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει σωματίδια.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.
- Απορρίψτε όλες τις βελόνες και τις σύριγγες σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.



Υλικά που παρέχονται στη συσκευασία:

- 1 ή 28 φιαλίδια με 5 mg τεδουγλουτίδης ως σκόνη
- 1 ή 28 προγεμισμένες σύριγγες με διαλύτη

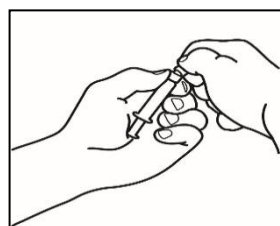
Υλικά που χρειάζονται αλλά δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία:

- Βελόνες ανασύστασης (μεγέθους 22G, μήκους 1½" (0,7 x 40 mm))
- Σύριγγες ένεσης του 0,5 ml ή του 1 ml (με διαγραμμίσεις του 0,02 ml ή μικρότερες). **Για παιδιά, μια σύριγγα ένεσης του 0,5 ml (ή μικρότερη) μπορεί να χρησιμοποιηθεί**
- Λεπτές βελόνες ένεσης για υποδόρια ένεση (π.χ. μεγέθους 26G, μήκους 5/8" (0,45 x 16 mm), ή μικρότερες βελόνες για παιδιά, ανάλογα με την περίπτωση)
- Μαντηλάκια με οινόπνευμα
- Μάκτρα αλκοόλης
- Ένα δοχείο ανθεκτικό σε τρυπήματα για ασφαλή απόρριψη των χρησιμοποιημένων συριγγών και βελονών.

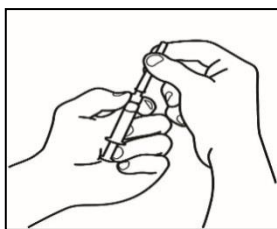
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Πριν ξεκινήσετε, βεβαιωθείτε ότι διαθέτετε καθαρή επιφάνεια εργασίας και ότι έχετε πλύνει τα χέρια σας, πριν συνεχίσετε.

1. Συναρμολογήστε την προγεμισμένη σύριγγα

Αφότου έχετε όλα τα υλικά έτοιμα, χρειάζεται να συναρμολογήσετε την προγεμισμένη σύριγγα. Η ακόλουθη διαδικασία δείχνει πώς να το κάνετε αυτό.



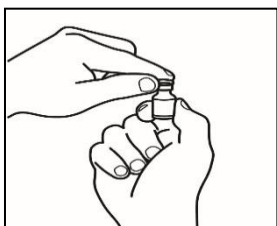
1.1 Πάρτε την προγεμισμένη σύριγγα με το διαλύτη και αφαιρέστε το επάνω μέρος από το λευκό πλαστικό καπάκι της προγεμισμένης σύριγγας έτσι ώστε να είναι έτοιμη για να προσαρμοστεί σε αυτήν η βελόνα ανασύστασης.



1.2 Προσαρμόστε τη βελόνα ανασύστασης (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) στη συναρμολογημένη προγεμισμένη σύριγγα βιδώνοντάς την με φορά όπως οι δείκτες του ρολογιού.

2. Διαλύστε τη σκόνη

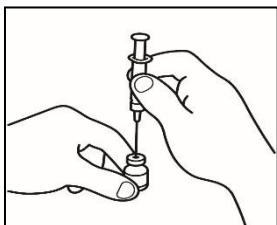
Τώρα είστε έτοιμοι να διαλύσετε τη σκόνη με το διαλύτη.



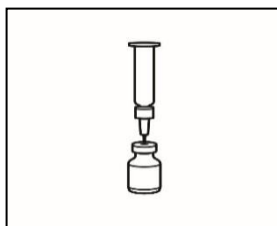
2.1 Αφαιρέστε το πράσινο αποσπώμενο πώμα από το φιαλίδιο της σκόνης, σκουπίστε το επάνω μέρος με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα και αφήστε το να στεγνώσει. Μην αγγίζετε το επάνω μέρος του φιαλιδίου.



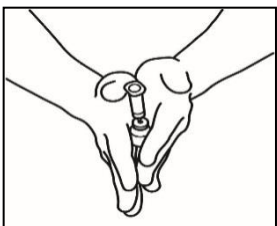
2.2 Αφαιρέστε το κάλυμμα από τη βελόνα ανασύστασης πάνω στη συναρμολογημένη προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη χωρίς να αγγίζετε τη μύτη της βελόνας.



2.3 Κρατώντας το φιαλίδιο της σκόνης, εισαγάγετε τη βελόνα ανασύστασης που είναι προσαρτημένη στη συναρμολογημένη προγεμισμένη σύριγγα στο κέντρο του ελαστικού πώματος εισχώρησης και σπρώξτε απαλά το έμβολο προς τα κάτω μέχρι το τέρμα για να κάνετε ένεση όλης της ποσότητας του διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο.

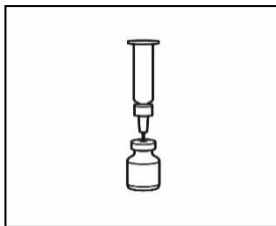


2.4 Αφήστε τη βελόνα ανασύστασης και την άδεια σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο. Αφήστε το φιαλίδιο ακίνητο για περίπου 30 δευτερόλεπτα.



2.5 Κυλίστε απαλά το φιαλίδιο ανάμεσα στις παλάμες σας για περίπου 15 δευτερόλεπτα. Κατόπιν αναποδογυρίστε απαλά το φιαλίδιο μία φορά με τη βελόνα ανασύστασης και την άδεια σύριγγα ακόμη μέσα στο φιαλίδιο.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Η ανακίνηση του φιαλιδίου μπορεί να παράγει αφρό, ο οποίος δυσκολεύει την έξοδο του διαλύματος από το φιαλίδιο.



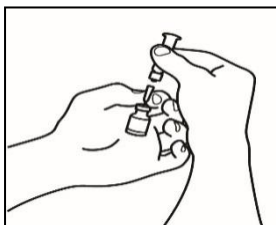
2.6 Αφήστε το φιαλίδιο ακίνητο για περίπου δύο λεπτά.

2.7 Παρατηρήστε το φιαλίδιο για τυχόν αδιάλυτη σκόνη. Εάν παραμένει σκόνη, επαναλάβετε τα βήματα 2.5 και 2.6. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Εάν υπάρχει ακόμα αδιάλυτη σκόνη, πετάξτε το φιαλίδιο και ξεκινήστε την προετοιμασία ξανά από την αρχή με ένα νέο φιαλίδιο.

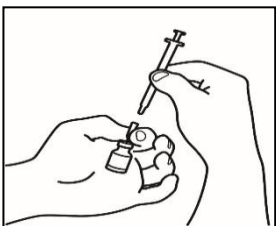
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Το τελικό διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές. Εάν το διάλυμα είναι θολό ή περιέχει σωματιδιακό υλικό, μην κάνετε την ένεση με αυτό το διάλυμα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Αφού προετοιμαστεί, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C και ο μέγιστος χρόνος φύλαξης είναι τρεις ώρες.

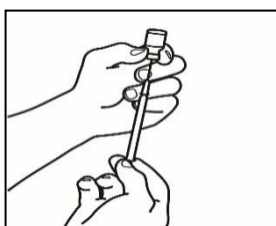
3. Προετοιμάστε τη σύριγγα ένεσης



3.1 Αφαιρέστε τη σύριγγα ανασύστασης από τη βελόνα ανασύστασης η οποία εξακολουθεί να βρίσκεται στο φιαλίδιο και απορρίψτε τη σύριγγα ανασύστασης.

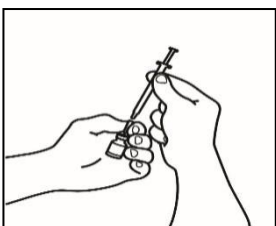


3.2 Πάρτε τη σύριγγα ένεσης και προσαρτήστε την στη βελόνα ανασύστασης η οποία εξακολουθεί να βρίσκεται στο φιαλίδιο.

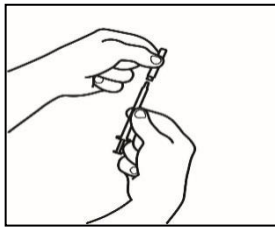


3.3 Γυρίστε το φιαλίδιο ανάποδα, σύρετε τη μύτη της βελόνας ανασύστασης κοντά στο πόμα και αφήστε το φάρμακο να γεμίσει τη σύριγγα τραβώντας απαλά πίσω το έμβολο.

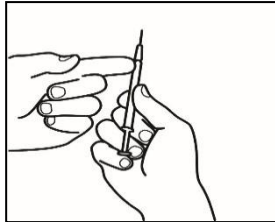
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι χρειάζεστε δύο φιαλίδια, προετοιμάστε μια δεύτερη προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη και ένα δεύτερο φιαλίδιο με σκόνη, όπως φαίνεται στα κύρια βήματα 1 και 2. Αναρροφήστε το διάλυμα από το δεύτερο φιαλίδιο μέσα στην ίδια σύριγγα ένεσης επαναλαμβάνοντας το βήμα 3.



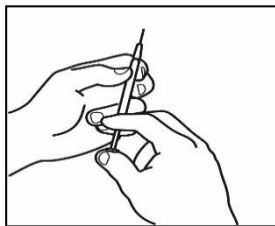
3.4 Αφαιρέστε τη σύριγγα ένεσης από τη βελόνα ανασύστασης αφήνοντας τη βελόνα στο φιαλίδιο. Απορρίψτε το φιαλίδιο και τη βελόνα ανασύστασης μαζί σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.



3.5 Πάρτε τη βελόνα ένεσης, αλλά μην αφαιρέσετε το πλαστικό καπάκι της βελόνας. Προσαρτήστε τη βελόνα στη σύριγγα ένεσης που περιέχει το φάρμακο.

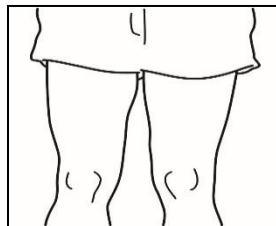
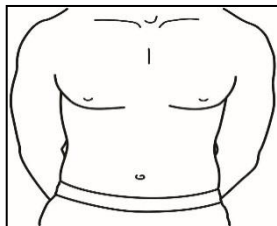


3.6 Ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα μέχρι να φτάσουν στο πάνω μέρος. Έπειτα πιέστε ελαφρά το έμβολο για να βγει ο αέρας.



3.7 Η δόση σας σε ml έχει υπολογιστεί από τον γιατρό σας. Εξωθήστε τον επιπλέον όγκο από τη σύριγγα με το καπάκι να είναι στη θέση του μέχρι να φτάσετε στη δόση σας.

4. Κάντε ένεση το διάλυμα

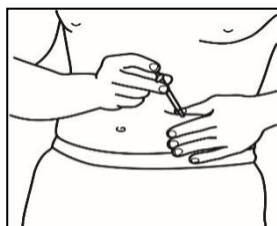


4.1 Βρείτε μια περιοχή στην κοιλιά ή, εάν νιώθετε πόνο ή σκλήρυνση του ιστού στην κοιλιά σας, στο μηρό σας όπου σας είναι εύκολο να κάνετε την ένεση (βλ. διάγραμμα).

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Μην χρησιμοποιείτε την ίδια περιοχή κάθε μέρα για κάθε ένεση – να εναλλάσσετε θέσεις (να χρησιμοποιείτε την επάνω, την κάτω και την αριστερή και δεξιά πλευρά της κοιλιάς σας) για να αποφύγετε τη δυσφορία. Αποφύγετε περιοχές που έχουν φλεγμονή, είναι πρησμένες, έχουν ουλές ή καλύπτονται από ελιές ή εκ γενετής σημάδια ή άλλη βλάβη.



4.2 Καθαρίστε την επιλεγμένη θέση ένεσης στο δέρμα σας με ένα μακτρο αλκοόλης, κάνοντας κυκλική κίνηση, με φορά προς τα έξω. Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει στον αέρα.



4.3 Αφαιρέστε το πλαστικό καπάκι από τη βελόνα της έτοιμης σύριγγας ένεσης. Πιάστε απαλά το καθαρό δέρμα στη θέση ένεσης με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Λυγίστε τον καρπό σας προς τα πίσω και βάλτε γρήγορα τη βελόνα υπό γωνία 45 μοιρών.

4.4 Τραβήξτε ελάχιστα πίσω το έμβολο. Εάν δείτε αίμα στη σύριγγα, απομακρύνετε τη βελόνα και αντικαταστήστε τη βελόνα στη σύριγγα ένεσης με καθαρή βελόνα του ίδιου μεγέθους. Μπορείτε

ακόμα να χρησιμοποιήσετε το φάρμακο που είναι ήδη στη σύριγγα. Προσπαθήστε να κάνετε ένεση σε κάποια άλλη θέση της καθαρισμένης επιφάνειας του δέρματος.

4.5 Κάνετε ένεση του φαρμάκου αργά, πιέζοντας σταθερά το έμβολο μέχρι να γίνει ένεση όλης της ποσότητας του φαρμάκου και η σύριγγα να είναι άδεια.

4.6 Τραβήξτε τη βελόνα έξω από το δέρμα και απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα μαζί σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Μπορεί να εμφανιστεί μικρή αιμορραγία. Εάν κρίνεται απαραίτητο, πιέστε ελαφρά τη θέση ένεσης με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα ή με μια γάζα 2x2 μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία.

4.7 Πετάξτε όλες τις βελόνες και τις σύριγγες σε ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή σε δοχείο με σκληρά τοιχώματα (για παράδειγμα, ένα μπουκάλι απορρυπαντικού με καπάκι). Το δοχείο αυτό πρέπει να είναι ανθεκτικό στα τρυπήματα (πάνω και στα πλάγια). Εάν χρειάζεστε ένα ειδικό δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την τεδουγλουτίδη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα αναφορικά με νεφρικές διαταραχές από το μητρώο TED-R13-002, τη βιβλιογραφία, μετεγκριτικές και κλινικές μελέτες, οι χρόνιες νεφρικές διαταραχές είναι υποκείμενη επιπλοκή σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου (ΣΒΕ), οι οποίοι λαμβάνουν παρεντερική διατροφή. Αν και δεν σχετίζεται άμεσα με τη θεραπεία με τεδουγλουτίδη, και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ), που είναι σοβαρή πάθηση, εκδηλώνεται συχνά σε μετεγκριτικό περιβάλλον. Η ΟΝΑ φαίνεται να οφείλεται σε αφυδάτωση και σε άλλους μεταβολικούς παράγοντες στρες, όπως λοίμωξη, απόφραξη του εντέρου και κατά τη διάρκεια μετεγχειρητικής περιόδου. Γενικά, η αφυδάτωση μπορεί να προληφθεί με κατάλληλη και έγκαιρη παρακολούθηση της ανισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών και επακόλουθη προσαρμογή του παρεντερικού υγρού και ηλεκτρολυτών. Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της ΟΝΑ και τη δυνατότητα πρόληψής της, ενισχύθηκε η προειδοποίηση αναφορικά με τον κίνδυνο αφυδάτωσης και ανισορροπίας υγρών και ενημερώθηκε ανάλογα το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την τεδουγλουτίδη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τεδουγλουτίδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.