

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον 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 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

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

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

Υπερευαίσθησία 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 κολονοσκόπηση με αφαίρεση των πολυπόδων. Συνιστώνται κολονοσκοπήσεις παρακολούθησης (ή εναλλακτική απεικονιστική εξέταση) μία φορά το χρόνο κατά τα πρώτα 2 έτη της θεραπείας με Revestive. Συνιστώνται διαδοχικές κολονοσκοπήσεις 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 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 φαρμακοκινητικών 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	Ορθοκοιλικός 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				
<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 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.

Σε μια ολοκληρωμένη κλινική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (διορθωμένης ηλικίας κύησης 4 έως 12 μηνών), τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 10 ασθενείς, 5 στο σκέλος της τεδουγλουτίδης και 5 στο σκέλος συνήθους θεραπείας, εκ των οποίων οι οκτώ ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις προηγούμενες παιδιατρικές μελέτες και δεν αναγνωρίστηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας.

Δεδομένα για τη μακροχρόνια ασφάλεια δεν είναι ακόμα διαθέσιμα για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

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 (δείτε παρακάτω).

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

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 κρυπών.

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 καταναμημένους 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 τεδουγλουτίδης 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

Παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους

Τα παρακάτω δεδομένα από βρέφη μελετήθηκαν με τη χρήση του σκευάσματος 1,25 mg της τεδουγλουτίδης. Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων, σε 10 βρεφικούς ασθενείς ηλικίας 4 έως 12 μηνών με ΣΒΕ που ήταν εξαρτημένοι από παρεντερική υποστήριξη. Ο στόχος ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας της αποτελεσματικότητας/φαρμακοδυναμικής και της φαρμακοκινητικής της τεδουγλουτίδης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, στο σκέλος συνήθους θεραπείας (ΣΘ) (n=5) και στο σκέλος θεραπείας με τεδουγλουτίδη σε δόση 0,05 mg/kg/ημέρα (ΤΕΔ) (n=5).

Μείωση του όγκου παρεντερικής διατροφής

Βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, 3 (60,0%) ασθενείς που είχαν ενταχθεί στο σκέλος ΤΕΔ και 1 (20,0%) ασθενής στο σκέλος ΣΘ εμφάνισαν τουλάχιστον 20% μείωση στον όγκο της παρεντερικής υποστήριξης (ΠΥ) στο τέλος της θεραπείας (ΤΤΘ) από τα αρχικά επίπεδα (2 ασθενείς στο σκέλος ΣΘ είχαν ελλιπή δεδομένα).

Βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, ο μέσος (\pm SD) όγκος της ΠΥ στην αρχική αξιολόγηση ήταν 95,3 \pm 45,93 ml/kg/ημέρα για τους ασθενείς στο σκέλος ΤΕΔ. Η μέση μεταβολή στον όγκο της ΠΥ στο ΤΤΘ από τα αρχικά επίπεδα ήταν -21,5 \pm 28,91 ml/kg/ημέρα, που αντιστοιχούσε σε μέση εκατοστιαία μεταβολή -24,8 \pm 34,72%. Ο μέσος (\pm SD) όγκος της ΠΥ στην αρχική αξιολόγηση ήταν 70,9 \pm 14,44 ml/kg/ημέρα για τους ασθενείς στο σκέλος ΣΘ. Η μέση μεταβολή στον όγκο της ΠΥ κατά το ΤΤΘ από τα αρχικά επίπεδα ήταν -9,5 \pm 7,50 ml/kg/ημέρα, που αντιστοιχούσε σε μέση εκατοστιαία μεταβολή -16,8 \pm 16,39%.

Μείωση των θερμίδων παρεντερικής διατροφής

Βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, η μέση εκατοστιαία μεταβολή στην πρόσληψη θερμίδων από ΠΥ στο ΤΤΘ από τα αρχικά επίπεδα ήταν -27,0 \pm 29,47% για τους ασθενείς στο σκέλος ΤΕΔ και -13,7 \pm 21,87% για αυτούς στο σκέλος ΣΘ.

Πλήρης απεξάρτηση

Κανένας ασθενής δεν πέτυχε εντερική αυτονομία, δηλ. πλήρη απεξάρτηση από την ΠΥ κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Μείωση του χρόνου έγχυσης

Βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, οι μέσες ώρες καθημερινής χρήσης ΠΥ στην αρχική αξιολόγηση ήταν 11,2 \pm 0,79 ώρες στο σκέλος ΤΕΔ. Η μέση μεταβολή στην καθημερινή χρήση ΠΥ στο ΤΤΘ από τα αρχικά επίπεδα ήταν -3,1 \pm 3,31 ώρες, που αντιστοιχούσε σε μέση εκατοστιαία μεταβολή -28,9 \pm 30,61%. Οι μέσες ώρες καθημερινής χρήσης ΠΥ κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 13,0 \pm 1,47 ώρες στο σκέλος ΣΘ. Η μέση μεταβολή στην καθημερινή χρήση ΠΥ στο ΤΤΘ από τα αρχικά επίπεδα ήταν -0,3 \pm 0,63 ώρες, που αντιστοιχούσε σε μέση εκατοστιαία μεταβολή -1,9 \pm 4,59%.

Βάσει δεδομένων ημερολογίου ασθενών, ο μέσος αριθμός ημερών ανά εβδομάδα με χρήση ΠΥ στην αρχική αξιολόγηση ήταν 6,7 \pm 0,45 ημέρες/εβδομάδα στο σκέλος ΤΕΔ. Η μέση μεταβολή στον αριθμό ημερών ανά εβδομάδα με χρήση ΠΥ στο ΤΤΘ από τα αρχικά επίπεδα ήταν -1,9 \pm 2,01 ημέρες/εβδομάδα, που αντιστοιχούσε σε μέση εκατοστιαία μεταβολή -28,5 \pm 30,05%. Ο μέσος αριθμός ημερών ανά εβδομάδα με χρήση ΠΥ στην αρχική αξιολόγηση ήταν 7,0 \pm 0,00 ημέρες/εβδομάδα στο σκέλος ΣΘ. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή στην καθημερινή ΠΥ που να παρατηρήθηκε στο ΤΤΘ από τα αρχικά επίπεδα στο σκέλος ΣΘ.

Παιδιά ηλικίας μεταξύ 1 και 17 ετών

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 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 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 τεδουγλουτιδη 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 τεδουγλουτιδης είναι υψηλή (88%). Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της τεδουγλουτιδης μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της τεδουγλουτιδης δεν είναι πλήρως γνωστός. Αφού η τεδουγλουτιδη είναι ένα πεπτιδίο, 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 (ηλικία 4 μηνών έως 17 ετών) με φαρμακοκινητική μοντελοποίηση πληθυσμού. Ωστόσο, χαμηλότερη έκθεση (AUC) και βραχύτερη ημίσεια ζωή παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4 μηνών 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 4 μηνών 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 ερευνηθήκη 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 ερευνηθήκη 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 αδenoκαρκίνωμα 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 συσχέτιστηκε 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 υδροξειδίο (για ρύθμιση του pH)

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Διαλύτης

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει 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 πόμα 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

12/2021

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

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡ.ΣΥΝΤ.Η ΔΙΑΓ. &/Ή Η ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΝΕΤΑΙ ΣΕ ΝΟΣ. & ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΖΕΤΑΙ & ΕΚΤΟΣ ΝΟΣ. ΥΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚ.ΕΙΔΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ

Ενδεικτική Λ.Τ.: REVESTIVE PS.INJ.SOL 5MG/VIAL BTx28 VIALS+28 προγεμισμένες σύριγγες + 6 έμβολα 1.8295,49 €

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**