

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revestive 1,25 mg pulver och vätska till injektionsvätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 1,25 mg teduglutid*:
Efter beredning innehåller varje injektionsflaska 1,25 mg teduglutid i 0,5 ml lösning, motsvarande en koncentration på 2,5 mg/ml.

*En analog till glukagonliknande peptid-2 (GLP-2), tillverkad av celler från *Escherichia coli* genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Pulvret är vitt och vätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Revestive är avsett för behandling av patienter i åldern 4 månaders korrigerad ålder och äldre med korttarmssyndrom (SBS, Short Bowel Syndrome). Patienter ska vara stabila efter en period med tarmadaptation efter operation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in under tillsyn av en läkare med erfarenhet från behandling av SBS.

Behandling ska inte initieras innan det är rimligt att anta att patienten är stabil efter en period av tarmadaptation. Optimering och stabilisering av intravenös vätske- och näringsadministrering ska göras innan behandlingen påbörjas.

Klinisk bedömning av läkaren ska beakta individuella behandlingsmål och patientpreferenser. Behandlingen ska avbrytas om ingen generell förbättring av patientens tillstånd uppnås. Effekt och säkerhet hos alla patienter ska löpande monitoreras noggrant enligt behandlingsriktlinjer.

Dosering

Pediatrisk population (≥ 4 månader)

Behandling ska inledas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandlingen av SBS hos barn.

Rekommenderad dos av Revestive för barn och ungdomar (i åldern 4 månaders korrigerad ålder till 17 år) är 0,05 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen. Injektionsvolym per kroppsvikt vid användning av

injektionsflaskan med styrkan 1,25 mg tillhandahålls i tabell 1 nedan. För pediatrika patienter med en kroppsvikt på > 20 kg ska injektionsflaskan med styrkan 5 mg användas.

Om en dos glöms ska den injiceras så snart som möjligt under den dagen. En behandlingsperiod på 6 månader rekommenderas varefter behandlingseffekten ska utvärderas. För barn under två år ska behandlingen utvärderas efter 12 veckor.

Tabell 1

Kroppsvikt	Styrka 1,25 mg Volym som ska injiceras
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	Använd injektionsflaskan med styrkan 5 mg*

*För pediatrika patienter som väger mer än 20 kg ska injektionsflaskan med styrkan 5 mg användas. Se produktresumén för Revestive 5 mg pulver och spädningsvätska till injektionsvätska, lösning för doseringsinformation.

Vuxna

Rekommenderad dos av Revestive för vuxna är 0,05 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen. För vuxna patienter ska injektionsflaskan med styrkan 5 mg användas. Se produktresumén för Revestive 5 mg pulver och spädningsvätska till injektionsvätska, lösning för doseringsinformation.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Det krävs ingen dosjustering för pediatrika patienter med lätt nedsatt njurfunktion. För pediatrika patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 50 ml/min) samt terminal njursjukdom ska den dagliga dosen sänkas med 50 % (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering för pediatrika patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion. Detta grundar sig på en studie utförd på vuxna patienter med Child-Pugh klass B. Revestive har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population (< 4 månader)

Det finns för närvarande inga tillgängliga data för barn under 4 månaders korrigerad ålder.

Administreringsätt

Den beredda lösningen ska administreras genom subkutan injektion en gång dagligen. Administreringsstället ska varieras mellan bukens fyra kvadranter. Om injektion i buken hämmas av smärta, ärrbildning eller förhårdnade vävnader kan injektionen ges i låret istället. Revestive ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot tetracyclinrester.

Aktiv eller misstänkt malignitet.

Patienter som någon gång under de fem föregående åren haft en malignitet i mag-tarmkanalen inklusive lever och gallvägar och bukspottkörteln.

4.4 Varningar och försiktighet

Det rekommenderas starkt att varje gång Revestive administreras till en patient ska läkemedlets namn och lot-nummer registreras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets lot-nummer.

Vuxna

Kolorektala polyper

Polyper ska avlägsnas via koloskopi i samband med att behandlingen med Revestive inleds. Uppföljande koloskopiundersökningar (eller annan bildtagning) en gång om året rekommenderas under de 2 första åren av Revestive-behandling. Efterföljande koloskopiundersökningar rekommenderas minst vart femte år. En individuell bedömning bör göras för att se om ökad frekvens av övervakning är nödvändig baserat på patientens egenskaper (t.ex. ålder, underliggande sjukdom). Se även avsnitt 5.1. Om en polyp påträffas rekommenderas att man följer befintliga riktlinjer för uppföljning av polyper. Om en malignitet påträffas måste behandlingen med Revestive sättas ut (se avsnitt 4.3).

Neoplasier i mag-tarmkanalen, inklusive lever och gallvägar

I en karcinogenicitetsstudie på råttor upptäcktes godartade tumörer i tunntarmen och i extrahepatiska gallgångarna. Dessa observationer kunde inte bekräftas i kliniska studier som pågick under mer än ett år. Om en neoplasi upptäcks ska den avlägsnas. Om en malignitet påträffas måste behandlingen med Revestive sättas ut (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Gallblåsa och gallgångar

Fall av kolecystit, kolangit och kolelithiasis har rapporterats från kliniska studier. Vid symtom relaterade till gallblåsan eller gallgångarna ska behovet av fortsatt behandling med Revestive utvärderas.

Bukspottkörtelsjukdomar

Biverkningar från bukspottkörteln såsom kronisk och akut pankreatit, stenosis i bukspottkörtelgången, infektion i bukspottkörteln och ökat blodamylas och lipas har rapporterats i kliniska studier. Vid fall av bukspottkörtelbiverkningar ska behovet av fortsatt behandling med Revestive utvärderas.

Monitorering av tunntarm, gallblåsa, gallgångar och bukspottkörtel

Patienter som behandlas för SBS ska monitoreras noggrant enligt behandlingsriktlinjer. Detta inkluderar vanligen monitorering av tunntarmens funktion, gallblåsa, gallgångar och bukspottkörteln avseende tecken och symtom, och vid behov ytterligare laboratorieundersökningar och lämpliga bildtagningsmetoder.

Tarmobstruktion

Fall av tarmobstruktion har rapporterats i kliniska studier. Vid fall av återkommande tarmobstruktion ska behovet av fortsatt behandling med Revestive utvärderas.

Övervätskning och elektrolytbalans

För att undvika övervätskning eller uttorkning krävs noggrann justering av parenteralt stöd hos patienter som får Revestive. Elektrolytbalans och vätskestatus bör noggrant övervakas under hela behandlingen, särskilt under det första terapeutiska svaret och vid utsättning av Revestive-behandling.

Övervätskning:

Övervätskning har observerats i kliniska prövningar. Biverkningar med övervätskning inträffade oftast under de 4 första behandlingsveckorna och minskade över tiden.

På grund av ökad vätskeabsorption ska patienter med hjärt-kärlsjukdomar, såsom hjärtsvikt och hypertoni, övervakas med avseende på vätskeansamling, i synnerhet under behandlingens början. Patienter ska uppmanas att kontakta läkare om de drabbas av plötslig viktökning, svullet ansikte, svullna fotleder och/eller dyspné. I allmänhet kan vätskeansamling förebyggas genom lämpliga och välavvägda utvärderingar av behovet av parenteral näring. Utvärderingen ska utföras oftare under de första behandlingsmånaderna.

Hjärtsvikt har observerats i kliniska prövningar. I händelse av en kraftig försämring av hjärt-kärlsjukdomen, ska behovet av fortsatt behandling med Revestive utvärderas.

Uttorkning:

Patienter med SBS är mottagliga för uttorkning som kan leda till akut njursvikt.

Hos patienter som får Revestive ska parenteralt stöd reduceras med försiktighet och bör inte avbrytas abrupt. Patientens vätskestatus ska utvärderas efter reduktion av parenteralt stöd och motsvarande justeringar utföras vid behov.

Samtidiga läkemedel

Patienter som samtidigt behandlas peroralt med läkemedel som kräver titrering eller med ett snävt terapeutiskt index ska övervakas noggrant avseende en potentiellt ökad absorption (se avsnitt 4.5)

Särskilda kliniska tillstånd

Revestive har inte studerats på patienter som samtidigt har svåra, kliniskt instabila sjukdomar (t.ex. kardiovaskulära, respiratoriska, renala, smittsamma, endokrina, lever- eller CNS-sjukdomar) eller på patienter som har haft en malignitet någon gång under de fem föregående åren (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av Revestive.

Nedsatt leverfunktion

Revestive har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Data från användning hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion tyder inte på att det är nödvändigt att begränsa användningen.

Behandlingsutsättning

På grund av risken för uttorkning bör utsättningen av Revestive göras under noggrann uppsikt av patienten.

Pediatrisk population

Se även allmänna försiktighetsåtgärder för vuxna i detta avsnitt.

Kolorektala polyper/neoplasi

Innan behandling med Revestive inleds bör test av ockult blod i avföringen, (F-Hb), utföras hos samtliga barn och ungdomar. Koloskopi/sigmoidoskopi krävs om oförklarligt blod i avföringen har påvisats. Fortsatta tester av ockult blod i avföringen (F-Hb) bör utföras hos barn och ungdomar årligen under behandling med Revestive.

Koloskopi/sigmoidoskopi rekommenderas för alla barn och ungdomar efter ett års behandling, vart femte år därefter under fortsatt behandling med Revestive, och om nya eller oförklarliga gastrointestinala blödningar uppstår.

Hjälpämnen

Revestive innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

Försiktighet krävs vid administrering av Revestive till personer med känd överkänslighet mot tetracyklin (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts. En *in vitro*-studie tyder på att teduglutid inte hämmar de läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450-enzymerna. Utifrån teduglutids farmakodynamiska effekt finns en risk för ökad absorption av andra läkemedel som tas samtidigt (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Revestive hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Revestive under graviditet.

Amning

Det är okänt om teduglutid utsöndras i bröstmjölkl. Hos råttor var medelkoncentrationen av teduglutid i mjölk mindre än 3 % av plasmakoncentrationen hos modern efter en subkutan engångsinjektion på 25 mg/kg. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Revestive under amning.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga över teduglutids effekter på människors fertilitet. Djurstudier tyder inte på någon försämrad fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Revestive har mindre effekt på förmågan att framföra fordon, cykla och använda maskiner. Fall av synkope har dock rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Sådana händelser kan påverka förmågan att framföra fordon, cykla eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Rapporter om biverkningar erhöles från 2 placebokontrollerade kliniska studier med teduglutid där 109 vuxna patienter med korttarmssyndrom behandlades med doser om 0,05 mg/kg/dag eller 0,10 mg/kg/dag under upp till 24 veckor. Ungefär 52 % av patienterna som behandlades med teduglutid drabbades av biverkningar (jämfört med 36 % av patienterna som fick placebo). De vanligaste biverkningarna var buksmärtor och uppblåsthet (45 %), luftvägsinfektioner (28 %) (inklusive nasofaryngit, influensa, övre luftvägsinfektion och nedre luftvägsinfektion), illamående (26 %), reaktioner vid injektionsstället (26 %), huvudvärk (16 %) och kräkningar (14 %). Ungefär 38 % av de behandlade patienterna med stomi drabbades av gastrointestinala stomikomplikationer. Majoriteten av dessa reaktioner var lätta till måttliga.

Inga nya säkerhetssignaler har identifierats hos patienter exponerade för 0,05 mg/kg/dag av teduglutid i upp till 30 månader i en långsiktig öppen förlängningsstudie.

Tabell över biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras

biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad. Alla biverkningar som identifierats efter marknadsintroduktionen är i *kursiv stil*.

Frekvens	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Organsystem				
Infektioner och infestationer	Luftvägsinfektion*	<i>Influensaliknande sjukdom</i>		
Immunsystemet				<i>Överkänslighet</i>
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Övervätskning		
Psykiska störningar		Ångest Sömlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Hjärtat		Hjärtsvikt		
Blodkärl			Synkope	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta Dyspné		
Magtarmkanalen	Uppblåsthet Buksmärta Illamående Kräkningar	Kolorektal polyp Kolonstenos Flatulens Tarmobstruktion Stenos i pankreasgången Pankreatit† Tunntarmsstenos	Polyp i duodenum	<i>Polyp i magsäcken</i>
Lever och gallvägar		Kolecystit Akut kolecystit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället†	Perifert ödem		<i>Vätskeretention</i>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Komplikation till gastrointestinal stomi			
*Inkluderar följande föredragna termer: nasofaryngit, influensa, övre luftvägsinfektion och nedre luftvägsinfektion. † Inkluderar följande föredragna termer: pankreatit, <i>akut pankreatit</i> och kronisk pankreatit. ‡ Inkluderar följande föredragna termer: hematom vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället och blödning vid injektionsstället.				

Beskrivning av valda biverkningar

Immunogenicitet

I enlighet med de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller peptider, kan administrering av Revestive potentiellt utlösa utvecklingen av antikroppar. Baserat på integrerade data från två kliniska prövningar hos vuxna med korttarmssyndrom (en randomiserad placebokontrollerad prövning under 6 månader följt av en öppen studie under 24 månader) var utvecklingen av antikroppar mot teduglutid hos patienter som fick subkutan administrering av 0,05 mg/kg teduglutid en gång dagligen 3 % (2/60) i månad 3, 17 % (13/77) i månad 6, 24 % (16/67) i månad 12, 33 % (11/3) i månad 24 och 48 % (14/29) i månad 30. I fas III-studier på patienter med korttarmssyndrom som behandlades med teduglutid under ≥ 2 år, utvecklade 28 % av patienterna antikroppar mot *E. coli*-protein (protein från värdcellen som är kvar efter tillverkningen). Bildandet av antikroppar har inte förknippats med kliniskt relevanta säkerhetsrisker, minskad effekt eller förändrad farmakokinetik hos Revestive.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället inträffade hos 26 % av patienterna med korttarmssyndrom som behandlades med teduglutid, jämfört med 5 % av patienterna i placeboarmen. De reaktioner som rapporterades var hematom, rodnad, smärta, svullnad och blödning vid injektionsstället (se även

avsnitt 5.3). De flesta reaktionerna var av måttlig svårighetsgrad och inga ledde till läkemedelsutsättning.

C-reaktivt protein

Små öknings av C-reaktivt protein på cirka 25 mg/l har observerats under de sju första dagarna av teduglutid-behandlingen, vilket minskade kontinuerligt under de pågående dagliga injektionerna. Efter 24 veckors behandling med teduglutid visade patienten en liten ökning av C-reaktivt protein på ungefär 1,5 mg/l i genomsnitt. Dessa förändringar var inte associerade med några förändringar av andra laboratorievärden och inte heller med några rapporterade kliniska symtom. Det förelåg inga kliniskt relevanta genomsnittliga öknings av C-reaktivt protein från baslinje efter långvarig behandling med teduglutid i upp till 30 månader.

Pediatrik population

I två slutförda kliniska prövningar rekryterades 87 pediatrika patienter (i åldrarna 1 till 17 år) som exponerades för teduglutid under en period på upp till 6 månader. Ingen patient avbröt prövningarna på grund av en biverkning. Totalt sett var säkerhetsprofilen för teduglutid (inklusive typ och frekvens av biverkningar och immunogenicitet) hos barn och ungdomar (i åldrarna 1–17 år) likartad med den för vuxna.

I tre slutförda kliniska studier på pediatrika patienter (i åldern 4 till < 12 månaders korrigerad ålder) överensstämde säkerhetsprofilen som rapporterades i dessa studier med säkerhetsprofilen som setts i de tidigare pediatrika studierna och inga nya säkerhetsproblem identifierades.

Begränsad långsiktig säkerhetsdata finns tillgänglig för den pediatrika populationen. Inga data finns tillgängliga för barn under 4 månaders ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänns. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Den högsta dosen teduglutid som studerades under den kliniska utvecklingen var 86 mg/dag under 8 dagar. Inga oväntade systemiska biverkningar observerades (se avsnitt 4.8).

I händelse av en överdos ska patienten övervakas noggrant av en läkare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX08.

Verkningsmekanism

Den naturligt förekommande glukagonliknande peptid-2 (GLP-2) är en peptid som utsöndras av tarmens L-celler och ökar blodflödet i tarmar och portasystemet, hämmar utsöndring av magsyra och minskar tarmrörelserna. Teduglutid är en analog till GLP-2. I flera icke-kliniska studier har teduglutid visats bevara slemhinnans integritet genom att främja reparation och normal tillväxt hos tarmen via en ökning av höjden hos tarmvilli och kryptdjupet.

Farmakodynamisk effekt

I likhet med GLP-2 är teduglutid en peptid med 33 aminosyror, men där aminosyran alanin bytts ut till glycin vid position två sett från N-terminalen. Denna enda ändring av aminosyrasekvens jämfört med den hos naturligt förekommande GLP-2 ger resistens mot *in vivo*-nedbrytning via enzymet

dipeptidylpeptidas-IV (DPP-IV), vilket leder till förlängd halveringstid. Teduglutid ökar höjden hos tarmvilli och kryptdjupet i tarmepitelet.

Baserat på fynden från de prekliniska studierna (se avsnitt 4.4 och 5.3) och den föreslagna verkningsmekanismen med trofiska effekter på tarmslemhinnan, förefaller det finnas en risk för att främja tunntarms- och/eller kolonneoplasi. De kliniska studier som har genomförts kunde varken utesluta eller bekräfta en sådan ökad risk. Flera fall av godartade kolorektala polyper inträffade under försöken, dock var frekvensen inte högre jämfört med placebobehandlade patienter. Förutom behovet av att ta bort polyper med koloskopi vid tidpunkten för inledandet av behandling (se avsnitt 4.4), bör varje patient bedömas med avseende på behovet av förstärkt övervakning baserat på patientens egenskaper (t.ex. ålder, bakomliggande sjukdom, tidigare förekomst av polyper och så vidare).

Klinisk effekt

Pediatrik population

Pediatrik population från 4 månader till under 12 månaders ålder

De effektdata som presenteras härrör från en kontrollerad och en okontrollerad huvudstudie med 28 veckors teduglutidbehandling samt två förlängningsstudier med 9 cyklers teduglutidbehandling (24 veckor per cykel). Dessa studier inkluderade spädbarn i åldern 4 till < 12 månaders korrigerad ålder: 10 spädbarn (2 spädbarn i åldern 4 till < 6 månader, 8 spädbarn i åldern 6 till < 12 månader) i den kontrollerade studien (5 i teduglutidbehandlingsgruppen (TED-gruppen) och 5 i standardvårdsgruppen (SOC-gruppen)) samt 2 spädbarn i den okontrollerade studien (båda behandlade). Från den kontrollerade huvudstudien fullföljde 6 av de 10 spädbarnen studien och fortsatte i förlängningsstudien (5 behandlade och 1 obehandlad). Från den okontrollerade huvudstudien fullföljde 2 spädbarn studien och fortsatte i den andra förlängningsstudien (båda behandlade). Spädbarnen i dessa studier behandlades med teduglutid 0,05 mg/kg/dag. Trots det begränsade studieunderlaget i huvud- och förlängningsstudierna observerades kliniskt meningsfulla minskningar av kravet på parenteralt stöd.

Den kontrollerade huvudstudien

Fullständig avvänjning

Ingen patient uppnådde enteral autonomi, dvs. fullständig avvänjning av det parenterala stödet (PS) under varken huvud- eller förlängningsstudierna.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Baserat på data från patientdagboken i den kontrollerade huvudstudien hade 3 patienter (60,0 %) i TED-gruppen och 1 patient (20,0 %) i SOC-gruppen i den kontrollerade huvudstudien minst 20 % reduktion av PS-volym vid slutet av behandlingen (end of treatment, EOT) jämfört med baslinjen (för 2 patienter i SOC-gruppen saknades data). I TED-gruppen var medelförändringen i PS-volym vid EOT jämfört med baslinjen $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dag ($-24,8$ %). I SOC-gruppen var medelförändringen i PS-volym vid EOT jämfört med baslinjen $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dag ($-16,8$ %).

Reduktion av kalorier i parenteral nutrition

Baserat på data från patientdagboken i den kontrollerade huvudstudien var förändringen av kaloriintag via PS jämfört med baslinjen vid EOT $-27,0 \pm 29,47$ % för patienter i TED-gruppen och $-13,7 \pm 21,87$ % i SOC-gruppen.

Reduktion av infusionstid

Enligt dagboken i den kontrollerade huvudstudien var förändringen av PS-infusionstiden vid EOT jämfört med baslinjen $-3,1 \pm 3,31$ timmar/dag ($-28,9$ %) respektive $-1,9 \pm 2,01$ dagar/vecka ($-28,5$ %) i TED-gruppen. I SOC-gruppen var förändringen av PS-infusionstiden vid EOT jämfört med baslinjen $-0,3 \pm 0,63$ timmar/dag ($-1,9$ %) enligt dagboken. Avseende dagar per vecka observerades ingen förändring av PS-infusionstiden.

Den okontrollerade huvudstudien

Fullständig avvänjning

Inga spädbarn uppnådde fullständig avvänjning.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Av de två spädbarn som ingick i och fullföljde studien registrerades en minskning av PS-volymin på $\geq 20\%$ hos ett av spädbarnen under teduglutidbehandlingen. Medelförändringen i PS-volym vid EOT jämfört med baslinjen var $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dag ($-26,7\%$).

Reduktion av kalorier i parenteral nutrition

Hos spädbarn var medelförändringen i PS-kaloriintag vid EOT jämfört med baslinjen $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dag ($-25,7\%$).

Reduktion av infusionstid

Det fanns ingen förändring i antal timmar av daglig PS-användning hos de två spädbarnen under studien.

Pediatrik population från 1 till 17 års ålder

De effektdata som presenteras härrör från 2 kontrollerade studier hos pediatrika patienter med upp till 24 veckors varaktighet. Dessa studier omfattade 101 patienter i följande åldersgrupper: 5 patienter på 1-2 år, 56 patienter på 2 till < 6 år, 32 patienter på 6 till < 12 år, 7 patienter på 12 till < 17 år och 1 patient på 17 till < 18 år. Trots det begränsade studieunderlaget, som inte tillät meningsfulla statistiska jämförelser, observerades kliniskt meningsfulla minskningar av kravet på parenteralt stöd i alla åldersgrupper.

Teduglutid studerades i en 12 veckor lång, öppen, klinisk studie på 42 pediatrika patienter i åldern 1 år till och med 14 år med SBS som var beroende av parenteral nutrition. Målen med studien var att utvärdera säkerhet, tolerabilitet och effekt för teduglutid jämfört med standardvård. Tre (3) doser av teduglutid, 0,0125 mg/kg/dag (n=8), 0,025 mg/kg/dag (n=14) och 0,05 mg/kg/dag (n=15), undersöktes i 12 veckor. Fem (5) patienter rekryterades till en standardvårdkohort.

Fullständig avvänjning

Tre patienter (3/15, 20 %) på den rekommenderade teduglutiddosen avvandes från parenteral nutrition vid vecka 12. Efter en läkemedelsfri period (washout) på 4 veckor hade två av dessa patienter återigen satts in på parenteralt nutritionsstöd.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Medelförändringen av parenteral nutritionsvolym från baslinjen vid vecka 12 i ITT-populationen baserad på forskrivningsdata från läkare var $-2,57 (\pm 3,56)$ l/vecka, motsvarande en medelminskning på $-39,11\% (\pm 40,79)$, jämfört med $0,43 (\pm 0,75)$ l/vecka, motsvarande en ökning på $7,38\% (\pm 12,76)$ i standardvårdkohorten. Vid vecka 16 (4 veckor efter avslutad behandling) var reduktionerna av parenteral nutritionsvolym fortfarande märkbara men lägre än vad som observerades vid vecka 12 när patienterna fortfarande stod på teduglutid (medelsänkning på $-31,80\% [\pm 39,26]$ jämfört med en ökning på $3,92\% [\pm 16,62]$ i standardvårdgruppen).

Reduktion av kalorier i parenteral nutrition

Vid vecka 12 fanns en medelförändring på $-35,11\% (\pm 53,04)$ från baslinjen av kaloriförbrukning i parenteral nutrition i ITT-populationen baserat på forskrivningsdata från läkare. Den motsvarande förändringen i standardvårdkohorten var $4,31\% (\pm 5,36)$. Vid vecka 16 fortsatte kaloriförbrukningen i parenteral nutrition att minska med procentuella medelförändringar från baslinjen på $-39,15\% (\pm 39,08)$ jämfört med $-0,87\% (\pm 9,25)$ för standardvårdkohorten.

Ökning av enteral nutritionsvolym och enterala kalorier

Baserat på forskrivningsdata var medelförändringen i procent från baslinjen vid vecka 12 av enteral volym i ITT-populationen $25,82\% (\pm 41,59)$ jämfört med $53,65\% (\pm 57,01)$ i standardvårdkohorten.

Motsvarande ökning av enterala kalorier var 58,80 % ($\pm 64,20$), jämfört med 57,02 % ($\pm 55,25$) i standardvårdkohorten.

Reduktion av infusionstid

Medelsänkningen från baslinjen vid vecka 12 av antalet dagar/veckor med parenteral nutrition i ITT-populationen baserat på förskrivningsdata från läkare var $-1,36$ ($\pm 2,37$) dagar/vecka motsvarande en procentuell sänkning på $-24,49$ % ($\pm 42,46$). Det skedde ingen förändring från baslinjen i standardvårdkohorten. Fyra patienter (26,7 %) på den rekommenderade teduglutiddosen uppnådde en reduktion på minst 3 dagar av de parenterala nutritionsbehoven.

Vid vecka 12, baserat på data från patientdagboken, visade patienter procentuella medelförändringar på 35,55 % ($\pm 35,23$) timmar per dag jämfört med baslinjen, vilket motsvarade reduktioner av timmarna/dag med användning av parenteral nutrition på $-4,18$ ($\pm 4,08$), medan patienter i standardvårdkohorten visade minimal förändring av denna parameter vid samma tidpunkt.

Ytterligare en randomiserad, dubbelblind 24 veckors multicenterstudie genomfördes på 59 pediatrika patienter i åldrarna 1 till 17 år som var beroende av parenteralt stöd. Målet var att utvärdera säkerhet/tolerabilitet, farmakokinetik och effekt för teduglutid. Två teduglutiddoser studerades: 0,025 mg/kg/dag (n=24) och 0,05 mg/kg/dag (n=26). 9 patienter enrullerades till en arm med standardvård (SOC). Randomiseringen stratifierades över dosgrupperna utifrån ålder. Resultaten nedan motsvarar ITT-populationen vid den rekommenderade dosen på 0,05 mg/kg/dag.

Fullständig avvänjning

Tre (3) pediatrika patienter i gruppen som fick 0,05 mg/kg uppnådde det ytterligare effektmåttet om enteral autonomi vid vecka 24.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Baserat på patienternas dagboksdata uppnådde 18 (69,2 %) av patienterna i gruppen som fick 0,05 mg/kg/dag det primära effektmåttet på ≥ 20 % reduktion i p.n./i.v. volym vid slutet av behandlingen, jämfört med baslinjen; i SOC-armen uppnådde 1 patient (11,1 %) detta effektmått.

Medelförändringen i parenteral nutritionsvolym från baslinjen vid vecka 24 var, baserat på patienternas dagboksdata, $-23,30$ ($\pm 17,50$) ml/kg/dag, motsvarande $-41,57$ % ($\pm 28,90$). Medelförändringen i SOC-armen var $-6,03$ ($\pm 4,5$) ml/kg/dag (motsvarande $-10,21$ % [$\pm 13,59$]).

Reduktion av infusionstid

Vid vecka 24 fanns en minskning i infusionstid på $-3,03$ ($\pm 3,84$) timmar/dag i armen med 0,05 mg/kg/dag, motsvarande en procentuell förändring på $-26,09$ % ($\pm 36,14$). Förändringen från baslinjen i SOC-armen var $-0,21$ ($\pm 0,69$) timmar/dag ($-1,75$ % [$\pm 5,89$]).

Medelminskningen från baslinjen vid vecka 24 i antalet dagar/vecka med parenteral nutrition var, baserat på patienternas dagboksdata, $-1,34$ ($\pm 2,24$) dagar/vecka motsvarande en procentuell minskning på $-21,33$ % ($\pm 34,09$). Det förekom ingen reduktion i p.n./i.v. infusionsdagar per vecka i SOC-armen.

Vuxna

Teduglutid studerades hos 17 patienter med korttarmssyndrom. De indelades i fem behandlingsgrupper som fick doser om 0,03, 0,10 eller 0,15 mg/kg teduglutid en gång dagligen eller 0,05 eller 0,075 mg/kg två gånger dagligen i en 21 dagar lång öppen, multicenter, dosintervallstudie. Behandlingen ledde till ökad absorption av vätska i mag-tarmkanalen med ungefär 750–1000 ml/dag, med förbättrad absorption av makronäringsämnen och elektrolyter, minskad mängd stomi- eller fecesvätska och minskad utsöndring av makronäringsämnen, samt ökad strukturell och funktionell adaptation av tarmslemhinnan. De strukturella adaptationerna var övergående och återgick till baslinjen inom tre veckor från avslutad behandling.

I en pivotal, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på patienter med korttarmssyndrom som krävde parenteral nutrition var 43 patienter randomiserade till en 0,05 mg/kg/dag dosering av teduglutid och 43 patienter fick placebo i upp till 24 veckor.

Andelen patienter behandlade med teduglutid som uppnådde 20–100 % minskning av parenteral nutrition vid vecka 20 och 24, var statistiskt signifikant högre jämfört med dem som fick placebo (27 av 43 patienter, 62,8 % jämfört med 13 av 43 patienter, 30,2 %, $p=0,002$). Behandling med teduglutid resulterade i en minskning av behovet av parenteral nutrition med 4,4 l/vecka (från en baslinje före behandlingen på 12,9 liter) jämfört med 2,3 l/vecka (från en baslinje före behandling på 13,2 liter) för placebo efter 24 veckor. Tjugoen (21) patienter behandlade med teduglutid (48,8 %) jämfört med 9 placebopatienter (20,9 %) kunde minska administrering av parenteral nutrition ($p=0,008$) med minst en dag.

Nittiosju (97) procent av de patienter (37 av 39 patienter behandlade med teduglutid) som fullföljde den placebokontrollerade studien ingick i en långvarig förlängningsstudie där alla patienter fick 0,05 mg/kg Revestive dagligen i upp till ytterligare 2 år. Totalt 88 patienter deltog i denna förlängningsstudie, varav 39 behandlades med placebo och 12 ingick i den tidigare studien, men var inte randomiserade; 65 av 88 patienter slutförde förlängningsstudien. Det förelåg fortsatta bevis på ökat svar på behandling i upp till 2,5 år i alla grupper exponerade för teduglutid avseende volymreduktion av parenteral nutrition, ökning av antalet dagar per vecka utan parenteral nutrition och åstadkommande av avväjning från parenteralt stöd.

Trettio (30) av de 43 teduglutid-behandlade patienterna från den pivotala studien som skrevs in i förlängningsstudien slutförde sammanlagt 30 månaders behandling. Av dessa uppnådde 28 patienter (93 %) en 20-procentig eller större reduktion av parenteralt stöd. Av responders i den pivotala studien som slutförde förlängningsstudien, upprätthöll 21 av 22 (96 %) sitt svar på teduglutid efter ytterligare 2 år av kontinuerlig behandling.

Den genomsnittliga reduktionen i parenteral nutrition ($n=30$) var 7,55 l/vecka (65,6 % reduktion från baslinje). Tio (10) patienter avvandes från parenteralt stöd medan de fick teduglutid-behandling i 30 månader. Patienter fick teduglutid även om de inte längre erfordrade parenteralt stöd. Dessa 10 patienter hade erfordrat parenteralt nutritionsstöd i 1,2 till 15,5 år, och hade före teduglutid-behandling krävt mellan 3,5 l/vecka och 13,4 l/vecka av parenteralt nutritionsstöd. Vid slutet av studien uppnådde 21 (70 %), 18 (60 %) och 18 (60 %) av de 30 som slutförde studien en reduktion av parenteralt stöd på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka.

Av de 39 placebo-patienterna slutförde 29 av dem 24 månader av behandling med teduglutid. Den genomsnittliga reduktionen av parenteral nutrition var 3,11 l/vecka (en ytterligare reduktion på 28,3 %). Sexton (16, 55,2 %) av de 29 som slutförde behandlingen uppnådde en 20-procentig eller större reduktion av parenteral nutrition. Vid slutet av studien uppnådde 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) och 5 (17,2 %) patienter en reduktion av parenteral nutrition på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka. Två (2) patienter avvandes från parenteralt stöd medan de fick teduglutid.

Av de 12 patienterna som inte randomiserades i den pivotala studien slutförde 6 av dem 24 månaders behandling med teduglutid. Den genomsnittliga reduktionen av parenteral nutrition var 4,0 l/vecka (39,4 % reduktion från baslinje – början på förlängningsstudien) och 4 av de 6 (66,7 %) som slutförde studien uppnådde en 20-procentig eller större reduktion av parenteralt stöd. Vid slutet av studien uppnådde 3 (50 %), 2 (33 %) och 2 (33 %) en reduktion av parenteral nutrition på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka. En patient avvandes från parenteralt stöd medan han/hon fick teduglutid.

I en annan dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på patienter med korttarmssyndrom och som erfordrade parenteral nutrition, fick patienterna en teduglutid-dos på 0,05 mg/kg/dag ($n = 35$) eller 0,10 mg/kg/dag ($n = 32$) eller placebo ($n = 16$) under upp till 24 veckor.

Den primära effektanalysen av studieresultaten visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan gruppen som fick teduglutid 0,10 mg/kg/dag och gruppen som fick placebo, medan andelen patienter som fick den rekommenderade teduglutid-dosen på 0,05 mg/kg/dag och som kunde minska parenteral

nutrition med minst 20 % vid vecka 20 och 24 var statistiskt signifikant högre jämfört med dem som fick placebo (46 % mot 6,3 %, $p < 0,01$). Behandling med teduglutid ledde till en minskning av behovet av parenteral nutrition vid vecka 24 med 2,5 l/vecka (från en baslinje före behandlingen på 9,6 liter) jämfört med 0,9 l/vecka för placebo (från en baslinje före behandlingen på 10,7 liter).

Behandling med teduglutid ledde till en ökning av det absorberande epitelet genom att signifikant inducera en ökning av tarmvillihöjden i tunntarmen.

Sextiofem (65) patienter inkluderades i en uppföljningsstudie av korttarmssyndrom under upp till ytterligare 28 veckors behandling. Patienter som behandlades med teduglutid fick samma dos som tidigare under hela förlängningsfasen, medan patienter som tidigare fick placebo randomiserades till aktiv behandling med 0,05 eller 0,10 mg/kg/dag.

För patienterna som minskat sin parenterala nutrition med minst 20 % vid vecka 20 och 24 i den inledande studien, kvarstod denna effekt hos 75 % av patienterna på teduglutid efter upp till 1 års sammanhängande behandling.

Den genomsnittliga minskningen av den parenterala nutritionsvolymen var 4,9 l/vecka (52 % minskning från baslinjen) efter ett års sammanhängande teduglutid-behandling.

Två (2) patienter som fick den rekommenderade dosen av teduglutid kunde sluta med parenteral nutrition vid vecka 24. Ytterligare en patient i uppföljningsstudien kunde sluta med parenteral nutrition.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Revestive för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av korttarmssyndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Teduglutid absorberades snabbt från subkutana injektionsställen med de högsta plasmanivåerna ungefär 3–5 timmar efter administreringen för samtliga dosnivåer. Den absoluta biotillgängligheten för subkutan teduglutid är hög (88 %). Ingen ackumulering av teduglutid observerades efter upprepad subkutan administrering.

Distribution

Efter subkutan administrering har teduglutid en synbar distributionsvolym på 26 liter hos patienter med korttarmssyndrom.

Metabolism

Teduglutids metabolism är inte helt klarlagd. Eftersom teduglutid är en peptid är det troligt att den följer den allmänna principen för peptidmetabolism.

Eliminering

Teduglutid har en halveringstid för terminal eliminering på ungefär 2 timmar. Efter intravenös administrering var plasmaclearance för teduglutid ungefär 127 ml/h/kg, vilket motsvarar den glomerulära filtrationshastigheten (GFR). Den renala elimineringen bekräftades i en studie som undersökte farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen ackumulering av teduglutid observerades efter upprepade subkutana administreringar.

Doslinjäritet

Hastigheten och omfattningen av teduglutids absorption är dosproportionell vid enskilda och upprepade subkutana doser upp till 20 mg.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Efter subkutan administrering påvisades likartad C_{\max} för teduglutid (som ligger till grund för svarseffekten över åldersgrupperna 4 månaders korrigerad ålder till 17 år) genom farmakokinetisk populationsmodellering baserad på farmakokinetiska prover som samlats in i populationen efter en daglig subkutan dos på 0,05 mg/kg. Man såg emellertid en lägre exponering (AUC) och kortare halveringstid hos pediatrika patienter i åldern 4 månader till 17 år jämfört med vuxna. Den farmakokinetiska profilen för teduglutid i denna pediatrika population, utvärderad med clearance och distributionsvolym, skilde sig från den som observerades hos vuxna efter korrigering för kroppsvikt. Specifikt minskar clearance i takt med stigande ålder från 4 månader till vuxen ålder. Det finns inga tillgängliga data för pediatrika patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion och terminal njursjukdom.

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader mellan könen observerades i kliniska studier.

Äldre

I en fas I-studie upptäcktes inga skillnader i teduglutids farmakokinetik mellan friska försökspersoner yngre än 65 år och äldre än 65 år. Erfarenheten hos patienter som är äldre än 75 år är begränsad.

Nedsatt leverfunktion

I en fas I-studie undersöktes effekten av nedsatt leverfunktion på teduglutids farmakokinetik efter subkutan administrering av 20 mg teduglutid. Den högsta exponeringen och den totala exponeringen för teduglutid efter enskilda subkutana doser på 20 mg var lägre (10–15 %) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska matchade kontrollpersoner.

Nedsatt njurfunktion

I en fas I-studie undersöktes effekten av nedsatt njurfunktion på teduglutids farmakokinetik efter subkutan administrering av 10 mg teduglutid. Med progressivt försämrad njurfunktion upp till och med terminal njursjukdom ökade teduglutids primära farmakokinetikparametrar med upp till en faktor på 2,6 (AUC_{inf}) och 2,1 (C_{\max}) jämfört med friska försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hyperplasi i gallblåsan, gallgångarna inuti levern och bukspottkörtelgångar observerades i studier av kronisk och subkronisk toxicitet. Dessa observationer kunde potentiellt relateras till teduglutids förväntade farmakologi och var i varierande grad reversibla inom en återhämtningsperiod på 8 till 13 veckor efter långtidsadministrering.

Reaktioner vid injektionsstället

I prekliniska studier observerades svåra granulomatösa inflammationer som associerades till injektionsstället.

Karcinogenicitet/mutagenicitet

I standarduppsättningen av gentoxicitetstester svarade teduglutid negativt.

I en karcinogenicitetsstudie på råttor observerades behandlingsrelaterade benigna tumörer i gallgångsepitetet hos hanar som exponerades för plasmanivåer av teduglutid som var ungefär 32 och 155 gånger högre än de som sågs hos patienter som administrerades den rekommenderade dagliga dosen (en incidens på 1 av 44 respektive 4 av 48). Adenom i den jejunala tarmslemhinnan observerades hos 1 av 50 hanar och 5 av 50 hanar som exponerats för plasmanivåer av teduglutid som var ungefär 10 och 155 gånger högre än de som sågs hos patienter som administrerats den rekommenderade dagliga dosen. Utöver detta observerades ett jejunalt adenokarcinom hos en hanråtta som administrerats den lägsta testade dosen (djur: human plasmaexponering med en marginal på ungefär 10 gånger).

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier för teduglutid har utförts på råttor och kaniner vid subkutana doser på 0, 2, 10 och 50 mg/kg/dag. Teduglutid var inte förknippat med effekter på reproduktionsfunktionen, *in utero* eller utvecklingsparametrar som mättes i studier som undersökt fertilitet, embryo-/fosterutveckling samt pre- och postnatal utveckling. Farmakokinetiska data visade att teduglutid-exponeringen hos kaninfoster och diande råttungar var mycket låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

L-histidin

Mannitol

Natriumfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatheptahydrat

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

4 år.

Rekonstituerad produkt

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har påvisats vara 24 timmar vid upp till 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden förhindrar risken för mikrobiologisk kontaminering.

Om beredningen inte används omedelbart ligger ansvaret för förvaringstid och förhållanden under användning på användaren. Beredningen ska förvaras vid 2 till 8 °C i högst 24 timmar, såvida den inte har gjorts under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver

3 ml injektionsflaska (glas) med en gummipropp (brombutyl) innehållande 1,25 mg teduglutid-pulver.

Vätska

Förfylld spruta (glas) med en kolvstång (brombutyl) innehållande 0,5 ml vätska.

Förpackningsstorlek 28 injektionsflaskor med pulver med 28 förfyllda sprutor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hur många injektionsflaskor som krävs för administrering av en dos ska baseras på den enskilda patientens vikt och den rekommenderade dosen på 0,05 mg/kg/dag. Läkaren bör vid varje besök väga patienten för att bestämma den dagliga dosen som ska administreras fram till nästa besök och patienten bör informeras om detta.

En tabell med injektionsvolymen baserat på den rekommenderade dosen per kroppsvikt för pediatrika patienter tillhandahålls i avsnitt 4.2.

Den förfyllda sprutan måste sättas samman med beredningsnålen.

Lös upp pulvret i injektionsflaskan genom att tillsätta all vätska från den förfyllda sprutan.

Injektionsflaskan ska inte skakas, men kan rullas mellan handflatorna och försiktigt vändas upp och ner en gång. När det har bildats en klar, färglös lösning i injektionsflaskan, sug lösningen upp i en injektionsspruta på 1 ml (eller en injektionsspruta på 0,5 ml eller mindre för pediatrik användning) med en gradering på 0,02 ml eller mindre (ej inkluderat i förpackningen).

Om det erfordras två injektionsflaskor upprepas proceduren för den andra flaskan och den ytterligare lösningen suggs upp i injektionssprutan som innehåller lösningen från den första injektionsflaskan. Tryck ut och kassera eventuell volym som överskrider den förskrivna dosen i ml.

Lösningen måste injiceras subkutant i ett rengjort område på buken, eller om detta inte är möjligt, i låret (se avsnitt 4.2 Administreringssätt) med en fin nål för subkutan injektion lämplig för pediatrik användning.

Utförliga anvisningar för beredning och injektion av Revestive tillhandahålls i bipacksedeln.

Lösningen får inte användas om den är grumlig eller innehåller partiklar.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Alla nålar och sprutor ska kasseras i behållare för stickande och skärande avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/787/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 augusti 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juni 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revestive 5 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 5 mg teduglutid*:
Efter beredning innehåller varje injektionsflaska 5 mg teduglutid i 0,5 ml lösning, motsvarande en koncentration på 10 mg/ml.

*En analog till glukagonliknande peptid-2 (GLP-2), tillverkad av celler från *Escherichia coli* genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Pulvret är vitt och vätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Revestive är avsett för behandling av patienter i åldern 4 månaders korrigerad ålder och äldre med korttarmssyndrom (SBS, Short Bowel Syndrome). Patienter ska vara stabila efter en period med tarmadaptation efter operation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in under tillsyn av en läkare med erfarenhet från behandling av SBS.

Behandling ska inte initieras innan det är rimligt att anta att patienten är stabil efter en period av tarmadaptation. Optimering och stabilisering av intravenös vätske- och näringsadministrering ska göras innan behandlingen påbörjas.

Klinisk bedömning av läkaren ska beakta individuella behandlingsmål och patientpreferenser. Behandlingen ska avbrytas om ingen generell förbättring av patientens tillstånd uppnås. Effekt och säkerhet hos alla patienter ska löpande monitoreras noggrant enligt behandlingsriktlinjer.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Revestive är 0,05 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen. Injektionsvolym per kroppsvikt återfinns nedan i tabell 1. På grund av heterogenitet hos SBS-populationen, kan en nedtitrering av den dagliga dosen ske under noggrann uppsikt för vissa patienter för att optimera tolerabiliteten för behandlingen. Om en dos glöms ska den injiceras så snart som möjligt under den dagen.

Behandlingseffekt ska utvärderas efter 6 månader. Begränsade data från kliniska studier har visat att det kan ta längre tid för vissa patienter att svara på behandlingen (t.ex. de som fortfarande har bevarad kolonkontinuitet eller distala/terminala delen av ileum). Om ingen övergripande förbättring uppnås efter 12 månader, ska behovet av fortsatt behandling övervägas på nytt.

Fortsatt behandling rekommenderas för patienter som har avvants från parenteral nutrition.

Tabell 1

Kroppsvikt	Styrka 5 mg Volym som ska injiceras
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

Pediatrisk population (≥ 1 år)

Behandling ska inledas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandlingen av SBS hos barn.

Rekommenderad dos av Revestive för barn och ungdomar (i åldern 1 till 17 år) är densamma som för vuxna (0,05 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen). Injektionsvolym per kroppsvikt vid användning av injektionsflaskan med styrkan 5 mg tillhandahålls i tabell 2 nedan. Det finns även en injektionsflaska med styrkan 1,25 mg för användning till barn (patienter med en kroppsvikt på < 20 kg).

Om en dos glöms ska den injiceras så snart som möjligt under den dagen. En behandlingsperiod på 6 månader rekommenderas varefter behandlingseffekten ska utvärderas. För barn under två år ska behandlingen utvärderas efter 12 veckor. Det finns inga tillgängliga data för pediatrika patienter efter 6 månader (se avsnitt 5.1).

Tabell 2

Kroppsvikt	Styrka 5 mg Volym som ska injiceras
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	Se tabell 1 i avsnittet ”Vuxna”.

Pediatrik population (i åldern 4 månader till under 12 månader)

För pediatrika patienter i åldern 4 månader till under 12 månader ska injektionsflaskan Revestive 1,25 mg användas. Se produktresumén för Revestive 1,25 mg pulver och spädningsvätska till injektionsvätska, lösning för doseringsinformation.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det krävs ingen dosjustering för patienter äldre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Det krävs ingen dosjustering för vuxna eller pediatrika patienter med lätt nedsatt njurfunktion. För vuxna eller pediatrika patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 50 ml/min) samt terminal njursjukdom ska den dagliga dosen sänkas med 50 % (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion. Detta grundar sig på en studie utförd på patienter med Child-Pugh klass B. Revestive har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population (< 4 månader)

Det finns för närvarande inga tillgängliga data för barn under 4 månaders korrigerad ålder.

Administreringssätt

Den beredda lösningen ska administreras genom subkutan injektion en gång dagligen. Administreringsstället ska varieras mellan bukens fyra kvadranter. Om injektion i buken hämmas av smärta, ärrbildning eller förhårdnade vävnader kan injektionen ges i låret istället. Revestive ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot tetracyclinrester.

Aktiv eller misstänkt malignitet.

Patienter som någon gång under de fem föregående åren haft en malignitet i mag-tarmkanalen inklusive lever och gallvägar och bukspottkörteln.

4.4 Varningar och försiktighet

Det rekommenderas starkt att varje gång Revestive administreras till en patient ska läkemedlets namn och lot-nummer registreras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets lot-nummer.

Vuxna

Kolorektala polyper

Polyper ska avlägsnas via koloskopi i samband med att behandlingen med Revestive inleds. Uppföljande koloskopiundersökningar (eller annan bildtagning) en gång om året rekommenderas under de 2 första åren av Revestive-behandling. Efterföljande koloskopiundersökningar rekommenderas minst vart femte år. En individuell bedömning bör göras för att se om ökad frekvens av övervakning är nödvändig baserat på patientens egenskaper (t.ex. ålder, underliggande sjukdom). Se även avsnitt 5.1. Om en polyp påträffas rekommenderas att man följer befintliga riktlinjer för uppföljning av polyper. Om en malignitet påträffas måste behandlingen med Revestive sättas ut (se avsnitt 4.3).

Neoplasier i mag-tarmkanalen, inklusive lever och gallvägar

I en karcinogenicitetsstudie på råttor upptäcktes godartade tumörer i tunntarmen och i extrahepatiska gallgångarna. Dessa observationer kunde inte bekräftas i kliniska studier som pågick under mer än ett år. Om en neoplasia upptäcks ska den avlägsnas. Om en malignitet påträffas måste behandlingen med Revestive sättas ut (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Gallblåsa och gallgångar

Fall av kolecystit, kolangit och kolelitiasis har rapporterats från kliniska studier. Vid symptom relaterade till gallblåsan eller gallgångarna ska behovet av fortsatt behandling med Revestive utvärderas.

Bukspottkörtelsjukdomar

Biverkningar från bukspottkörteln såsom kronisk och akut pankreatit, stenosis i bukspottkörtelgången, infektion i bukspottkörteln och ökat blodamylas och lipas har rapporterats i kliniska studier. Vid fall av bukspottkörtelbiverkningar ska behovet av fortsatt behandling med Revestive utvärderas.

Monitorering av tunntarm, gallblåsa, gallgångar och bukspottkörtel

Patienter som behandlas för SBS ska monitoreras noggrant enligt behandlingsriktlinjer. Detta inkluderar vanligen monitorering av tunntarmens funktion, gallblåsa, gallgångar och bukspottkörteln avseende tecken och symptom, och vid behov ytterligare laboratorieundersökningar och lämpliga bildtagningsmetoder.

Tarmobstruktion

Fall av tarmobstruktion har rapporterats i kliniska studier. Vid fall av återkommande tarmobstruktion ska behovet av fortsatt behandling med Revestive utvärderas.

Övervätskning och elektrolytbalans

För att undvika övervätskning eller uttorkning krävs noggrann justering av parenteralt stöd hos patienter som får Revestive. Elektrolytbalans och vätskestatus bör noggrant övervakas under hela behandlingen, särskilt under det första terapeutiska svaret och vid utsättning av Revestive-behandling.

Övervätskning:

Övervätskning har observerats i kliniska prövningar. Biverkningar med övervätskning inträffade oftast under de 4 första behandlingsveckorna och minskade över tiden.

På grund av ökad vätskeabsorption ska patienter med hjärt-kärlsjukdomar, såsom hjärtsvikt och hypertoni, övervakas med avseende på vätskeansamling, i synnerhet under behandlingens början. Patienter ska uppmanas att kontakta läkare om de drabbas av plötslig viktökning, svullet ansikte, svullna fotleder och/eller dyspné. I allmänhet kan vätskeansamling förebyggas genom lämpliga och välavvägda utvärderingar av behovet av parenteral näring. Utvärderingen ska utföras oftare under de första behandlingsmånaderna.

Hjärtsvikt har observerats i kliniska prövningar. I händelse av en kraftig försämring av hjärt-kärlsjukdomen, ska behovet av fortsatt behandling med Revestive utvärderas.

Uttorkning:

Patienter med SBS är mottagliga för uttorkning som kan leda till akut njursvikt.

Hos patienter som får Revestive ska parenteralt stöd reduceras med försiktigt och bör inte avbrytas abrupt. Patientens vätskestatus ska utvärderas efter reduktion av parenteralt stöd och motsvarande justeringar utföras vid behov.

Samtidiga läkemedel

Patienter som samtidigt behandlas peroralt med läkemedel som kräver titrering eller med ett snävt terapeutiskt index ska övervakas noggrant avseende en potentiellt ökad absorption (se avsnitt 4.5)

Särskilda kliniska tillstånd

Revestive har inte studerats på patienter som samtidigt har svåra, kliniskt instabila sjukdomar (t.ex. kardiovaskulära, respiratoriska, renala, smittsamma, endokrina, lever- eller CNS-sjukdomar) eller på patienter som har haft en malignitet någon gång under de fem föregående åren (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av Revestive.

Nedsatt leverfunktion

Revestive har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Data från användning hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion tyder inte på att det är nödvändigt att begränsa användningen.

Behandlingsutsättning

På grund av risken för uttorkning bör utsättningen av Revestive göras under noggrann uppsikt av patienten.

Pediatrisk population

Se även allmänna försiktighetsåtgärder för vuxna i detta avsnitt.

Kolorektala polyper/neoplasi

Innan behandling med Revestive inleds bör test av ockult blod i avföringen, (F-Hb), utföras hos samtliga barn och ungdomar. Koloskopi/sigmoidoskopi krävs om oförklarligt blod i avföringen har påvisats. Fortsatta tester av ockult blod i avföringen (F-Hb) bör utföras hos barn och ungdomar årligen under behandling med Revestive.

Koloskopi/sigmoidoskopi rekommenderas för alla barn och ungdomar efter ett års behandling, vart femte år därefter under fortsatt behandling med Revestive, och om nya eller oförklarliga gastrointestinala blödningar uppstår.

Hjälpämnen

Revestive innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

Försiktighet krävs vid administrering av Revestive till personer med känd överkänslighet mot tetracyclin (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts. En *in vitro*-studie tyder på att teduglutid inte hämmar de läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450-enzymerna. Utifrån teduglutids farmakodynamiska effekt finns en risk för ökad absorption av andra läkemedel som tas samtidigt (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Revestive hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Revestive under graviditet.

Amning

Det är okänt om teduglutid utsöndras i bröstmjölk. Hos råttor var medelkoncentrationen av teduglutid i mjölk mindre än 3 % av plasmakoncentrationen hos modern efter en subkutan engångsinjektion på 25 mg/kg. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Revestive under amning.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga över teduglutids effekter på människors fertilitet. Djurstudier tyder inte på någon försämrad fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Revestive har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Fall av synkope har dock rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Sådana händelser kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Rapporter om biverkningar erhöles från 2 placebokontrollerade kliniska studier med teduglutid där 109 patienter med kortarmssyndrom behandlades med doser om 0,05 mg/kg/dag eller 0,10 mg/kg/dag under upp till 24 veckor. Ungefär 52 % av patienterna som behandlades med teduglutid drabbades av biverkningar (jämfört med 36 % av patienterna som fick placebo). De vanligaste biverkningarna var buksmärter och uppblåsthet (45 %), luftvägsinfektioner (28 %) (inklusive nasofaryngit, influensa, övre luftvägsinfektion och nedre luftvägsinfektion), illamående (26 %), reaktioner vid injektionsstället (26 %), huvudvärk (16 %) och kräkningar (14 %). Ungefär 38 % av de behandlade patienterna med stomi drabbades av gastrointestinala stomikomplikationer. Majoriteten av dessa reaktioner var lätta till måttliga.

Inga nya säkerhetssignaler har identifierats hos patienter exponerade för 0,05 mg/kg/dag av teduglutid i upp till 30 månader i en långsiktig öppen förlängningsstudie.

Tabell över biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad. Alla biverkningar som identifierats efter marknadsintroduktionen är i *kursiv stil*.

Frekvens	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Organsystem				
Infektioner och infestationer	Luftvägsinfektion*	<i>Influensaliknande sjukdom</i>		
Immunsystemet				<i>Överkänslighet</i>
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Övervätskning		
Psykiska störningar		Ångest Sömnlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Hjärtat		Hjärtsvikt		
Blodkärl			Synkope	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta Dyspné		
Magtarmkanalen	Uppblåsthet Buksmärtor Illamående Kräkningar	Kolorektal polyp Kolonstenos Flatulens Tarmobstruktion Stenos i pankreasgången Pankreatit† Tunntarmsstenos	Polyp i duodenum	<i>Polyp i magsäcken</i>
Lever och gallvägar		Kolecystit Akut kolecystit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället†	Perifert ödem		<i>Vätskeretention</i>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Komplikation till gastrointestinal stomi			
*Inkluderar följande föredragna termer: nasofaryngit, influensa, övre luftvägsinfektion och nedre luftvägsinfektion. † Inkluderar följande föredragna termer: pankreatit, <i>akut pankreatit</i> och kronisk pankreatit. † Inkluderar följande föredragna termer: hematombildning vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället och blödning vid injektionsstället.				

Beskrivning av valda biverkningar

Immunogenicitet

I enlighet med de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller peptider, kan administrering av Revestive potentiellt utlösa utvecklingen av antikroppar. Baserat på integrerade data från två kliniska prövningar hos vuxna med korttarmssyndrom (en randomiserad placebokontrollerad prövning under 6 månader följt av en öppen studie under 24 månader) var utvecklingen av antikroppar mot teduglutid hos patienter som fick subkutan administrering av 0,05 mg/kg teduglutid en gång dagligen 3 % (2/60) i månad 3, 17 % (13/77) i månad 6, 24 % (16/67) i månad 12, 33 % (11/3) i månad 24 och 48 % (14/29) i månad 30. I fas III-studier på patienter med korttarmssyndrom som behandlades med teduglutid under ≥ 2 år, utvecklade 28 % av patienterna antikroppar mot *E. coli*-protein (protein från värdcellen som är kvar efter tillverkningen). Bildandet av antikroppar har inte förknippats med kliniskt relevanta säkerhetsrisker, minskad effekt eller förändrad farmakokinetik hos Revestive.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället inträffade hos 26 % av patienterna med korttarmssyndrom som behandlades med teduglutid, jämfört med 5 % av patienterna i placeboarmen. De reaktioner som rapporterades var hematombildning, rodnad, smärta, svullnad och blödning vid injektionsstället (se även avsnitt 5.3). De flesta reaktionerna var av måttlig svårighetsgrad och inga ledde till läkemedelsutsättning.

C-reaktivt protein

Små öknings av C-reaktivt protein på cirka 25 mg/l har observerats under de sju första dagarna av teduglutid-behandlingen, vilket minskade kontinuerligt under de pågående dagliga injektionerna. Efter 24 veckors behandling med teduglutid visade patienten en liten ökning av C-reaktivt protein på ungefär 1,5 mg/l i genomsnitt. Dessa förändringar var inte associerade med några förändringar av andra laboratorievärden och inte heller med några rapporterade kliniska symtom. Det förelåg inga kliniskt relevanta genomsnittliga öknings av C-reaktivt protein från baslinje efter långvarig behandling med teduglutid i upp till 30 månader.

Pediatrik population

I två slutförda kliniska prövningar rekryterades 87 pediatrika patienter (i åldrarna 1 till 17 år) som exponerades för teduglutid under en period på upp till 6 månader. Ingen patient avbröt prövningarna på grund av en biverkning. Totalt sett var säkerhetsprofilen för teduglutid (inklusive typ och frekvens av biverkningar och immunogenicitet) hos barn och ungdomar (i åldrarna 1–17 år) likartad med den för vuxna.

I tre slutförda kliniska studier på pediatrika patienter (i åldern 4 till < 12 månaders korrigerad ålder) överensstämde säkerhetsprofilen som rapporterades i dessa studier med säkerhetsprofilen som setts i de tidigare pediatrika studierna och inga nya säkerhetsproblem identifierades.

Begränsad långsiktig säkerhetsdata finns tillgänglig för den pediatrika populationen. Inga data finns tillgängliga för barn under 4 månaders ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta dosen teduglutid som studerades under den kliniska utvecklingen var 86 mg/dag under 8 dagar. Inga oväntade systemiska biverkningar observerades (se avsnitt 4.8).

I händelse av en överdos ska patienten övervakas noggrant av en läkare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX08.

Verkningsmekanism

Den naturligt förekommande glukagonliknande peptid-2 (GLP-2) är en peptid som utsöndras av tarmens L-celler och ökar blodflödet i tarmar och portasystemet, hämmar utsöndring av magsyra och minskar tarmrörelserna. Teduglutid är en analog till GLP-2. I flera icke-kliniska studier har teduglutid visats bevara slemhinnans integritet genom att främja reparation och normal tillväxt hos tarmen via en ökning av höjden hos tarmvilli och kryptdjupet.

Farmakodynamisk effekt

I likhet med GLP-2 är teduglutid en peptid med 33 aminosyror, men där aminosyran alanin bytts ut till glycin vid position två sett från N-terminalen. Denna enda ändring av aminosyrasekvens jämfört med den hos naturligt förekommande GLP-2 ger resistens mot *in vivo*-nedbrytning via enzymet dipeptidylpeptidas-IV (DPP-IV), vilket leder till förlängd halveringstid. Teduglutid ökar höjden hos tarmvilli och kryptdjupet i tarmepitelet.

Baserat på fynden från de prekliniska studierna (se avsnitt 4.4 och 5.3) och den föreslagna verkningsmekanismen med trofiska effekter på tarmslemhinnan, förefaller det finnas en risk för att främja tunntarms- och/eller kolonneoplasi. De kliniska studier som har genomförts kunde varken utesluta eller bekräfta en sådan ökad risk. Flera fall av godartade kolorektala polyper inträffade under försöken, dock var frekvensen inte högre jämfört med placebobehandlade patienter. Förutom behovet av att ta bort polyper med koloskopi vid tidpunkten för inledandet av behandling (se avsnitt 4.4), bör varje patient bedömas med avseende på behovet av förstärkt övervakning baserat på patientens egenskaper (t.ex. ålder, bakomliggande sjukdom, tidigare förekomst av polyper och så vidare).

Klinisk effekt

Pediatrik population

Pediatrik population från 4 månader till under 12 månaders ålder

De effektdata som presenteras härrör från en kontrollerad och en okontrollerad huvudstudie med 28 veckors teduglutidbehandling samt två förlängningsstudier med 9 cyklers teduglutidbehandling (24 veckor per cykel). Dessa studier inkluderade spädbarn i åldern 4 till < 12 månaders korrigerad ålder: 10 spädbarn (2 spädbarn i åldern 4 till < 6 månader, 8 spädbarn i åldern 6 till < 12 månader) i den kontrollerade studien (5 i teduglutidbehandlingsgruppen (TED-gruppen) och 5 i standardvårdsgruppen (SOC-gruppen)) samt 2 spädbarn i den okontrollerade studien (båda behandlade). Från den kontrollerade huvudstudien fullföljde 6 av de 10 spädbarnen studien och fortsatte i förlängningsstudien (5 behandlade och 1 obehandlad). Från den okontrollerade huvudstudien fullföljde 2 spädbarn studien och fortsatte i den andra förlängningsstudien (båda behandlade). Spädbarnen i dessa studier behandlades med teduglutid 0,05 mg/kg/dag. Trots det begränsade studieunderlaget i huvud- och förlängningsstudierna observerades kliniskt meningsfulla minskningar av kravet på parenteralt stöd.

Den kontrollerade huvudstudien

Fullständig avvänjning

Ingen patient uppnådde enteral autonomi, dvs. fullständig avvänjning av det parenterala stödet (PS) under varken huvud- eller förlängningsstudierna.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Baserat på data från patientdagboken i den kontrollerade huvudstudien hade 3 patienter (60,0 %) i TED-gruppen och 1 patient (20,0 %) i SOC-gruppen i den kontrollerade huvudstudien minst 20 % reduktion av PS-volym vid slutet av behandlingen (end of treatment, EOT) jämfört med baslinjen (för 2 patienter i SOC-gruppen saknades data). I TED-gruppen var medelförändringen i PS-volym vid EOT jämfört med baslinjen $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dag ($-24,8$ %). I SOC-gruppen var medelförändringen i PS-volym vid EOT jämfört med baslinjen $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dag ($-16,8$ %).

Reduktion av kalorier i parenteral nutrition

Baserat på data från patientdagboken i den kontrollerade huvudstudien var förändringen av kaloriintag via PS jämfört med baslinjen vid EOT $-27,0 \pm 29,47$ % för patienter i TED-gruppen och $-13,7 \pm 21,87$ % i SOC-gruppen.

Reduktion av infusionstid

Enligt dagboken i den kontrollerade huvudstudien var förändringen av PS-infusionstiden vid EOT jämfört med baslinjen $-3,1 \pm 3,31$ timmar/dag ($-28,9$ %) respektive $-1,9 \pm 2,01$ dagar/vecka ($-28,5$ %) i TED-gruppen. I SOC-gruppen var förändringen av PS-infusionstiden vid EOT jämfört med baslinjen $-0,3 \pm 0,63$ timmar/dag ($-1,9$ %) enligt dagboken. Avseende dagar per vecka observerades ingen förändring av PS-infusionstiden.

Den okontrollerade huvudstudien

Fullständig avvänjning

Inga spädbarn uppnådde fullständig avvänjning.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Av de två spädbarn som ingick i och fullföljde studien registrerades en minskning av PS-volymer på $\geq 20\%$ hos ett spädbarn under teduglutidbehandlingen. Medelförändringen i PS-volym vid EOT jämfört med baslinjen var $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dag ($-26,7\%$).

Reduktion av kalorier i parenteral nutrition

Hos spädbarn var medelförändringen i PS-kaloriintag vid EOT jämfört med baslinjen $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dag ($-25,7\%$).

Reduktion av infusionstid

Det fanns ingen förändring i antal timmar av daglig PS-användning hos de två spädbarnen under studien.

Pediatrik population mellan 1 och 17 års ålder

Effektivitetsdata som presenteras härrör från två kontrollerade studier hos pediatrika patienter med upp till 24 veckors varaktighet. Dessa studier omfattade 101 patienter i följande åldersgrupper: 5 patienter i åldern 1–2 år, 56 patienter i åldern 2 till < 6 år, 32 patienter i åldern 6 till < 12 år, 7 patienter i åldern 12 till < 17 år och 1 patient i åldern 17 till < 18 år. Trots det begränsade studieunderlaget, som inte tillät meningsfulla statistiska jämförelser, observerades kliniskt meningsfulla reduktioner av kravet på parenteral nutrition i alla åldersgrupper.

Teduglutid har undersökts i en 12-veckors, öppen, klinisk studie på 42 pediatrika patienter i åldern 1 år till 14 år med SBS som var beroende av parenteral nutrition. Målen med studien var att utvärdera säkerheten, tolerabiliteten och effekten för teduglutid jämfört med standardvård. Tre (3) doser av teduglutid, 0,0125 mg/kg/dag (n = 8), 0,025 mg/kg/dag (n = 14) och 0,05 mg/kg/dag (n = 15), undersöktes i 12 veckor. Fem (5) patienter rekryterades till en standardvårdkohort.

Fullständig avvänjning

Tre patienter (3/15, dvs. 20 %) som fick den rekommenderade teduglutiddosen avvänjdes från parenteral nutrition vid vecka 12. Efter en läkemedelsfri period (washout) på 4 veckor hade två av dessa patienter återigen satts in på parenteralt nutritionsstöd.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Medelförändringen av parenteral nutritionsvolym från baslinjen vid vecka 12 i ITT-populationen baserad på förskrivningsdata från läkare var $-2,57 (\pm 3,56)$ l/vecka, motsvarande en medelminskning på $-39,11\% (\pm 40,79)$, jämfört med $0,43 (\pm 0,75)$ l/vecka, motsvarande en ökning på $7,38\% (\pm 12,76)$ i standardvårdkohorten. Vid vecka 16 (4 veckor efter avslutad behandling) var reduktionerna av parenteral nutritionsvolym fortfarande märkbara men lägre än vad som observerades vid vecka 12 när patienterna fortfarande stod på teduglutid (medelsänkning på $-31,80\% (\pm 39,26)$ jämfört med en ökning på $3,92\% (\pm 16,62)$ i standardvårdgruppen).

Reduktion av kalorier i parenteral nutrition

Vid vecka 12 fanns en medelförändring på $-35,11\% (\pm 53,04)$ från baslinjen av kaloriförbrukning i parenteral nutrition i ITT-populationen baserat på förskrivningsdata från läkare. Den motsvarande förändringen i standardvårdkohorten var $4,31\% (\pm 5,36)$. Vid vecka 16 fortsatte kaloriförbrukningen i parenteral nutrition att minska med procentuella medelförändringar från baslinjen på $-39,15\% (\pm 39,08)$ jämfört med $-0,87\% (\pm 9,25)$ för standardvårdkohorten.

Ökning av enteral nutritionsvolym och enterala kalorier

Baserat på förskrivningsdata var medelförändringen i procent från baslinjen vid vecka 12 av enteral volym i ITT-populationen $25,82\% (\pm 41,59)$ jämfört med $53,65\% (\pm 57,01)$ i standardvårdkohorten. Motsvarande ökning av enterala kalorier var $58,80\% (\pm 64,20)$, jämfört med $57,02\% (\pm 55,25)$ i standardvårdkohorten.

Reduktion av infusionstid

Medelsänkningen från baslinjen vid vecka 12 av antalet dagar/veckor med parenteral nutrition i ITT-populationen baserat på förskrivningsdata från läkare var $-1,36 (\pm 2,37)$ dagar/vecka motsvarande en procentuell sänkning på $-24,49\% (\pm 42,46)$. Det skedde ingen förändring från baslinjen i standardvårdkohorten. Fyra patienter ($26,7\%$) på den rekommenderade teduglutiddosen uppnådde en reduktion på minst tre dagar av de parenterala nutritionsbehoven.

Vid vecka 12, baserat på data från patientdagboken, visade patienter procentuella medelförändringar på $35,55\% (\pm 35,23)$ timmar per dag jämfört med baslinjen, vilket motsvarade reduktioner av timmarna/dag med användning av parenteral nutrition på $-4,18 (\pm 4,08)$, medan patienter i standardvårdkohorten visade minimal förändring av denna parameter vid samma tidpunkt.

Ytterligare en randomiserad, dubbelblind 24 veckors multicenterstudie genomfördes på 59 pediatrika patienter i åldrarna 1 till 17 år som var beroende av parenteralt stöd. Målet var att utvärdera säkerhet/tolerabilitet, farmakokinetik och effekt för teduglutid. Två teduglutiddoser studerades: $0,025\text{ mg/kg/dag}$ ($n = 24$) och $0,05\text{ mg/kg/dag}$ ($n = 26$). Nio patienter inkluderades i en arm med standardvård (SOC). Randomiseringen stratifierades över dosgrupperna utifrån ålder. Resultaten nedan motsvarar ITT-populationen vid den rekommenderade dosen på $0,05\text{ mg/kg/dag}$.

Fullständig avvänjning

Tre (3) pediatrika patienter i gruppen som fick $0,05\text{ mg/kg}$ uppnådde det ytterligare effektmåttet om enteral autonomi vid vecka 24.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Baserat på patienternas dagboksdata uppnådde 18 ($69,2\%$) av patienterna i gruppen som fick $0,05\text{ mg/kg/dag}$ det primära effektmåttet på $\geq 20\%$ reduktion i p.n./i.v. volym vid slutet av behandlingen, jämfört med baslinjen; i SOC-armen uppnådde 1 patient ($11,1\%$) detta effektmått.

Medelförändringen i parenteral nutritionsvolym från baslinjen vid vecka 24 var, baserat på patienternas dagboksdata, $-23,30 (\pm 17,50)$ ml/kg/dag, motsvarande $-41,57\% (\pm 28,90)$. Medelförändringen i SOC-armen var $-6,03 (\pm 4,5)$ ml/kg/dag (motsvarande $-10,21\% [\pm 13,59]$).

Reduktion av infusionstid

Vid vecka 24 fanns en minskning i infusionstid på $-3,03 (\pm 3,84)$ timmar/dag i armen med $0,05\text{ mg/kg/dag}$, motsvarande en procentuell förändring på $-26,09\% (\pm 36,14)$. Förändringen från baslinjen i SOC-armen var $-0,21 (\pm 0,69)$ timmar/dag ($-1,75\% [\pm 5,89]$).

Medelminskningen från baslinjen vid vecka 24 i antalet dagar/vecka med parenteral nutrition var, baserat på patienternas dagboksdata, $-1,34 (\pm 2,24)$ dagar/vecka motsvarande en procentuell minskning på $-21,33\% (\pm 34,09)$. Det förekom ingen reduktion i p.n./i.v. infusionsdagar per vecka i SOC-armen.

Vuxna

Teduglutid studerades hos 17 patienter med korttarmssyndrom. De indelades i fem behandlingsgrupper som fick doser om $0,03$, $0,10$ eller $0,15\text{ mg/kg}$ teduglutid en gång dagligen eller $0,05$ eller $0,075\text{ mg/kg}$ två gånger dagligen i en 21 dagar lång öppen, multicenter, dosintervallstudie. Behandlingen ledde till ökad absorption av vätska i mag-tarmkanalen med ungefär $750\text{--}1000\text{ ml/dag}$, med förbättrad absorption av makronäringsämnen och elektrolyter, minskad mängd stomi- eller fecesvätska och minskad utsöndring av makronäringsämnen, samt ökad strukturell och funktionell adaptation av tarmslemhinnan. De strukturella adaptationerna var övergående och återgick till baslinjen inom tre veckor från avslutad behandling.

I en pivotal, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på patienter med korttarmssyndrom som krävde parenteral nutrition var 43 patienter randomiserade till en $0,05\text{ mg/kg/dag}$ dosering av teduglutid och 43 patienter fick placebo i upp till 24 veckor.

Andelen patienter behandlade med teduglutid som uppnådde 20–100 % minskning av parenteral nutrition vid vecka 20 och 24, var statistiskt signifikant högre jämfört med dem som fick placebo (27 av 43 patienter, 62,8 % jämfört med 13 av 43 patienter, 30,2 %, $p=0,002$). Behandling med teduglutid resulterade i en minskning av behovet av parenteral nutrition med 4,4 l/vecka (från en baslinje före behandlingen på 12,9 liter) jämfört med 2,3 l/vecka (från en baslinje före behandling på 13,2 liter) för placebo efter 24 veckor. Tjugoen (21) patienter behandlade med teduglutid (48,8 %) jämfört med 9 placebopatienter (20,9 %) kunde minska administrering av parenteral nutrition ($p=0,008$) med minst en dag.

Nittiosju (97) procent av de patienter (37 av 39 patienter behandlade med teduglutid) som fullföljde den placebokontrollerade studien ingick i en långvarig förlängningsstudie där alla patienter fick 0,05 mg/kg Revestive dagligen i upp till ytterligare 2 år. Totalt 88 patienter deltog i denna förlängningsstudie, varav 39 behandlades med placebo och 12 ingick i den tidigare studien, men var inte randomiserade; 65 av 88 patienter slutförde förlängningsstudien. Det förelåg fortsatta bevis på ökat svar på behandling i upp till 2,5 år i alla grupper exponerade för teduglutid avseende volymreduktion av parenteral nutrition, ökning av antalet dagar per vecka utan parenteral nutrition och åstadkommande av avvänjning från parenteralt stöd.

Trettio (30) av de 43 teduglutid-behandlade patienterna från den pivotala studien som skrevs in i förlängningsstudien slutförde sammanlagt 30 månaders behandling. Av dessa uppnådde 28 patienter (93 %) en 20-procentig eller större reduktion av parenteralt stöd. Av responders i den pivotala studien som slutförde förlängningsstudien, upprätthöll 21 av 22 (96 %) sitt svar på teduglutid efter ytterligare 2 år av kontinuerlig behandling.

Den genomsnittliga reduktionen i parenteral nutrition ($n=30$) var 7,55 l/vecka (65,6 % reduktion från baslinje). Tio (10) patienter avvandes från parenteralt stöd medan de fick teduglutid-behandling i 30 månader. Patienter fick teduglutid även om de inte längre erfordrade parenteralt stöd. Dessa 10 patienter hade erfordrat parenteralt nutritionsstöd i 1,2 till 15,5 år, och hade före teduglutid-behandling krävt mellan 3,5 l/vecka och 13,4 l/vecka av parenteralt nutritionsstöd. Vid slutet av studien uppnådde 21 (70 %), 18 (60 %) och 18 (60 %) av de 30 som slutförde studien en reduktion av parenteralt stöd på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka.

Av de 39 placebo-patienterna slutförde 29 av dem 24 månader av behandling med teduglutid. Den genomsnittliga reduktionen av parenteral nutrition var 3,11 l/vecka (en ytterligare reduktion på 28,3 %). Sexton (16, 55,2 %) av de 29 som slutförde behandlingen uppnådde en 20-procentig eller större reduktion av parenteral nutrition. Vid slutet av studien uppnådde 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) och 5 (17,2 %) patienter en reduktion av parenteral nutrition på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka. Två (2) patienter avvandes från parenteralt stöd medan de fick teduglutid.

Av de 12 patienterna som inte randomiserades i den pivotala studien slutförde 6 av dem 24 månaders behandling med teduglutid. Den genomsnittliga reduktionen av parenteral nutrition var 4,0 l/vecka (39,4 % reduktion från baslinje – början på förlängningsstudien) och 4 av de 6 (66,7 %) som slutförde studien uppnådde en 20-procentig eller större reduktion av parenteralt stöd. Vid slutet av studien uppnådde 3 (50 %), 2 (33 %) och 2 (33 %) en reduktion av parenteral nutrition på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka. En patient avvandes från parenteralt stöd medan han/hon fick teduglutid.

I en annan dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på patienter med korttarmssyndrom och som erfordrade parenteral nutrition, fick patienterna en teduglutid-dos på 0,05 mg/kg/dag ($n = 35$) eller 0,10 mg/kg/dag ($n = 32$) eller placebo ($n = 16$) under upp till 24 veckor.

Den primära effektanalysen av studieresultaten visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan gruppen som fick teduglutid 0,10 mg/kg/dag och gruppen som fick placebo, medan andelen patienter som fick den rekommenderade teduglutid-dosen på 0,05 mg/kg/dag och som kunde minska parenteral nutrition med minst 20 % vid vecka 20 och 24 var statistiskt signifikant högre jämfört med dem som fick placebo (46 % mot 6,3 %, $p < 0,01$). Behandling med teduglutid ledde till en minskning av behovet av parenteral nutrition vid vecka 24 med 2,5 l/vecka (från en baslinje före behandlingen på 9,6 liter) jämfört med 0,9 l/vecka för placebo (från en baslinje före behandlingen på 10,7 liter).

Behandling med teduglutid ledde till en ökning av det absorberande epitelet genom att signifikant inducera en ökning av tarmvillihöjden i tunntarmen.

Sextiofem (65) patienter inkluderades i en uppföljningsstudie av korttarmssyndrom under upp till ytterligare 28 veckors behandling. Patienter som behandlades med teduglutid fick samma dos som tidigare under hela förlängningsfasen, medan patienter som tidigare fick placebo randomiserades till aktiv behandling med 0,05 eller 0,10 mg/kg/dag.

För patienterna som minskat sin parenterala nutrition med minst 20 % vid vecka 20 och 24 i den inledande studien, kvarstod denna effekt hos 75 % av patienterna på teduglutid efter upp till 1 års sammanhängande behandling.

Den genomsnittliga minskningen av den parenterala nutritionsvolymen var 4,9 l/vecka (52 % minskning från baslinjen) efter ett års sammanhängande teduglutid-behandling.

Två (2) patienter som fick den rekommenderade dosen av teduglutid kunde sluta med parenteral nutrition vid vecka 24. Ytterligare en patient i uppföljningsstudien kunde sluta med parenteral nutrition.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Revestive för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av korttarmssyndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Teduglutid absorberades snabbt från subkutana injektionsställen med de högsta plasmanivåerna ungefär 3–5 timmar efter administreringen för samtliga dosnivåer. Den absoluta biotillgängligheten för subkutan teduglutid är hög (88 %). Ingen ackumulering av teduglutid observerades efter upprepad subkutan administrering.

Distribution

Efter subkutan administrering har teduglutid en synbar distributionsvolym på 26 liter hos patienter med korttarmssyndrom.

Metabolism

Teduglutids metabolism är inte helt klarlagd. Eftersom teduglutid är en peptid är det troligt att den följer den allmänna principen för peptidmetabolism.

Eliminering

Teduglutid har en halveringstid för terminal eliminering på ungefär 2 timmar. Efter intravenös administrering var plasmaclearance för teduglutid ungefär 127 ml/h/kg, vilket motsvarar den glomerulära filtrationshastigheten (GFR). Den renala elimineringen bekräftades i en studie som undersökte farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen ackumulering av teduglutid observerades efter upprepade subkutana administreringar.

Doslinjäritet

Hastigheten och omfattningen av teduglutids absorption är dosproportionell vid enskilda och upprepade subkutana doser upp till 20 mg.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Efter subkutan administrering påvisades likartad C_{max} för teduglutid (som ligger till grund för svarseffekten över åldersgrupperna 4 månaders korrigerad ålder till 17 år) genom farmakokinetisk populationsmodellering baserad på farmakokinetiska prover som samlats in i populationen efter en

daglig subkutan dos på 0,05 mg/kg. Man såg emellertid en lägre exponering (AUC) och kortare halveringstid hos pediatrika patienter i åldern 4 månader till 17 år jämfört med vuxna. Den farmakokinetiska profilen för teduglutid i denna pediatrika population, utvärderad med clearance och distributionsvolym, skilde sig från den som observerades hos vuxna efter korrigering för kroppsvikt. Specifikt minskar clearance i takt med stigande ålder från 4 månader till vuxen ålder. Det finns inga tillgängliga data för pediatrika patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion och terminal njursjukdom.

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader mellan könen observerades i kliniska studier.

Äldre

I en fas I-studie upptäcktes inga skillnader i teduglutids farmakokinetik mellan friska försökspersoner yngre än 65 år och äldre än 65 år. Erfarenheten hos patienter som är äldre än 75 år är begränsad.

Nedsatt leverfunktion

I en fas I-studie undersöktes effekten av nedsatt leverfunktion på teduglutids farmakokinetik efter subkutan administrering av 20 mg teduglutid. Den högsta exponeringen och den totala exponeringen för teduglutid efter enskilda subkutana doser på 20 mg var lägre (10–15 %) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska matchade kontrollpersoner.

Nedsatt njurfunktion

I en fas I-studie undersöktes effekten av nedsatt njurfunktion på teduglutids farmakokinetik efter subkutan administrering av 10 mg teduglutid. Med progressivt försämrad njurfunktion upp till och med terminal njursjukdom ökade teduglutids primära farmakokinetikparametrar med upp till en faktor på 2,6 (AUC_{inf}) och 2,1 (C_{max}) jämfört med friska försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hyperplasi i gallblåsan, gallgångarna inuti levern och bukspottkörtelgångar observerades i studier av kronisk och subkronisk toxicitet. Dessa observationer kunde potentiellt relateras till teduglutids förväntade farmakologi och var i varierande grad reversibla inom en återhämningsperiod på 8 till 13 veckor efter långtidsadministrering.

Reaktioner vid injektionsstället

I prekliniska studier observerades svåra granulomatösa inflammationer som associerades till injektionsstället.

Karcinogenicitet/mutagenicitet

I standarduppsättningen av genotoxicitetstester svarade teduglutid negativt.

I en karcinogenicitetsstudie på råttor observerades behandlingsrelaterade benigna tumörer i gallgångsepitetet hos hanar som exponerades för plasmanivåer av teduglutid som var ungefär 32 och 155 gånger högre än de som sågs hos patienter som administrerades den rekommenderade dagliga dosen (en incidens på 1 av 44 respektive 4 av 48). Adenom i den jejunala tarmslemhinnan observerades hos 1 av 50 hanar och 5 av 50 hanar som exponerats för plasmanivåer av teduglutid som var ungefär 10 och 155 gånger högre än de som sågs hos patienter som administrerats den rekommenderade dagliga dosen. Utöver detta observerades ett jejunalt adenokarcinom hos en hanråtta som administrerats den lägsta testade dosen (djur: human plasmaexponering med en marginal på ungefär 10 gånger).

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier för teduglutid har utförts på råttor och kaniner vid subkutana doser på 0, 2, 10 och 50 mg/kg/dag. Teduglutid var inte förknippat med effekter på reproduktionsfunktionen, *in utero* eller utvecklingsparametrar som mättes i studier som undersökt fertilitet, embryo-/fosterutveckling samt pre- och postnatal utveckling. Farmakokinetiska data visade att teduglutid-exponeringen hos kaninfoster och diande rättungar var mycket låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

L-histidin

Mannitol

Natriumfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatheptahydrat

Natriumhydroxid (pH-justering)

Saltsyra (pH-justering)

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

4 år.

Rekonstituerad produkt

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har visat sig vara 3 timmar vid upp till 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden förhindrar risken för mikrobiologisk kontaminering.

Om beredningen inte används omedelbart ligger ansvaret för förvaringstid och förhållanden under användning på användaren. Beredningen ska förvaras vid 2 till 8 °C i högst 24 timmar, såvida den inte har gjorts under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver

3 ml injektionsflaska (glas) med en gummipropp (brombutyl) innehållande 5 mg teduglutid.

Vätska

Förfylld spruta (glas) med en kolvstång (bromobutyl) innehållande 0,5 ml vätska.

Förpackningsstorlekar om 1 injektionsflaska med pulver med 1 förfylld spruta eller 28 injektionsflaskor med pulver med 28 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hur många injektionsflaskor som krävs för administrering av en dos ska baseras på den enskilda patientens vikt och den rekommenderade dosen på 0,05 mg/kg/dag. Läkaren bör vid varje besök väga patienten för att bestämma den dagliga dosen som ska administreras fram till nästa besök och patienten bör informeras om detta.

Tabeller med injektionsvolym baserat på den rekommenderade dosen per kroppsvikt för både vuxna och pediatrika patienter tillhandahålls i avsnitt 4.2.

Den förfyllda sprutan måste sättas samman med beredningsnålen.

Lös upp pulvret i injektionsflaskan genom att tillsätta all vätska från den förfyllda sprutan.

Injektionsflaskan ska inte skakas, men kan rullas mellan handflatorna och försiktigt vändas upp och ner en gång. När det har bildats en klar, färglös lösning i injektionsflaskan, sug lösningen upp i en injektionsspruta på 1 ml (eller en injektionsspruta på 0,5 ml eller mindre för pediatrik användning) med en gradering på 0,02 ml eller mindre (ej inkluderat i förpackningen).

Om det erfordras två injektionsflaskor upprepas proceduren för den andra flaskan och den ytterligare lösningen suggs upp i injektionssprutan som innehåller lösningen från den första injektionsflaskan. Tryck ut och kassera eventuell volym som överskrider den förskrivna dosen i ml.

Lösningen måste injiceras subkutant i ett rengjort område på buken, eller om detta inte är möjligt, i låret (se avsnitt 4.2 Administreringssätt) med en fin nål för subkutan injektion.

Utförliga anvisningar för beredning och injektion av Revestive tillhandahålls i bipacksedeln.

Lösningen får inte användas om den är grumlig eller innehåller partiklar.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Alla nålar och sprutor ska kasseras i behållare för stickande och skärande avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 augusti 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juni 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings-satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Internationella korttarmssyndromsregistret</p> <p>Icke-interventionsstudie (NIS) för att samla ytterligare säkerhetsdata, för att ytterligare kunna belysa potentialen och riskerna som har beskrivits i riskhanteringsplanen, baserat på ett protokoll som har godkänts av CHMP.</p> <p>Vartannat år bör interimdata från NIS lämnas in.</p> <p>Slutrapport</p>	<p>Fyra interimrapporter kommer att tillhandahållas inom 6 månader från slutdatumen (dvs. kvartal 4 2016, kvartal 4 2018, kvartal 4 2020 och kvartal 4 2022).</p> <p>Kvartal 2 2033</p>

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revestive 1,25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
teduglutid
För barn och ungdomar

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 1,25 mg teduglutid. Efter beredning innehåller varje injektionsflaska 1,25 mg teduglutid i 0,5 ml lösning, motsvarande en koncentration på 2,5 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: L-histidin, mannitol, natriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat.
Vätska: Vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
28 injektionsflaskor med pulver innehållande 1,25 mg teduglutid
28 förfyllda sprutor med 0,5 ml lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Lösningen ska användas omedelbart efter beredning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/787/003 28 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revestive 1,25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Revestive 5 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
teduglutid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 5 mg teduglutid. Efter beredning innehåller varje injektionsflaska 5 mg teduglutid i 0,5 ml lösning, motsvarande en koncentration på 10 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: L-histidin, mannitol, natriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumhydroxid (pH-justering), saltsyra (pH-justering).
Vätska: Vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska med pulver innehållande 5 mg teduglutid
1 förfylld spruta med 0,5 ml lösning
28 injektionsflaskor med pulver innehållande 5 mg teduglutid
28 förfyllda sprutor med 0,5 ml lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.
Lösningen ska användas omedelbart efter beredning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/787/002 1 injektionsflaska
EU/1/12/787/001/28 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revestive 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Revestive 1,25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
teduglutid
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,25 mg teduglutid

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Revestive 5 mg pulver till injektionsvätska, lösning
teduglutid
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ SPRUTA FÖRFYLLED MED VÄTSKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till Revestive

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

För beredning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Revestive 1,25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning teduglutid För barn och ungdomar

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till ditt barns läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Revestive är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Revestive
3. Hur du använder Revestive
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Revestive ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Revestive är och vad det används för

Revestive innehåller den aktiva substansen teduglutid. Den förbättrar upptaget av näringsämnen och vätska från den kvarvarande mag-tarmkanalen (tarmen).

Revestive används för att behandla barn och ungdomar (i åldern 4 månader och äldre) med korttarmssyndrom. Korttarmssyndrom är en sjukdom som innebär att tarmen inte kan absorbera näringsämnen och vätska. Det uppstår ofta då hela eller delar av tunntarmen har opererats bort.

2. Vad du behöver veta innan du använder Revestive

Använd inte Revestive

- om ditt barn är allergiskt mot teduglutid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot tetracyclinrester.
- om ditt barn har eller om man misstänker att han eller hon har cancer.
- om ditt barn har haft cancer i mag-tarmkanalen, inklusive levern, gallblåsan eller gallgångarna och bukspottkörteln inom de senaste fem åren.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan ditt barn använder Revestive:

- om ditt barn har kraftigt nedsatt leverfunktion. Läkaren kommer att ta hänsyn till detta när han eller hon ordinerar detta läkemedel.

- om ditt barn har vissa hjärt-kärlsjukdomar (som påverkar hjärta och/eller blodkärl), som högt blodtryck (hypertoni) eller svagt hjärta (hjärtsvikt). Tecken och symtom inkluderar plötslig viktökning, svullet ansikte, svullna fotleder och/eller andfåddhet.
- om ditt barn har andra svåra sjukdomar som inte är väl kontrollerade. Läkaren kommer att ta hänsyn till detta när han eller hon ordinerar detta läkemedel.
- om ditt barn har nedsatt njurfunktion. Läkaren kan då behöva ordinera en lägre dos av detta läkemedel.

När ditt barn börjar behandling med Revestive och under behandlingens gång kan läkaren behöva justera mängden intravenös vätska eller näring som ditt barn får.

Medicinska kontroller före och under behandling med Revestive

Innan ditt barn påbörjar behandlingen med detta läkemedel måste ett prov tas för att undersöka om det finns blod i avföringen. Ditt barn kommer också att undersökas med koloskopi (en undersökning där insidan av tjocktarmen och ändtarmen undersöks för att kontrollera om det finns polyper [små onormala utväxter] och i så fall få dem borttagna) om barnet har blod i avföringen utan att man vet varför. Om polyper hittas innan ditt barn påbörjar sin behandling med Revestive, kommer barnets läkare att besluta om ditt barn ska använda läkemedlet eller inte. Revestive ska inte användas om man hittar cancer i samband med koloskopin. Ditt barn kommer att genomgå ytterligare koloskopiundersökningar om det fortsätter med behandling med Revestive. Läkaren kommer att övervaka ditt barns kroppsvätskor och elektrolyter eftersom en obalans kan orsaka övervätskning eller uttorkning.

Läkaren kommer att vara särskilt noggrann när det gäller att övervaka tunntarmsfunktionen samt övervaka om det finns tecken och symtom som visar på problem med gallblåsa, gallgångar och bukspottskörtel.

Barn och ungdomar

Barn under 4 månader

Detta läkemedel ska inte användas till barn under 4 månaders ålder. Det beror på att det finns begränsad erfarenhet av att använda Revestive i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Revestive

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om ditt barn använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Revestive kan påverka hur andra läkemedel tas upp i tarmen och därmed även påverka hur bra de fungerar. Läkaren kan behöva ändra dosen av de andra läkemedlen.

Graviditet och amning

Revestive rekommenderas inte om ditt barn är gravid eller ammar.

Om ditt barn är gravid eller ammar, tror att hon kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga, cykling och användning av maskiner

Detta läkemedel kan göra att ditt barn känner sig yr. Om det inträffar ska ditt barn inte köra, cykla eller använda maskiner förrän han eller hon känner sig bättre.

Viktig information om innehållsämnen i Revestive

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

Försiktighet krävs om ditt barn är överkänsligt mot tetracyklin (se avsnittet ”**Använd inte Revestive**”).

3. Hur du använder Revestive

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga ditt barns läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Dos

Rekommenderad daglig dos för ditt barn är 0,05 mg/kg kroppsvikt. Dosen ges i milliliter (ml) lösning.

Läkaren väljer den dos som är bäst för ditt barn i förhållande till barnets kroppsvikt. Läkaren kommer att tala om för dig vilken dos som ska injiceras. Om du är osäker ska du rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Hur du använder Revestive

Revestive injiceras under huden (subkutant) en gång dagligen. Du kan själv injicera läkemedlet eller få hjälp av en annan person, till exempel ditt barns läkare, hans/hennes assistent eller hemsjuksköterska. Om du, eller vårdaren, injicerar läkemedlet måste du eller vårdaren först få noggranna anvisningar av läkaren eller sjuksköterskan. I slutet av denna information finns utförliga anvisningar för hur injektionen ska göras.

Det rekommenderas starkt att varje gång ditt barn får en dos Revestive ska läkemedlets namn och lot-nummer registreras för att upprätthålla en förteckning över de lot-nummer som används.

Om du har använt för stor mängd av Revestive

Om du injicerat mer Revestive än ditt barns läkare ordinerat ska du kontakta läkaren, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har glömt att använda Revestive

Om du glömmer att injicera detta läkemedel (eller inte kan injicera det vid den tidpunkt du brukar), ska du injicera det så snart som möjligt på den dagen. Injicera aldrig mer än en injektion på en och samma dag. Injicera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Revestive

Fortsätt att använda detta läkemedel så länge som ditt barns läkare har ordinerat det till barnet. Sluta inte att använda detta läkemedel utan att rådgöra med läkaren, eftersom en plötsligt avbruten behandling kan leda till ändrad vätskebalans.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta ditt barns läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta läkare omedelbart om du får någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Kronisk hjärtsvikt. Kontakta läkare om ditt barn upplever trötthet, andfåddhet eller svullna fotleder eller ben eller svullet ansikte.
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit). Kontakta läkare eller akutmottagning om ditt barn upplever svåra magsmärter och feber.
- Tarmobstruktion (blockering i tarmarna). Kontakta läkare eller akutmottagning om ditt barn upplever svåra magsmärter, kräkningar och förstoppning.
- Minskat gallflöde från gallblåsan och/eller inflammation i gallblåsan. Kontakta läkare eller akutmottagning om ditt barn upplever gul ton på hud och ögonvitor, klåda, mörk urin och ljust avföring eller smärta i övre högra sidan eller i mitten av buken.

Mindre vanliga (kan förekomma hos 1 av 100 användare):

- Svimning. Om hjärtrytmen och andningen är normal och ditt barn snabbt vaknar ska du tala med läkaren. I övriga fall ska du söka hjälp så snart som möjligt.

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Luftvägsinfektioner (infektioner i bihålorna, halsen, luftvägarna eller lungorna)
- Huvudvärk
- Buksmärter, uppblåst mage, illamående, svullen stomi (en artificiell öppning för avlägsnande av avföring), kräkningar
- Rodnad, smärta eller svullnad vid injektionsstället

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Influensa eller influensaliknande symtom
- Minskad aptit
- Svullna händer och/eller fötter
- Sömnproblem, ångest
- Hosta, andfåddhet
- Polyper (små onormala tillväxter) i tjocktarmen
- Gaser
- Förträngning eller blockering av bukspottkörtelgången, vilket kan orsaka inflammation i bukspottkörteln
- Inflammation i gallblåsan

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Polyper (små onormala tillväxter) i tunntarmen

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Allergisk reaktion (överkänslighet)
- Vätskeansamling
- Polyper (små onormala tillväxter) i magen

Användning till barn och ungdomar

I allmänhet är biverkningarna hos barn och ungdomar likartade med dem som ses hos vuxna.

Det finns begränsad erfarenhet av barn under 4 månaders ålder.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Revestive ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, injektionsflaskan och den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet har dock påvisats i 24 timmar vid 25 °C.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön. Kasta nålar och sprutor i behållare för stickande och skärande avfall.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är teduglutid. En injektionsflaska innehåller 1,25 mg teduglutid. Efter beredning innehåller varje injektionsflaska 1,25 mg teduglutid i 0,5 ml lösning, motsvarande en koncentration på 2,5 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, mannitol, natriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat.
- Vätskan innehåller vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Revestive består av ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (injektionsflaska med 1,25 mg teduglutid, förfylld spruta med 0,5 ml vätska).

Pulvret är vitt och vätskan är klar och färglös.

Revestive levereras i förpackningsstorlekar om 28 injektionsflaskor med pulver och 28 förfyllda sprutor.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

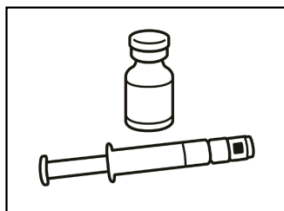
Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Anvisningar för beredning och injektion av Revestive

Viktig information:

- Läs bipacksedeln innan användning av Revestive.
- Revestive är avsett för injektion under huden (subkutan injektion).
- Injicera inte Revestive i en ven (intravenöst) eller muskel (intramuskulärt).
- Förvara Revestive utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd Revestive före utgångsdatum som anges på förpackningen, flaskan och den förfyllda sprutan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
- Får ej frysas.
- Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet har dock påvisats i 24 timmar vid 25 °C.
- Använd inte Revestive om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.
- Kasta nålar och sprutor i behållare för stickande och skärande avfall.



Material som ingår i förpackningen:

- 28 injektionsflaskor med 1,25 mg teduglutid som pulver
- 28 förfyllda sprutor med vätska

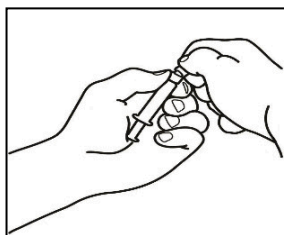
Material som behövs, men som ej ingår i förpackningen:

- Beredningsnålar (storlek 22 G, längd 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5 eller 1 ml injektionssprutor (gradering 0,02 ml eller mindre). **Till barn kan en injektionsspruta på 0,5 ml (eller mindre) användas**
- Fina injektionsnålar för subkutan injektion (t.ex. storlek 26 G, längd 5/8" [0,45 x 16 mm], eller mindre injektionsnålar till barn, om så behövs)
- Alkoholservetter
- Alkoholtorkar
- En punkteringssäker behållare för säker kassering av de använda sprutorna och nålarna

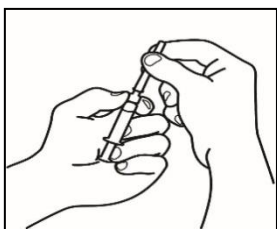
OBS! Innan du startar ska du tvätta händerna och se till att du har en ren arbetsyta innan du fortsätter.

1. Sätt ihop den förfyllda sprutan

När du tagit fram allt material du behöver, ska du sätta ihop den förfyllda sprutan. Följande avsnitt visar hur du gör:



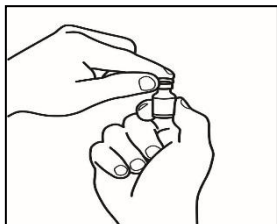
1.1 Ta den förfyllda sprutan med vätska och tryck av den övre delen av den vita plasthylsan så att den är klar för påskruvning av beredningsnålen.



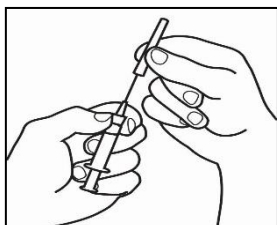
1.2 Skruva fast beredningsnålen (22 G, 1½" (0,7 x 40 mm)) i medurs riktning på den sammansatta förfyllda sprutan.

2. Lös upp pulvret

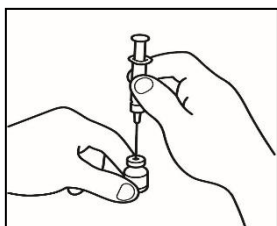
Nu är du klar att lösa upp pulvret i vätskan.



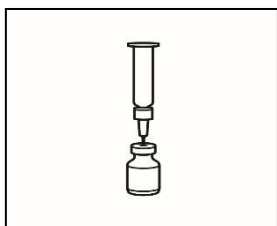
2.1 Avlägsna det blå snäpplocket från injektionsflaskan med pulver, torka av dess övre del med en alkoholservett och låt torka. Rör inte den övre delen av injektionsflaskan.



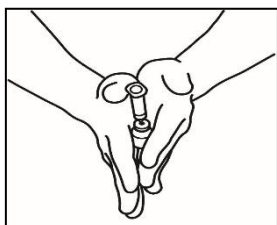
2.2 Avlägsna hylsan från beredningsnålen på den sammansatta förfyllda sprutan med vätskan utan att röra vid änden av nålen.



2.3 Fatta tag i injektionsflaskan med pulver, tryck in beredningsnålen som sitter på den sammansatta förfyllda sprutan i mitten av gummiproppen och tryck varsamt ned kolvstången helt och hållet för att injicera all vätska i injektionsflaskan.

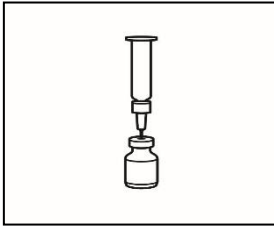


2.4 Lämna beredningsnålen och den tomma sprutan i injektionsflaskan. Låt flaskan stå i ungefär 30 sekunder.



2.5 Rulla injektionsflaskan försiktigt mellan handflatorna i ungefär 15 sekunder. Vänd sedan injektionsflaskan upp och ned en gång med beredningsnålen och den tomma sprutan kvar i injektionsflaskan.

OBS! Injektionsflaskan får ej skakas. Om injektionsflaskan skakas kan det bildas skum vilket gör det svårt att dra upp lösning från injektionsflaskan.



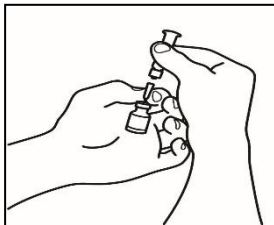
2.6 Låt injektionsflaskan stå i ungefär två minuter.

2.7 Kontrollera om flaskan innehåller pulver som inte lösts upp. Om det finns pulver kvar upprepas steg 2.5 och 2.6. Injektionsflaskan får ej skakas. Om det fortfarande finns pulver kvar, kassera injektionsflaskan och gör om beredningen från början med en ny injektionsflaska.

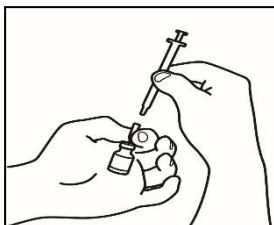
OBS: Den slutliga lösningen ska vara klar. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar ska du inte injicera den.

OBS: När lösningen är färdigberedd ska den användas omedelbart. Förvara den vid högst 25 °C under högst 24 timmar.

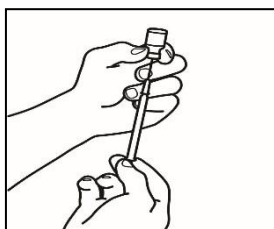
3. Förbered injektionssprutan



3.1 Ta bort beredningssprutan från beredningsnålen som är kvar i injektionsflaskan och kassera beredningssprutan.

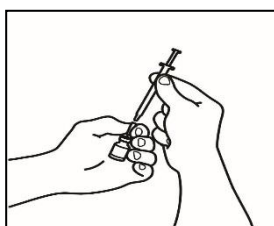


3.2 Fatta tag i injektionssprutan och anslut den till beredningsnålen som sitter kvar i injektionsflaskan.

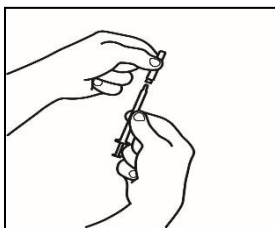


3.3 Vänd injektionsflaskan upp och ned, för fram beredningsnålens spets nära proppen och fyll sprutan helt genom att försiktigt dra ut kolvstången.

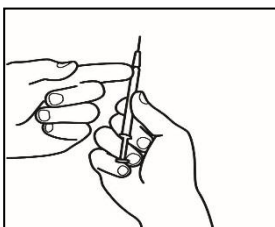
OBS: Om läkaren har sagt att du behöver två injektionsflaskor, ska du bereda en andra förfylld spruta med vätska och en andra injektionsflaska med pulver på samma sätt som visas i huvudsteg 1 och 2. Dra upp vätskan från den andra injektionsflaskan i samma injektionsspruta genom att upprepa steg 3.



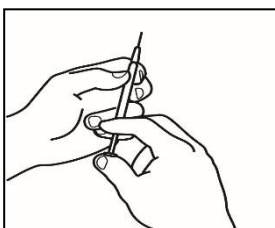
3.4 Ta bort injektionssprutan från beredningsnålen med nålen kvar i injektionsflaskan. Kasta injektionsflaskan och beredningsnålen tillsammans i behållaren för stickande och skärande avfall.



3.5 Fatta tag i injektionsnålen, men ta inte bort nålhylsan av plast. Anslut nålen till injektionssprutan som innehåller läkemedlet.

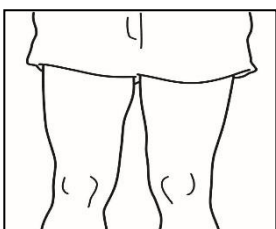
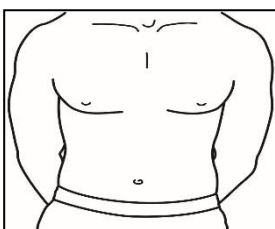


3.6 Kontrollera om sprutan innehåller luftbubblor. Om det finns luftbubblor, knacka lätt på sprutan tills bubblorna stigit till toppen. Tryck sedan försiktigt in kolvstången för att trycka ut luften.



3.7 Ditt barns dos i ml har beräknats av läkaren. Tryck ut eventuellt överskott av vätska från sprutan med nålhylsan fortfarande påsatt, tills den innehåller den dos du ordinerats.

4. Injicera lösningen

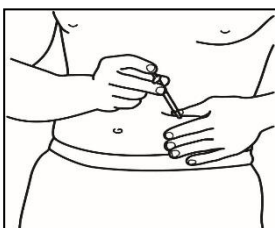


4.1 Hitta ett område på ditt barns mage. Om barnet har smärta eller vävnader som är förhårdnade på magen, kan du hitta ett område på barnets lår där du lätt kan injicera vätskan (se bilden).

OBS: Använd inte samma område varje dag – växla injektionsställe (använd övre, nedre, högra eller vänstra sidan på ditt barns mage) för att undvika obehag. Injicera inte i områden som är inflammerade eller svullna och inte heller i områden med ärr, födelsemärken eller andra förändringar.



4.2 Tvätta injektionsstället på barnets hud med en alkoholtork med en roterande rörelse, inifrån och ut. Låt området lufttorka.



4.3 Avlägsna plasthylsan från nålen på den beredda injektionssprutan. Fatta försiktigt tag runt det tvättade hudområdet runt injektionsstället med ena handen. Håll sprutan med andra handen på samma sätt som du håller en penna. Böj handleden bakåt och tryck snabbt in nålen med 45° vinkel.

4.4 Dra ut kolvstången något. Om du då ser blod i sprutan, dra ut nålen och ersätt nålen på injektionssprutan med en ny i samma storlek. Du kan fortfarande använda det läkemedel som redan finns i sprutan. Försök att injicera på ett annat ställe på det tvättade hudområdet.

4.5 Injicera läkemedlet långsamt genom att stadigt trycka in kolvstången tills allt läkemedel är injicerat och sprutan är tom.

4.6 Dra ut nålen rakt ut från huden och kasta nålen och sprutan tillsammans i behållaren för stickande och skärande avfall. Det kan uppstå en liten blödning. Om det behövs kan du trycka försiktigt mot injektionsstället med en alkoholtork eller gasväv tills blödningen har upphört.

4.7 Kasta alla nålar och sprutor i en behållare för stickande och skärande avfall eller en behållare med hårda väggar (till exempel en tom rengöringsmedelsflaska med lock). Nålar ska inte kunna tränga igenom denna behållare (ovansidan och sidorna). Om du behöver en behållare för stickande och skärande avfall ska du kontakta ditt barns läkare.

Bipacksedel: Information till användaren

Revestive 5 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning teduglutid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Revestive är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Revestive
3. Hur du använder Revestive
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Revestive ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Revestive är och vad det används för

Revestive innehåller den aktiva substansen teduglutid. Den förbättrar upptaget av näringsämnen och vätska från den kvarvarande mag-tarmkanalen (tarmen).

Revestive används för att behandla vuxna, barn och ungdomar (i åldern 4 månader och äldre) med korttarmssyndrom. Korttarmssyndrom är en sjukdom som innebär att tarmen inte kan absorbera näringsämnen och vätska. Det uppstår ofta då hela eller delar av tunntarmen har opererats bort.

2. Vad du behöver veta innan du använder Revestive

Använd inte Revestive

- om du är allergisk mot teduglutid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot tetracyclinrester.
- om du har eller om man misstänker att du har cancer.
- om du har haft cancer i mag-tarmkanalen, inklusive levern, gallblåsan eller gallgångarna och bukspottkörteln inom de senaste fem åren.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Revestive:

- om du har kraftigt nedsatt leverfunktion. Läkaren kommer att ta hänsyn till detta när han eller hon ordinerar detta läkemedel.
- om du har vissa hjärt-kärlsjukdomar (som påverkar hjärta och/eller blodkärl), som högt blodtryck (hypertoni) eller svagt hjärta (hjärtsvikt). Tecken och symtom inkluderar plötslig viktökning, svullet ansikte, svullna fotleder och/eller andfåddhet.

- om du har andra svåra sjukdomar som inte är väl kontrollerade. Läkaren kommer att ta hänsyn till detta när han eller hon ordinerar detta läkemedel.
- om du har nedsatt njurfunktion. Läkaren kan då behöva ordinera en lägre dos av detta läkemedel.

När du börjar behandling med Revestive och under behandlingens gång kan läkaren behöva justera mängden intravenös vätska eller näring som du får.

Medicinska kontroller före och under behandling med Revestive

Innan du börjar behandlingen med detta läkemedel behöver läkaren utföra en koloskopi (en undersökning där insidan av tjocktarmen och ändtarmen undersöks) för att kontrollera om det finns polyper (små onormala utväxter) i tarmen och i så fall avlägsna dem. Det rekommenderas att din läkare utför dessa undersökningar en gång om året under de 2 första åren efter påbörjad behandling och sedan minst vart femte år. Om det hittas polyper antingen före eller under behandlingen med Revestive, kommer din läkare att besluta om du ska fortsätta med detta läkemedel eller inte. Revestive ska inte användas om man hittar en cancer i samband med koloskopin. Läkaren kommer att övervaka dina kroppsvätskor och elektrolyter eftersom en obalans kan orsaka övervätskning eller uttorkning.

Din läkare kommer att vara särskilt noggrann när det gäller att övervaka tunntarmsfunktionen samt övervaka om det finns tecken och symtom som visar på problem med gallblåsa, gallgångar och bukspottkörtel.

Barn och ungdomar

Medicinska kontroller före och under behandling med Revestive

Innan du påbörjar behandlingen med detta läkemedel måste ett prov tas för att undersöka om det finns blod i avföringen. Du kommer också att undersökas med koloskopi (en undersökning där insidan av tjocktarmen och ändtarmen undersöks för att kontrollera om det finns polyper [små onormala utväxter] och i så fall få dem borttagna) om du har blod i avföringen utan att man vet varför. Om polyper hittas innan du påbörjar din behandling med Revestive, kommer din läkare att besluta om du ska använda läkemedlet eller inte. Revestive ska inte användas om man hittar cancer i samband med koloskopin. Du kommer att genomgå ytterligare koloskopiundersökningar om du fortsätter med behandling med Revestive. Läkaren kommer att övervaka ditt barns kroppsvätskor och elektrolyter eftersom en obalans kan orsaka övervätskning eller uttorkning.

Barn under 4 månader

Detta läkemedel ska inte användas till barn under 4 månaders ålder. Det beror på att det finns begränsad erfarenhet av att använda Revestive i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Revestive

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Revestive kan påverka hur andra läkemedel tas upp i tarmen och därmed även påverka hur bra de fungerar. Läkaren kan behöva ändra dosen av de andra läkemedlen.

Graviditet och amning

Revestive rekommenderas inte om du är gravid eller ammar.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan göra att du känner dig yr. Om det inträffar ska du inte köra eller använda maskiner förrän du känner dig bättre.

Viktig information om innehållsämnen i Revestive

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. det är näst intill "natriumfritt".

Försiktighet krävs om du är överkänslig mot tetracyklin (se avsnittet "Använd inte Revestive").

3. Hur du använder Revestive

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Dos

Rekommenderad daglig dos är 0,05 mg/kg kroppsvikt. Dosen ges i milliliter (ml) lösning.

Läkaren väljer den dos som är bäst för dig i förhållande till din kroppsvikt. Din läkare kommer att tala om för dig vilken dos som ska injiceras. Om du är osäker ska du rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Användning för barn och ungdomar

Revestive kan användas till barn och ungdomar (i åldern 4 månader och äldre). Använd detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.

Hur du använder Revestive

Revestive injiceras under huden (subkutant) en gång dagligen. Du kan själv injicera läkemedlet eller få hjälp av en annan person, till exempel din läkare, hans/hennes assistent eller din sjuksköterska. Om du, eller din vårdare, injicerar läkemedlet måste du eller din vårdare först få noggranna anvisningar av läkare eller sjuksköterska. I slutet av denna information finns utförliga anvisningar för hur injektionen ska göras.

Det rekommenderas starkt att varje gång du eller ditt barn får en dos Revestive ska läkemedlets namn och lot-nummer registreras för att upprätthålla en förteckning över de lot-nummer som används.

Om du har använt för stor mängd av Revestive

Om du injicerat mer Revestive än läkaren ordinerat ska du kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har glömt att använda Revestive

Om du glömmer att injicera detta läkemedel (eller inte kan injicera det vid den tidpunkt du brukar), ska du injicera det så snart som möjligt på den dagen. Injicera aldrig mer än en injektion på en och samma dag. Injicera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Revestive

Fortsätt att använda detta läkemedel så länge som din läkare har ordinerat det till dig. Sluta inte att använda detta läkemedel utan att rådgöra med läkare, eftersom en plötsligt avbruten behandling kan leda till ändrad vätskebalans.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta läkare omedelbart om du får någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Kronisk hjärtsvikt. Kontakta läkare om du upplever trötthet, andfåddhet eller svullna fotleder eller ben eller svullet ansikte.
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit). Kontakta läkare eller akutmottagning om du upplever svåra magsmärtor och feber.
- Tarmobstruktion (blockering i tarmarna). Kontakta läkare eller akutmottagning om du upplever svåra magsmärtor, kräkningar och förstoppning.
- Minskat gallflöde från gallblåsan och/eller inflammation i gallblåsan. Kontakta läkare eller akutmottagning om du upplever gul ton på hud och ögonvitor, klåda, mörk urin och ljus avföring eller om du upplever smärta i övre högra sidan eller i mitten av buken.

Mindre vanliga (kan förekomma hos 1 av 100 användare):

- Svimning. Om hjärtrytmen och andningen är normal och du snabbt vaknar ska du tala med läkare. I övriga fall ska du söka hjälp så snart som möjligt.

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Luftvägsinfektioner (infektioner i bihålorna, halsen, luftvägarna eller lungorna)
- Huvudvärk
- Buksmärtor, uppblåst mage, illamående, svullen stomi (en artificiell öppning för avlägsnande av avföring), kräkningar
- Rodnad, smärta eller svullnad vid injektionsstället

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Influensa eller influensaliknande symtom
- Minskad aptit
- Svullna händer och/eller fötter
- Sömnproblem, ångest
- Hosta, andfåddhet
- Polyper (små onormala tillväxter) i tjocktarmen
- Gaser
- Förträngning eller blockering av bukspottkörtelgången, vilket kan orsaka inflammation i bukspottkörteln
- Inflammation i gallblåsan

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Polyper (små onormala tillväxter) i tunntarmen

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Allergisk reaktion (överkänslighet)
- Vätskeansamling
- Polyper (små onormala tillväxter) i magen

Användning till barn och ungdomar

I allmänhet är biverkningarna hos barn och ungdomar likartade med dem som ses hos vuxna.

Det finns begränsad erfarenhet av barn under 4 månaders ålder.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Revestive ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, injektionsflaskan och den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet har dock påvisats i 3 timmar vid 25 °C.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön. Kasta nålar och sprutor i behållare för stickande och skärande avfall.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är teduglutid. En injektionsflaska innehåller 5 mg teduglutid. Efter beredning innehåller varje injektionsflaska 5 mg teduglutid i 0,5 ml lösning, motsvarande en koncentration på 10 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, mannitol, natriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumhydroxid (pH-justering), saltsyra (pH-justering).
- Vätskan innehåller vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Revestive består av ett pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (injektionsflaska med 5 mg teduglutid, förfylld spruta med 0,5 ml vätska).

Pulvret är vitt och vätskan är klar och färglös.

Revestive levereras i förpackningsstorlekar om 1 injektionsflaska med pulver och 1 förfylld spruta eller 28 injektionsflaskor med pulver och 28 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

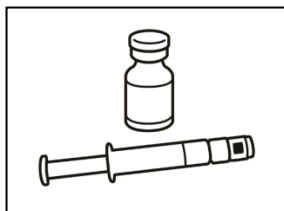
Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Anvisningar för beredning och injektion av Revestive

Viktig information:

- Läs bipacksedeln innan användning av Revestive.
- Revestive är avsett för injektion under huden (subkutan injektion).
- Injicera inte Revestive i en ven (intravenöst) eller muskel (intramuskulärt).
- Förvara Revestive utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd Revestive före utgångsdatum som anges på förpackningen, flaskan och den förfyllda sprutan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Får ej frysas.
- Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet har dock påvisats i 3 timmar vid 25 °C.
- Använd inte Revestive om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.
- Kasta nålar och sprutor i behållare för stickande och skärande avfall.



Material som ingår i förpackningen:

- 1 eller 28 injektionsflaskor med 5 mg teduglutid som pulver
- 1 eller 28 förfyllda sprutor med vätska.

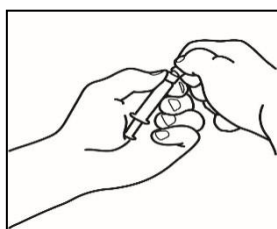
Material som behövs, men som ej ingår i förpackningen:

- Beredningsnålar (storlek 22 G, längd 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5 eller 1 ml injektionssprutor (gradering 0,02 ml eller mindre). **Till barn kan en injektionsspruta på 0,5 ml (eller mindre) användas**
- Fina injektionsnålar för subkutan injektion (t.ex. storlek 26 G, längd 5/8" [0,45 x 16 mm], eller mindre injektionsnålar till barn, om så behövs)
- Alkoholservetter
- Alkoholtorkar
- En punkteringssäker behållare för säker kassering av de använda sprutorna och nålarna.

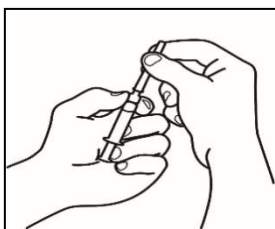
OBS: Innan du startar ska du tvätta händerna och se till att du har en ren arbetsyta innan du fortsätter.

1. Sätt ihop den förfyllda sprutan

När du tagit fram allt material du behöver, ska du sätta ihop den förfyllda sprutan. Följande avsnitt visar hur du gör:



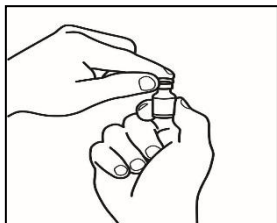
1.1 Ta den förfyllda sprutan med vätska och tryck av den övre delen av den vita plastylsan på den förfyllda sprutan så att den är klar för påskruvning av beredningsnålen.



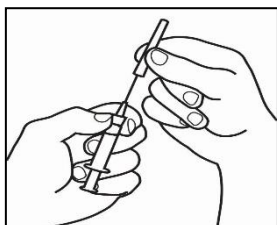
1.2 Skruva fast beredningsnålen (22 G, 1½" [0,7 x 40 mm]) i medurs riktning på den sammansatta förfyllda sprutan.

2. Lös upp pulvret

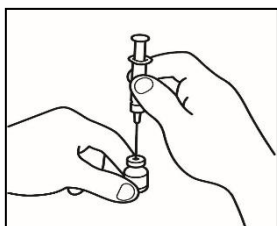
Nu är du klar att lösa upp pulvret i vätskan.



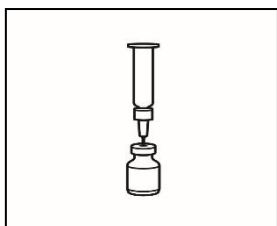
2.1 Avlägsna det gröna snäpplocket från injektionsflaskan med pulver, torka av dess övre del med en alkoholservett och låt torka. Rör inte den övre delen av injektionsflaskan.



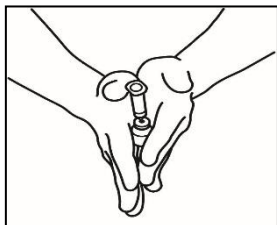
2.2 Avlägsna hylsan från beredningsnålen på den sammansatta förfyllda sprutan med vätskan utan att röra vid änden av nålen.



2.3 Fatta tag i injektionsflaskan med pulver, tryck in beredningsnålen som sitter på den sammansatta förfyllda sprutan i mitten av gummiproppen och tryck varsamt ned kolvstången helt och hållet för att injicera all vätska i injektionsflaskan.

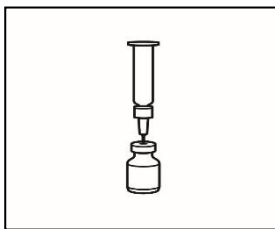


2.4 Lämna beredningsnålen och den tomma sprutan i injektionsflaskan. Låt flaskan stå i ungefär 30 sekunder.



2.5 Rulla injektionsflaskan försiktigt mellan handflatorna i ungefär 15 sekunder. Vänd sedan injektionsflaskan upp och ned en gång med beredningsnålen och den tomma sprutan kvar i injektionsflaskan.

OBS! Injektionsflaskan får ej skakas. Om injektionsflaskan skakas kan det bildas skum vilket gör det svårt att dra upp lösning från injektionsflaskan.



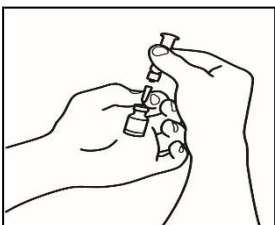
2.6 Låt injektionsflaskan stå i ungefär två minuter.

2.7 Kontrollera om flaskan innehåller pulver som inte lösts upp. Om det finns pulver kvar upprepas steg 2.5 och 2.6. Injektionsflaskan får ej skakas. Om det fortfarande finns pulver kvar, kassera injektionsflaskan och gör om beredningen från början med en ny injektionsflaska.

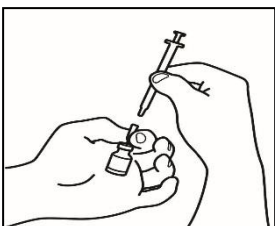
OBS: Den slutliga lösningen ska vara klar. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar ska du inte injicera den.

OBS: När lösningen är färdigberedd ska den användas omedelbart. Förvara den vid högst 25 °C under högst 3 timmar.

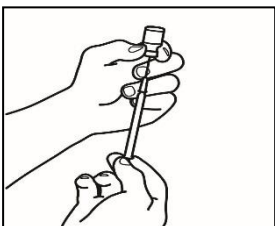
3. Förbered injektionssprutan



3.1 Ta bort beredningssprutan från beredningsnålen som är kvar i injektionsflaskan och kassera beredningssprutan.

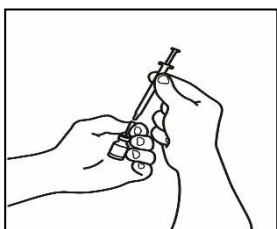


3.2 Fatta tag i injektionssprutan och anslut den till beredningsnålen som sitter kvar i injektionsflaskan.

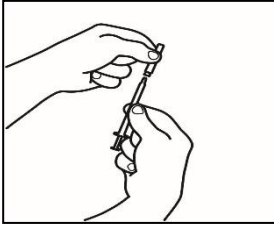


3.3 Vänd injektionsflaskan upp och ned, för fram beredningsnålens spets nära proppen och fyll sprutan helt genom att försiktigt dra ut kolvstången.

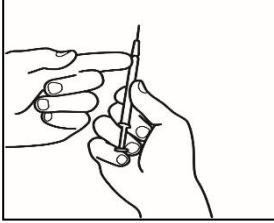
OBS! Om läkaren har sagt att du behöver två injektionsflaskor, ska du bereda en andra förfylld spruta med vätska och en andra injektionsflaska med pulver på samma sätt som visas i huvudsteg 1 och 2. Dra upp vätskan från den andra injektionsflaskan i samma injektionsspruta genom att upprepa steg 3.



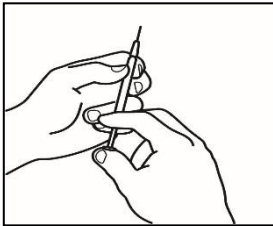
3.4 Ta bort injektionssprutan från beredningsnålen med nålen kvar i injektionsflaskan. Kasta injektionsflaskan och beredningsnålen tillsammans i behållaren för stickande och skärande avfall.



3.5 Fatta tag i injektionsnålen, men ta inte bort nålhylsan av plast. Anslut nålen till injektionssprutan som innehåller läkemedlet.

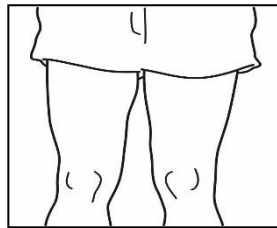
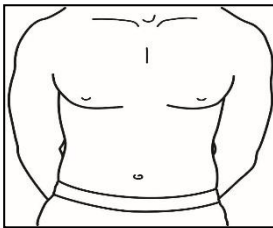


3.6 Kontrollera om sprutan innehåller luftbubblor. Om det finns luftbubblor, knacka lätt på sprutan tills bubblorna stigit till toppen. Tryck sedan försiktigt in kolvstången för att trycka ut luften.



3.7 Din dos i ml har beräknats av din läkare. Tryck ut eventuellt överskott av vätska från sprutan med nålhylsan fortfarande påsatt, tills den innehåller den dos du ordinerats.

4. Injicera lösningen

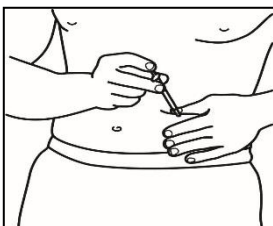


4.1 Hitta ett område på magen. Om du har smärta eller vävnader som är förhårdnade på magen, kan du hitta ett område på låret där du lätt kan injicera vätskan (se bilden).

OBS! Använd inte samma område varje dag – växla injektionsställe (använd övre, nedre, högra eller vänstra sidan på din mage) för att undvika obehag. Injicera inte i områden som är inflammerade eller svullna och inte heller i områden med ärr, födelsemärken eller andra förändringar.



4.2 Tvätta injektionsstället på huden med en alkoholtork med en roterande rörelse, inifrån och ut. Låt området lufttorka.



4.3 Avlägsna plasthylsan från nålen på den beredda injektionssprutan. Fatta försiktigt tag runt det tvättade hudområdet runt injektionsstället med ena handen. Håll sprutan med andra handen på samma sätt som du håller en penna. Böj handleden bakåt och tryck snabbt in nålen med 45° vinkel.

4.4 Dra ut kolvstången något. Om du då ser blod i sprutan, dra ut nålen och ersätt nålen på injektionssprutan med en ny i samma storlek. Du kan fortfarande använda det läkemedel som redan finns i sprutan. Försök att injicera på ett annat ställe på det tvättade hudområdet.

4.5 Injicera läkemedlet långsamt genom att stadigt trycka in kolvstången tills allt läkemedel är injicerat och sprutan är tom.

4.6 Dra ut nålen rakt ut från huden och kasta nålen och sprutan tillsammans i behållaren för stickande och skärande avfall. Det kan uppstå en liten blödning. Om det behövs kan du trycka försiktigt mot injektionsstället med en alkoholtork eller gasväv tills blödningen har upphört.

4.7 Kasta alla nålar och sprutor i en behållare för stickande och skärande avfall eller en behållare med hårda väggar (till exempel en tom rengöringsmedelsflaska med lock). Nålar ska inte kunna tränga igenom denna behållare (ovansidan och sidorna). Om du behöver en behållare för stickande och skärande avfall ska du kontakta din läkare.