

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 5 mg Teduglutid*.

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entsprechend einer Konzentration von 10 mg/ml.

*Analog des Glucagon-like Peptids-2 (GLP-2), hergestellt in *Escherichia-coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das Pulver ist weiß und das Lösungsmittel klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Revestive ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS) begonnen werden.

Die Therapie sollte solange nicht begonnen werden, bis begründet davon ausgegangen werden kann, dass der Patient nach einer Phase der intestinalen Adaption stabil ist. Vor Beginn der Therapie sollte zunächst eine Optimierung und Stabilisierung der intravenösen Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr angestrebt werden.

Die klinische Beurteilung durch den Arzt sollte individuelle Behandlungsziele und Präferenzen des Patienten berücksichtigen. Wenn keine allgemeine Verbesserung des Zustandes des Patienten erzielt wird, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei allen Patienten sollte die Wirksamkeit und Sicherheit gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien regelmäßig und engmaschig überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis Revestive beträgt einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Das pro Körpergewicht zu injizierende Volumen ist in Tabelle 1 unten angegeben. Aufgrund der Heterogenität

der KDS-Population kann für manche Patienten unter sorgfältiger Beobachtung eine Heruntertitration der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden, um die Verträglichkeit der Behandlung zu optimieren. Falls eine Dosis vergessen wird, muss diese so bald wie möglich am selben Tag appliziert werden.

Die Behandlungswirkung sollte nach 6 Monaten bewertet werden. Bei Patienten, die von der parenteralen Ernährung entwöhnt wurden, wird die Fortsetzung der Behandlung empfohlen.

Tabelle 1

| Körpergewicht | Injektionsvolumen |
|---------------|-------------------|
| 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 |

Kinder und Jugendliche (≥ 1 Jahr)

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Kurzdarmsyndrom (KDS) begonnen werden.

Die empfohlene Dosis Revestive bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 bis 17 Jahren) ist die gleiche wie für Erwachsene (0,05 mg/kg Körpergewicht einmal täglich). Das pro Körpergewicht zu injizierende Volumen ist in Tabelle 2 unten angegeben.

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte die Anwendung so bald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. Empfohlen wird ein Behandlungszeitraum von 12 Wochen, nach dem die Behandlungswirkung beurteilt werden sollte. Für Kinder und Jugendliche liegen keine Daten über mehr als 12 Wochenvor.

Tabelle 2

| Körpergewicht | Injektionsvolumen |
|---------------|---|
| 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 | Siehe Tabelle 1 unter Abschnitt „Erwachsene“. |

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte die tägliche Dosis um 50 % reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Basierend auf einer Studie an Patienten im Child-Pugh-Stadium B ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Revestive nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Revestive bei Kindern unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die rekonstituierte Lösung wird durch subkutane Injektion einmal täglich angewendet. Dabei sollte jedes Mal ein anderer der 4 Quadranten des Abdomens als Injektionsstelle gewählt werden. Sollte eine Injektion ins Abdomen durch Schmerzen, narbiges oder verhärtetes Gewebe behindert werden, kann auch der Oberschenkel gewählt werden. Revestive darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen das in Spuren vorhandene Tetracyclin.

Aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität).

Patienten mit einer anamnestisch bekannten malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatoobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Colorektale Polypen

Zu Beginn der Behandlung mit Revestive sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden. Während der ersten zwei Behandlungsjahre mit Revestive wird eine jährliche Kontrollkoloskopie (oder eine andere bildgebende Untersuchung) empfohlen. Weitere Koloskopien im Abstand von mindestens fünf Jahren werden empfohlen. Anhand der Patientenmerkmale (z. B. Alter, Grunderkrankungen) sollte individuell bewertet werden, ob häufigere Kontrollen notwendig sind. Siehe auch Abschnitt 5.1. Falls ein Darmpolyp entdeckt wird, wird die Befolgung der aktuellen Leitlinien zur Nachsorge bei Darmpolypen empfohlen. Im Falle einer Malignität ist die Behandlung mit Revestive zu beenden (siehe Abschnitt 4.3).

Neoplasien des Gastrointestinaltrakts und des hepatobiliären Systems

In der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden gutartige Tumoren im Dünndarm und in den extrahepatischen Gallengängen gefunden. Diese Befunde wurden in klinischen Studien von mehr als 1-jähriger Dauer nicht bestätigt. Wird eine Neoplasie entdeckt, ist diese zu entfernen. Im Fall einer Malignität ist die Behandlung mit Revestive zu beenden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Gallenblase und Gallengänge

Fälle von Cholezystitis, Cholangitis und Cholelithiasis sind in klinischen Studien berichtet worden. Beim Auftreten von Symptomen, die der Gallenblase oder den Gallengängen zuzuordnen sind, muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der t Revestive-Behandlung erneut beurteilt werden.

Erkrankungen des Pankreas

In klinischen Studien wurde über unerwünschte Ereignisse, die die Bauchspeicheldrüse betreffen, wie chronische und akute Pankreatitis, Pankreasgangstenose, Pankreasinfektionen oder erhöhte Amylase- und Lipasewerte im Blut berichtet. Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche die Bauchspeicheldrüse betreffen, muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Revestive-Behandlung erneut beurteilt werden.

Regelmäßige Kontrollen des Dünndarms, der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas

KDS-Patienten sind gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien engmaschig zu überwachen. Dies umfasst in der Regel eine Überwachung der Funktion des Dünndarms sowie der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas auf bestimmte Anzeichen und Symptome und, falls indiziert, zusätzliche Laboruntersuchungen und Untersuchungen mit geeigneten bildgebenden Verfahren.

Darmverschluss

In klinischen Studien sind Fälle von Darmverschluss berichtet worden. Im Fall von wiederholt auftretendem Darmverschluss muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Revestive-Behandlung erneut beurteilt werden.

Herz-Kreislauf-System

Aufgrund erhöhter Flüssigkeitsresorption sollten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Hypertonie hinsichtlich einer Flüssigkeitsretention überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Therapie. Patienten sollten angewiesen werden, bei plötzlicher Gewichtszunahme, Schwellungen der Fußknöchel und/oder Dyspnoe ihren Arzt aufzusuchen. Generell kann eine Flüssigkeitsretention durch eine angemessene und rechtzeitige Bewertung der parenteralen Ernährungsnotwendigkeiten vermieden werden. Diese Bewertung sollte in den ersten Monaten der Behandlung rengmaschiger vorgenommen werden. Im Fall einer signifikanten Verschlechterung der kardiovaskulären Erkrankung muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Revestive-Behandlung erneut beurteilt werden.

Flüssigkeitsmanagement unter der Behandlung mit Revestive

Bei Patienten, die Revestive erhalten, sollte die parenterale Ernährung vorsichtig reduziert und nicht abrupt beendet werden. Nach einer Reduktion der parenteralen Ernährung ist der Flüssigkeitsstatus des Patienten zu beurteilen und ggf. entsprechend anzupassen.

Begleitmedikation

Patienten, die eine orale Begleitmedikation mit Arzneimitteln erhalten, die eine Dosistitration erfordern oder einen engen therapeutischen Index haben, sollten aufgrund einer eventuell erhöhten Resorption sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Begleiterkrankungen

Revestive wurde an Patienten mit schwerwiegenden, klinisch instabilen Begleiterkrankungen (z. B. kardiovaskuläre, respiratorische, renale, infektiöse, endokrine, hepatische oder ZNS-Erkrankungen) oder an Patienten mit einer Krebserkrankung in den letzten 5 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3). Bei der Verschreibung von Revestive ist daher Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Revestive wurde an Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Die Daten über die Anwendung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sprechen nicht für die Notwendigkeit einer Anwendungsbeschränkung.

Therapieabbruch

Aufgrund des Risikos einer Dehydrierung sollte Revestive mit Vorsicht abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

Revestive enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Revestive ist bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetracyclin mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche

Siehe auch die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen bei Erwachsenen in diesem Abschnitt.

Colorektale Polypen/Neoplasien

Vor Beginn der Behandlung mit Revestive ist bei allen Kindern der Stuhl auf okkultes Blut zu untersuchen. Jährliche Kontrollen sind angezeigt, so lange die Kinder Revestive erhalten.

Vor Einleitung der Revestive-Behandlung sollten Kinder im Alter von 12 Jahren und älter einer Koloskopie/Sigmoidoskopie unterzogen werden (sofern innerhalb des vorangegangenen Jahres keine solche Untersuchung durchgeführt wurde). Kinder unter 12 Jahren sollten ebenfalls einer Darmspiegelung unterzogen werden, wenn unerklärliche Blutbeimengungen im Stuhl festgestellt wurden. Nach einjähriger Behandlung wird für alle Kinder eine Koloskopie empfohlen, und bei fortgesetzter Behandlung mit Revestive empfiehlt sich mindestens alle 5 Jahre eine Kontrollkoloskopie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine *In-Vitro*-Studie zeigte, dass Teduglutid die Wirkstoff-abbauenden Cytochrom-P450-Enzyme nicht inhibiert. Basierend auf der pharmakodynamischen Wirkung von Teduglutid besteht die Möglichkeit einer erhöhten Resorption von Begleitmedikationen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Revestive bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Revestive während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teduglutid in die Muttermilch übergeht. Nach einmaliger subkutaner Injektion von 25 mg/kg lag die mittlere Teduglutid-Konzentration in der Milch bei Ratten bei weniger als 3% der mütterlichen Teduglutid-Plasmakonzentration. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Revestive während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Teduglutid auf die menschliche Fertilität vor. Daten aus tierexperimentellen Studien weisen nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Revestive hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sind Fälle von Synkopen in klinischen Studien berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Derartige Ereignisse könnten die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf 2 Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Revestive an 109 KDS-Patienten, die mit Dosen von 0,05 mg/kg/Tag und 0,10 mg/kg/Tag bis zu 24 Wochen lang behandelt wurden, wurde das Nebenwirkungsprofil erfasst. Bei ca. 52 % der mit Teduglutid behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf (*gegenüber* 36 % der mit Placebo behandelten Patienten). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren abdominale Schmerzen und Blähungen (49 %), Atemwegsinfektionen (28 %), Übelkeit (27 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (21 %), Kopfschmerzen (17 %), Erbrechen (14 %) und periphere Ödeme (10 %). Bei etwa 38 % der behandelten Patienten mit Stoma gab es gastrointestinale Komplikationen des Stomas. Die Mehrheit der Reaktionen war leicht oder mäßig ausgeprägt.

Es wurden keine neuen Nebenwirkungen bei Patienten festgestellt, die 0,05 mg/kg/Tag Revestive für bis zu 30 Monate im Rahmen einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die erfassten Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt festgelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Häufigkeit | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|---|--------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Systemorganklassen | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektionen der Atemwege | Grippe | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | verminderter Appetit | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Angstzustände Schlafstörungen | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Parästhesie | |

| Häufigkeit | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|--|--|--|--------------|
| Systemorganklassen | | | |
| Herzerkrankungen | | Kongestive Herzinsuffizienz | |
| Gefäßerkrankungen | | Hitzegefühl | Synkopen |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | | Dyspnoe Husten | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | abdominale Schmerzen und Blähungen Erbrechen Übelkeit gastrointestinale Stoma- Komplikationen* | Pankreatitis Darmverschluss | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Cholestase und Cholezystitis | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Allergische Dermatitis Ausschlag | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | Gelenkschmerzen | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Nierenkoliken Empfindlichkeit im Nierenlager | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | peripheres Ödem Reaktionen an der Injektionsstelle | Brustschmerzen nächtliches Schwitzen | |
| Untersuchungen | | C-reaktives Protein erhöht | |

*Eine gastrointestinale Komplikation am Stoma (Schwellung des Stomas und damit verbundene Komplikationen) ist eher als ein Zeichen der Wirksamkeit und nicht als eine Nebenwirkung einzustufen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Entsprechend den potentiell immunologischen Eigenschaften von Arzneimitteln, die Peptide enthalten, kann die Anwendung von Revestive möglicherweise zur Entwicklung von Antikörpern führen. In klinischen Phase-3-Studien an Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die Revestive für ≥ 2 Jahre erhielten, haben 39 % der Patienten Antikörper gegen Teduglutid und 21 % Antikörper gegen *Escherichia-coli*-Protein entwickelt (Rückstände des Wirtszellproteins aus dem Herstellungsprozess). Die Antikörperbildung führte nicht zu klinisch relevanten Auswirkungen auf die Sicherheit, reduzierter Wirksamkeit oder veränderter Pharmakokinetik von Revestive.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 21 % der mit Revestive behandelten KDS-Patienten auf. Die Reaktionen wiesen eine Dosis-Abhängigkeit auf und kamen mit einer ähnlichen Häufigkeit bei Patienten vor, die mit der empfohlenen Dosis von 0,05 mg/kg/Tag Revestive oder mit Placebo behandelt wurden (Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 12 % der mit Placebo, bei 13 % der mit 0,05 mg/kg/Tag Revestive und bei 41 % der mit 0,10 mg/kg/Tag Revestive behandelten Patienten beobachtet). Die Reaktionen schlossen Erytheme, Hämatome und Schmerzen an der Injektionsstelle ein (siehe auch Abschnitt 5.3).

C-reaktives Protein

Ein moderaterer Anstieg des C-reaktiven Proteins von ungefähr 25 mg/l wurde innerhalb der ersten sieben Tage der Behandlung mit Revestive beobachtet. Dieser nahm kontinuierlich während der weiteren täglichen Injektionen ab. Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Revestive wiesen die Patienten einen leichten Anstieg des C-reaktiven Proteins von durchschnittlich ca. 1,5 mg/l auf. Diese Veränderungen waren weder mit Änderungen anderer Laborwerte noch mit irgendwelchen beobachteten klinischen Symptomen assoziiert. Es gab keinen klinisch relevanten mittleren Anstieg des C-reaktiven Proteins nach einer Langzeitbehandlung mit Revestive zwischen Ausgangswert und dem Wert bis zu 30 Monaten.

Kinder und Jugendliche

In einer abgeschlossenen klinischen Studie wurden 37 Patienten (im Alter von 1 bis 14 Jahren) über eine Dauer von 12 Wochen mit Revestive behandelt. Kein Teilnehmer brach die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Das Sicherheitsprofil von Revestive bei Kindern und Jugendlichen (Altersgruppe 1 – 17 Jahre) war insgesamt ähnlich wie das von Erwachsenen. Mit folgenden Begriffen bezeichnete unerwünschte Ereignisse wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger berichtet als bei Erwachsenen: Müdigkeit (sehr häufig), schmerzhafte Defäkation (sehr häufig) und Schwindel (häufig). Die Datenlage zur Sicherheit bei Kindern ist allerdings begrenzt.

Für Kinder und Jugendliche dieser Altersgruppe liegen noch keine Langzeitsicherheitsdaten vor. Für Kinder unter 1 Jahr sind noch keine Daten verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die maximale Teduglutid-Dosis, die während der klinischen Entwicklung getestet wurde, betrug 86 mg/Tag über einen Zeitraum von 8 Tagen. Es wurden keine unerwarteten systemischen Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient einer sorgfältigen Überwachung durch das medizinische Fachpersonal unterstellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX08.

Wirkmechanismus

Das in der Natur vorkommende humane Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2) ist ein Peptid, das von den intestinalen L-Zellen sezerniert wird. Es ist dafür bekannt, den intestinalen und den portalen Blutfluss zu erhöhen, die Sekretion der Magensäure zu hemmen und die Darmmotilität zu senken. Teduglutid ist ein Analog des GLP-2. In einigen präklinischen Studien zeigte sich, dass Teduglutid die Unversehrtheit der Schleimhaut erhält, indem es die Wiederherstellung und das normale Darmwachstum fördert. Dem liegt eine Zunahme der Darmzottenhöhe und der Darmkryptentiefe zugrunde.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ähnlich dem GLP-2 ist Teduglutid ein Peptid mit einer Länge von 33 Aminosäuren, bei dem das Alanin an der 2. Position des N-Terminus durch ein Glycin ersetzt wurde. Im Vergleich zu dem in der

Natur vorkommendem GLP-2 resultiert der Austausch dieser einzelnen Aminosäure in einer *In-vivo*-Resistenz gegen den Abbau durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV) und somit in einer verlängerten Halbwertszeit von Teduglutid. Teduglutid erhöht die Darmzottenhöhe und die Darmkryptentiefe des Darmepithels.

Basierend auf den Bedenken, welche sich aus den präklinischen Studien ergaben (siehe Abschnitt 5.3), und dem angenommenen Wirkungsmechanismus mit trophischen Effekten auf die Darmschleimhaut scheint es ein Risiko für die Förderung von Neoplasien im Dünndarm und/oder Colon zu geben. Die durchgeführten klinischen Studien konnten dieses Risiko weder ausschließen noch bestätigen. Einige Fälle von gutartigen Colon-Polypen traten während der Studien auf, jedoch war die Häufigkeit verglichen mit den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, nicht erhöht. Zusätzlich zum Bedarf einer Koloskopie inklusive einer Entfernung von Polypen zum Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4) sollte für jeden Patienten die Notwendigkeit für engmaschigere Kontrollen abgeschätzt werden, basierend auf den Merkmalen der Patienten (z. B. Alter und Grunderkrankung, vorheriges Auftreten von Polypen etc.).

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene

Revestive wurde in klinischen Studien an 17 Patienten mit KDS untersucht, die fünf Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Dabei wurden bei den Patienten folgende Dosierungen angewendet: 0,03, 0,10 oder 0,15 mg/kg Teduglutid einmal täglich oder 0,05 bzw. 0,075 mg/kg zweimal täglich in einer 21-tägigen multizentrischen, offenen Dosisfindungsstudie. Die Behandlung resultierte in einer erhöhten gastrointestinalen Flüssigkeitsresorption von etwa 750–1.000 ml/Tag mit einer verbesserten Resorption von Makronährstoffen und Elektrolyten, einer verringerten stomalen oder fäkalen Flüssigkeits- und Makronährstoffausscheidung und einer erhöhten strukturellen und funktionellen Anpassung der Darmmukosa. Strukturelle Anpassungen waren von vorübergehender Natur und führten zu einer Rückbildung auf den vorherigen Zustand innerhalb von drei Wochen nach Abbruch der Therapie.

In der pivotalen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie der Phase 3 an Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die parenteral ernährt werden mussten, wurden je 43 Patienten randomisiert entweder der Gruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Revestive oder der Placebo-Gruppe zugewiesen und bis zu 24 Wochen behandelt.

Der Anteil der mit Revestive behandelten Patienten, die eine 20–100%ige Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung in der 20. und 24. Woche erreichten, unterschied sich statistisch signifikant von dem der Placebo-Gruppe (27 von 43 Patienten (62,8 %) *versus* 13 von 43 Patienten (30,2 %, $p=0,002$). Die Behandlung mit Revestive resultierte innerhalb von 24 Wochen in einer Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung um 4,4 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 12,9 l in der Vorbehandlungsphase) *versus* 2,3 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 13,2 l in der Vorbehandlungsphase) innerhalb der Placebo-Gruppe. 21 der mit Revestive behandelten Patienten (48,8 %) erreichten gegenüber 9 mit Placebo behandelten Patienten (20,9 %) eine um mindestens einen Tag verkürzte parenterale Ernährung ($p=0,008$).

97 % der mit Teduglutid behandelten Patienten (37 von 39 Patienten), die die Placebo-kontrollierte Studie abgeschlossen haben, wurden für eine Langzeit-Verlängerungsstudie ausgewählt, bei der alle Patienten 0,05 mg/kg Revestive täglich für weitere 2 Jahre erhielten. Insgesamt nahmen 88 Patienten an dieser Verlängerungsstudie teil. Davon waren 39 mit Placebo behandelt worden und 12 waren Patienten, die bereits in die vorherige Studie aufgenommen, aber nicht randomisiert worden waren. 65 von 88 Patienten schlossen die Verlängerungsstudie ab. In allen Gruppen, die Revestive erhielten, konnte auch weiterhin ein Anstieg des Behandlungsansprechens von bis zu 2,5 Jahren hinsichtlich der Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung, zusätzlicher Tage pro Woche ohne parenterale Ernährung sowie des Absetzens der parenteralen Ernährung nachgewiesen werden.

Dreißig (30) der 43 mit Revestive behandelten Patienten aus der pivotalen Studie, die an der Verlängerungsstudie teilnahmen, wurden insgesamt 30 Monate lang behandelt. Hiervon erreichten 28 Patienten (93 %) eine Reduktion der parenteralen Ernährung von 20 % oder mehr. Von den

Patienten, die in der pivotalen Studie auf die Behandlung angesprochen und die Verlängerungsstudie abgeschlossen hatten, sprachen 21 von 22 (96 %) nach einer zusätzlichen kontinuierlichen Behandlung von 2 Jahren weiterhin auf die Therapie mit Revestive an.

Die mittlere Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung (n=30) lag bei 7,55 l/Woche (eine 65,6%ige Reduktion vom Ausgangswert). Bei 10 Patienten wurde die parenterale Ernährung während der 30-monatigen Behandlung mit Revestive abgesetzt. Die Patienten erhielten weiterhin Revestive, auch wenn sie keine parenterale Ernährung mehr benötigten. Bei diesen 10 Patienten hatte für 1,2 bis 15,5 Jahre die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung bestanden, und sie hatten vor der Behandlung mit Revestive zwischen 3,5 und 13,4 l/Woche parenterale Nahrungszufuhr benötigt. Am Ende der Studie erreichten 21 (70 %), 18 (60 %) und 18 (60 %) von den 30 Patienten, die die Studie abschlossen, eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 1, 2 bzw. 3 Tagen pro Woche.

Von den 39 Patienten der Placebo-Gruppe schlossen 29 die 24-monatige Behandlung mit Revestive ab. Die mittlere Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung lag bei 3,11 l/Woche (eine zusätzliche Reduktion von 28,3 %). 16 (55,2 %) der 29 Patienten, die die Behandlung abschlossen, erreichten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 20 % oder mehr. Am Ende der Studie erreichten 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) und 5 (17,2 %) Patienten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 1, 2 bzw. 3 Tagen pro Woche. Bei 2 Patienten wurde die parenterale Ernährung während der Behandlung mit Revestive vollständig abgesetzt.

Von den 12 Patienten, die nicht in die pivotale Studie randomisiert wurden, schlossen 6 Patienten die 24-monatige Behandlung mit Revestive ab. Die mittlere Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung lag bei 4,0 l/Woche (39,4 % Reduktion vom Ausgangswert – der Beginn der Verlängerungsstudie), und 4 von den 6 Patienten (66,7 %), welche die Studie abschlossen, erreichten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 20 % oder mehr. Am Ende der Studie erreichten 3 (50 %), 2 (33 %) und 2 (33 %) Patienten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 1, 2 bzw. 3 Tagen pro Woche. Bei einem Patienten wurde die parenterale Ernährung während der Behandlung mit Revestive vollständig abgesetzt.

In einer anderen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie der Phase 3 an Patienten mit KDS, die parenterale Ernährung benötigten, wurden 0,05 mg/kg/Tag (n=35) oder 0,10 mg/kg/Tag (n=32) Teduglutid oder Placebo (n=16) bis zu 24 Wochen lang der jeweiligen Patientengruppe verabreicht.

Die erste Analyse der Studienergebnisse bezogen auf die Wirksamkeit zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit 0,10 mg/kg/Tag Teduglutid und der Placebo-Gruppe, wohingegen der Anteil der Patienten, die die empfohlene Teduglutid-Dosis von 0,05 mg/kg/Tag erhielten und eine 20%ige Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung in Woche 20 und 24 erreichten, statistisch signifikant *gegenüber* Placebo (46% versus 6,3%, $p < 0,01$) erhöht war. Die Behandlung mit Revestive resultierte innerhalb von 24 Wochen in einer Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung um 2,5 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 9,6 l in der Vorbehandlungsphase) *versus* 0,9 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 10,7 l in der Vorbehandlungsphase) innerhalb der Placebo-Gruppe.

Die Behandlung mit Revestive bewirkte durch eine signifikante Zunahme der Darmzottenhöhe im Dünndarm die Ausdehnung des absorbierenden Darmepithels.

65 Patienten wurden in eine Follow-up-KDS-Studie für eine Behandlungsdauer von bis zu weiteren 28 Wochen eingeschlossen. Die mit Revestive behandelten Patienten behielten ihre vorherige Dosis-Zuordnung während der Verlängerungsphase bei, im Gegensatz zu den Placebo-behandelten Patienten, die in der Folge randomisiert mit 0,05 oder 0,10 mg/kg/Tag Revestive behandelt wurden.

Innerhalb der Patientengruppe, die in der 20. und 24. Woche der ersten Studie eine Reduktion der parenteralen Ernährung um mindestens 20 % erreichten, behielten 75 % der Patienten diese Reaktion auf Revestive nach bis zu 1 Jahr kontinuierlicher Behandlung bei.

Die durchschnittliche Reduktion des wöchentlichen Bedarfs an parenteraler Ernährung betrug 4,9 l/Woche nach einem Jahr Dauerbehandlung mit Revestive (52% Reduktion im Vergleich zur Ausgangsmenge).

Zwei Patienten, die mit der empfohlenen Teduglutid-Dosis behandelt wurden, konnten nach 24 Wochen die parenterale Ernährung absetzen. Bei einem weiteren Patienten aus der Follow-up-Studie konnte die parenterale Ernährung vollständig abgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Revestive wurde in einer 12-wöchigen offenen klinischen Studie an 42 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 14 Jahren mit Kurzdarmsyndrom untersucht, die von einer parenteralen Ernährung abhängig waren. Die Ziele der Studie waren die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Teduglutid im Vergleich zur Standardbehandlung. Drei Dosen Teduglutid, 0,0125 mg/kg/Tag (n=8), 0,025 mg/kg/Tag (n=14) und 0,05 mg/kg/Tag (n=15) wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen bewertet. Fünf Studienteilnehmer wurden in eine Kohorte mit Standardbehandlung aufgenommen.

Vollständige Entwöhnung

Drei Patienten (3/15, 20 %), die mit der empfohlenen Dosis Teduglutid behandelt wurden, waren in Woche 12 von der parenteralen Ernährung entwöhnt. Nach einer 4-wöchigen Auswaschphase wurde die parenterale Ernährung bei zwei dieser Patienten wieder aufgenommen.

Verringerung des parenteralen Ernährungsvolumens

Die mittlere Veränderung des parenteralen Ernährungsvolumens von Studienbeginn bis Woche 12 auf der Grundlage der Verschreibungsdaten des Arztes betrug bei den Patienten im ITT-Kollektiv -2,57 ($\pm 3,56$) l/Woche, was einer mittleren Abnahme um -39,11 % ($\pm 40,79$) entsprach, im Vergleich zu 0,43 ($\pm 0,75$) l/Woche, entsprechendeiner Zunahme um 7,38 % ($\pm 12,76$) in der Kohorte mit Standardbehandlung entsprach. In Woche 16 (4 Wochen nach Behandlungsende) war noch immer eine Abnahme des parenteralen Ernährungsvolumens festzustellen, die jedoch geringer war als in Woche 12, als die Patienten noch Teduglutid erhielten (mittlere Abnahme um -31,80 % ($\pm 39,26$) verglichen mit einer Zunahme um 3,92 % ($\pm 16,62$) in der Gruppe mit Standardbehandlung).

Senkung der parenteralen Kalorienaufnahme

In Woche 12 ergab sich eine mittlere Veränderung der Kalorienaufnahme durch die parenterale Ernährung gegenüber dem Studienbeginn von -35,11 % ($\pm 53,04$) im ITT-Kollektiv auf der Grundlage der Verschreibungsdaten des Arztes. Die entsprechende Veränderung bei der Kohorte mit Standardbehandlung betrug 4,31 % ($\pm 5,36$). In Woche 16 nahm die Kalorienaufnahme durch die parenterale Ernährung weiter ab und es ergab sich eine mittlere Veränderung gegenüber dem Studienbeginn von -39,15 % ($\pm 39,08$) im Vergleich zu 0,87 % ($\pm 9,25$) für die Kohorte mit Standardbehandlung.

Zunahme des enteralen Ernährungsvolumens

Auf der Grundlage der Verschreibungsdaten betrug die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Studienbeginn in Woche 12 für das enterale Volumen im ITT-Kollektiv 25,82 % ($\pm 41,59$) verglichen mit 53,65 % ($\pm 57,01$) in der Kohorte mit Standardbehandlung. In Woche 16 zeigten sowohl die Kohorte mit Teduglutid als auch diejenige mit Standardbehandlung eine Zunahme des enteralen Volumens.

Zunahme der enteralen Kalorienzufuhr

Die Zunahmen des enteralen Ernährungsvolumens entsprachen Zunahmen der enteralen Kalorienaufnahme, die unter der empfohlenen Dosis am höchsten waren. In Woche 12 betrug die prozentuale Zunahme der verschriebenen enteralen Kalorienzufuhr gegenüber dem Studienbeginn im ITT-Kollektiv 58,80 % ($\pm 64,20$) verglichen mit 57,02 % ($\pm 55,25$) in der Kohorte mit Standardbehandlung. In Woche 16 nahm die enterale Kalorienaufnahme weiter zu und erreichte einen prozentualen Anstieg gegenüber dem Studienbeginn von 64,57 % ($\pm 57,53$) im Vergleich zu 59,63 % ($\pm 52,62$) in der Kohorte mit Standardbehandlung.

Reduktion der Infusionsdauer

Die mittlere Abnahme gegenüber dem Studienbeginn in Woche 12 in Bezug auf die Zahl der Tage pro Woche mit parenteraler Ernährung auf der Grundlage der Verschreibungsdaten des Arztes betrug im ITT-Kollektiv $-1,36 (\pm 2,37)$ Tage pro Woche, was einer prozentualen Abnahme von $-24,49\% (\pm 42,46)$ entsprach. Bei der Kohorte mit Standardbehandlung zeigte sich keine Abnahme gegenüber dem Studienbeginn. Vier Teilnehmer ($26,7\%$), die die empfohlene Teduglutid-Dosis erhielten, erzielten eine mindestens dreitägige Reduktion ihres parenteralen Ernährungsbedarfs.

In Woche 12 zeigten die Patienten anhand der Patiententagebuchdaten eine mittlere prozentuale Abnahme der Stunden pro Tag von $35,55\% (\pm 35,23)$ im Vergleich zum Studienbeginn, was einer Abnahme der Stunden/Tag mit Inanspruchnahme einer parenteralen Ernährung von $-4,18 (\pm 4,08)$ entsprach, während die Teilnehmer in der Kohorte mit Standardbehandlung eine minimale Veränderung dieses Parameters zum gleichen Zeitpunkt zeigten.

In dieser klinischen Prüfung wurden keine neuen, unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Revestive eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit KDS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Teduglutid wird nach subkutaner Injektion rasch von der Injektionsstelle absorbiert und erreicht seine maximalen Plasma-Konzentrationen bei jeder Dosierung etwa 3–5 Stunden nach der Injektion. Die absolute Bioverfügbarkeit des subkutan applizierten Teduglutids ist hoch (88%). Eine Kumulation von Teduglutid wurde nach wiederholter subkutaner Verabreichung nicht beobachtet.

Verteilung

Nach einer subkutanen Injektion zeigt Teduglutid ein scheinbares Verteilungsvolumen von 26 l in Patienten mit KDS.

Biotransformation

Der Teduglutid-Metabolismus ist nicht vollständig bekannt. Da es sich bei Teduglutid um ein Peptid handelt, unterliegt es wahrscheinlich den elementaren Mechanismen des Peptid-Metabolismus.

Elimination

Teduglutid weist eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 2 Stunden auf. Nach einer intravenösen Verabreichung betrug die Plasma-Clearance von Teduglutid etwa 127 ml/Stunde/kg , die der glomerulären Filtrationsrate (GFR) entspricht. Renale Clearance wurde in einer Studie zur Pharmakokinetik in Patienten mit Nierenfunktionsstörung bestätigt. Eine Akkumulation von Teduglutid wurde nach wiederholten subkutanen Verabreichungen nicht beobachtet.

Dosis-Linearität

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption von Teduglutid sind proportional zur subkutanen Einzel- bzw. Mehrfachdosis von bis zu 20 mg.

Pharmakokinetik in Subpopulationen

Kinder und Jugendliche

Nach subkutaner Gabe wurde anhand eines populationspharmakokinetischen Modells eine vergleichbare C_{max} für Teduglutid quer durch alle Altersgruppen nachgewiesen. Jedoch wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen eine niedrigere Exposition (AUC) und eine kürzere Halbwertszeit beobachtet. Das anhand der Clearance und des Verteilungsvolumens bewertete pharmakokinetische Profil von Teduglutid unterschied sich bei Kindern und Jugendlichen dieser Altersgruppe nach Korrektur um die Unterschiede im Körpergewicht von dem Profil, das bei Erwachsenen beobachtet wurde. Insbesondere die Clearance nimmt im Zeitraum von 1 Jahr bis ins Erwachsenenalter mit zunehmendem Alter ab. Für Kinder und Jugendliche

mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Geschlechtsspezifitäten

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den klinischen Studien beobachtet.

Ältere Patienten

In einer Phase-1-Studie wurden keine Unterschiede in der Teduglutid-Pharmakokinetik zwischen gesunden Patienten unter 65 Jahren und über 65 Jahren beobachtet. Die Erfahrungen mit Patienten im Alter von über 75 Jahren sind begrenzt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In einer Phase-1-Studie wurde der Einfluss einer Lebererkrankung auf die Teduglutid-Pharmakokinetik nach einer subkutanen Injektion von 20 mg Teduglutid untersucht. Die maximale Teduglutid-Exposition und das Ausmaß der Exposition nach subkutanen 20-mg-Einzeldosen waren bei Patienten mit mäßiger Lebererkrankung relativ gesehen geringer (10–15%) als im Vergleich zu gesunden Personen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer Phase-1-Studie wurden die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Teduglutid-Pharmakokinetik nach einer subkutanen Injektion von 10 mg Teduglutid untersucht. Mit der fortschreitenden Nierenfunktionsstörung bis zu und einschließlich terminaler Niereninsuffizienz wurden erhöhte primäre pharmakokinetische Parameter von Teduglutid um den Faktor 2,6 (AUC_{inf}) und 2,1 (C_{max}) im Vergleich zu gesunden Personen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Hyperplasien der Gallenblase, der hepatischen Gallengänge und des Pankreasgangs wurden in subchronischen und chronischen Toxikologie-Studien beobachtet. Diese Effekte waren möglicherweise auf die erwarteten und beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen von Teduglutid zurückzuführen. Sie waren jedoch innerhalb eines 8- bis 13-wöchigen Erholungszeitraums nach chronischer Gabe in unterschiedlichem Ausmaß reversibel.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In präklinischen Studien wurden schwere granulomatöse Entzündungen an der Injektionsstelle beobachtet.

Kanzerogenität/Mutagenität

Teduglutid erzielte in den Standard-Untersuchungen in Genotoxizitäts-Tests negative Resultate.

In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden unter den behandlungsabhängigen gutartigen Neoplasmen Tumoren des Gallengangepithels in männlichen Tieren beobachtet, die Teduglutid-Plasmawerte aufwiesen, die ca. 32- bis 155-mal höher lagen als bei Patienten, denen die empfohlene tägliche Dosis verabreicht wurde (mit einer Häufigkeit von 1 von 44 bzw. 4 von 48). Adenome der Mukosa des Jejunums wurden in 1 von 50 bzw. 5 von 50 männlichen Tieren beobachtet, welche Teduglutid-Plasmawerte aufwiesen, die ca. 10- bis 155-mal höher lagen als bei Patienten, welchen die empfohlene tägliche Dosis verabreicht wurde. Zusätzlich wurde ein Adenokarzinom des Jejunums in einer männlichen Ratte beobachtet, welcher die niedrigste getestete Dosis verabreicht wurde (Plasmaexpositionsunterschied Tier:Mensch etwa 10-fach).

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden an Ratten und Kaninchen mit subkutaner Injektion von 0, 2, 10 oder 50 mg/kg/Tag Teduglutid durchgeführt. Teduglutid wurde nicht mit Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung, auf *In-utero*- oder Entwicklungsparameter in Zusammenhang gebracht, die in Studien zur Untersuchung der Fertilität, der embryo-fetalen Entwicklung und der prä- und postnatalen Entwicklung gemessen wurden. Pharmakokinetische Daten

zeigten, dass die Teduglutid-Exposition bei fetalen Kaninchen und säugenden Rattenjungens sehr gering war.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

L-Histidin

Mannitol

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach Rekonstitution sollte die Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Allerdings wurde die chemische und physikalische Stabilität für 3 Stunden bei 25 °C belegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 mg Teduglutid-Pulver in einer Durchstechflasche (Glas) mit einem Gummistopfen (Brombutyl).
0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) und Spritzenkolben (Kunststoff) zum Verbinden mit der Fertigspritze.

Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche mit 1 Fertigspritze oder 28 Durchstechflaschen mit 28 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Anzahl der nötigen Durchstechflaschen für die Anwendung einer Dosis muss auf der Grundlage des Gewichts des jeweiligen Patienten und der empfohlenen Dosis von 0,05 mg/kg/Tag bestimmt werden. Bei jedem Besuchstermin sollte der Patient gewogen werden. Es sollte die bis zum nächsten

Besuchstermin anzuwendende Dosis bestimmt werden, und der Arzt sollte diese dem Patienten mitteilen.

Tabellen mit den entsprechenden Injektionsvolumina auf der Grundlage der empfohlenen Dosis pro Körpergewicht für Erwachsene, Kinder und Jugendliche sind in Abschnitt 4.2 zu finden.

Die Fertigspritze muss mit einer Rekonstitutionsnadel verbunden werden.

Danach muss das Pulver in der Durchstechflasche aufgelöst werden, indem das gesamte Lösungsmittel aus der Fertigspritze zugegeben wird.

Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden, sondern kann zwischen den Handflächen gerollt oder einmal vorsichtig umgedreht werden. Sobald sich eine klare, farblose Lösung in der Durchstechflasche gebildet hat, ist die Lösung in eine 1-ml-Injektionsspritze (oder eine 0,5-ml- oder kleinere Injektionsspritze für die pädiatrische Anwendung) mit einer Skalierung von 0,02 ml oder kleiner aufzuziehen (diese ist nicht in der Packung enthalten).

Werden zwei Durchstechflaschen benötigt, ist der Vorgang für die zweite Durchstechflasche zu wiederholen und die zusätzliche Injektionslösung in dieselbe Injektionsspritze aufzuziehen, die mit der gebrauchsfertigen Lösung aus der ersten Durchstechflasche gefüllt ist. Das überschüssige Volumen, welches die verschriebene Dosis in ml übersteigt, ist aus der Spritze herauszudrücken und zu verwerfen.

Die Injektionslösung ist subkutan mit einer dünnen Nadel zur subkutanen Injektion in eine gereinigte Stelle in das Abdomen oder – falls das nicht möglich ist – in den Oberschenkel zu injizieren (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung).

Detaillierte Anwendungshinweise zur Herstellung und Injektion von Revestive finden sich in der Packungsbeilage.

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb ist oder Schwebstoffe enthält.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Alle Nadeln und Spritzen müssen in einem durchstichsicheren Behältnis entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER,
DER(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST(SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST(SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wien
Österreich

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|---|
| <p>International Short Bowel Syndrome Registry</p> <p>Nicht-interventionelle Studie (NIS) zur Erhebung weiterer Daten zur sicheren Anwendung und zur weiteren Aufklärung der möglichen und bekannten Risiken, wie im RMP beschrieben, und basierend auf einem vom CHMP genehmigten Studienplan.</p> <p>Interimdaten für die NIS sollten alle 2 Jahre abgegeben werden.</p> <p>Abschlussbericht der Studie</p> | <p>Vier Interimberichte werden innerhalb von 6 Monaten nach dem Datalockpoint abgegeben (d. h. Q4 2016, Q4 2018, Q4 2020 und Q4 2022).</p> <p>Q3 2031</p> |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Teduglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 5 mg Teduglutid. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entsprechend einer Konzentration von 10 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Salzsäure (zur pH-Einstellung).
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 5 mg Pulver in einer Durchstechflasche / 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze.
Packungsgröße mit 1 Stück
Packungsgröße mit 28 Stücken

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

Nach Rekonstitution sollte die Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden.

Allerdings wurde die chemische und physikalische Stabilität für 3 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

5 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/787/002 1 Durchstechflasche

EU/1/12/787/001 28 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Revestive

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Revestive 5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Teduglutid
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 mg Teduglutid

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DIE FERTIGSPRITZE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für Revestive
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Zur Rekonstitution

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Teduglutid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Revestive und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Revestive beachten?
3. Wie ist Revestive anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Revestive aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Revestive und wofür wird es angewendet?

Revestive enthält den Wirkstoff Teduglutid. Dieser verbessert die Aufnahme von Nährstoffen und Flüssigkeiten aus Ihrem verbliebenen Darmabschnitt.

Revestive wird zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 Jahr und älter) mit Kurzdarmsyndrom angewendet. Das Kurzdarmsyndrom ist eine Erkrankung, die infolge einer fehlenden Aufnahmefähigkeit von Nährstoffen und Flüssigkeiten durch den Darm auftritt. Dies wird oft durch eine (teilweise oder vollständige) operative Entfernung des Dünndarmes verursacht.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Revestive beachten?

Revestive darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff Teduglutid, einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen das in Spuren vorhandene Tetracyclin sind,
- wenn Sie an einer Krebserkrankung leiden oder eine solche Erkrankung bei Ihnen vermutet wird,
- wenn Sie in den letzten 5 Jahren an einer Krebserkrankung des Magen-Darm-Trakts, einschließlich der Leber, Gallenblase und Gallengänge, gelitten haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Revestive anwenden,

- wenn Sie unter schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen leiden. Ihr Arzt wird dies berücksichtigen, wenn er Ihnen dieses Arzneimittel verschreibt.
- wenn Sie unter bestimmten Herzerkrankungen (die Ihr Herz und/oder die Blutgefäße betreffen) wie z. B. Bluthochdruck (Hypertonie) leiden oder wenn Sie ein schwaches Herz (Herzinsuffizienz) haben. Die Beschwerden umfassen plötzliche Gewichtszunahme, geschwollene Knöchel und/oder Kurzatmigkeit.
- wenn Sie unter anderen schweren Erkrankungen leiden, die nicht ausreichend behandelt sind. Ihr Arzt wird dies bei der Verschreibung dieses Arzneimittels berücksichtigen.
- wenn Sie unter einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden. Ihr Arzt wird Ihnen eventuell eine geringere Dosis dieses Arzneimittels verschreiben.

Zu Beginn und während der Behandlung mit Revestive wird Ihr Arzt die Ihnen über eine Vene (intravenös) zugeführte Flüssigkeits- bzw. Nährstofflösungsmenge gegebenenfalls anpassen.

Medizinische Untersuchungen vor und während der Behandlung mit Revestive

Bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, wird Ihr Arzt eine Darmspiegelung (Koloskopie) bei Ihnen durchführen (eine Untersuchung, bei der Ihr Dickdarm und Enddarm untersucht werden). Dabei wird Ihr Arzt abklären, ob bei Ihnen Darmpolypen (kleine abnormale Wucherungen) vorliegen und, sofern vorhanden, diese entfernen. Es wird empfohlen, dass Ihr Arzt diese Untersuchung während der ersten 2 Jahre nach Beginn der Behandlung jährlich und danach mindestens alle fünf Jahre wiederholt. Falls bei Ihnen vor oder während der Behandlung mit Revestive Darmpolypen gefunden werden, wird Ihr Arzt entscheiden, ob die Behandlung mit diesem Arzneimittel bei Ihnen fortgesetzt werden kann. Revestive sollte nicht angewendet werden, wenn während Ihrer Darmspiegelung eine Krebserkrankung festgestellt wird.

Während der Behandlung mit Revestive wird Ihr Arzt mit besonderer Sorgfalt die Funktion des Dünndarms überwachen sowie auf Anzeichen und Symptome achten, die eine Funktionsstörung Ihrer Gallenblase, der Gallengänge sowie der Bauchspeicheldrüse anzeigen.

Kinder und Jugendliche

Ärztliche Untersuchungen vor und während der Behandlung mit Revestive

Bevor Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel beginnen, müssen Sie, wenn Sie mindestens 12 Jahre alt sind, vor nicht allzu langer Zeit (d. h. innerhalb von 1 Jahr) eine große Darmspiegelung gehabt haben (dies ist eine Untersuchung, bei welcher der Dickdarm und der Enddarm von innen untersucht werden), um den Darm auf etwaige Polypen (kleine abnormale Wucherungen der Darmschleimhaut) zu kontrollieren und diese ggf. zu entfernen. Diese Untersuchung wird auch bei Kindern unter 12 Jahren durchgeführt, wenn ungeklärte Blutbeimengungen im Stuhl aufgetreten sind. Wenn vor dem Beginn Ihrer Behandlung mit Revestive Darmpolypen festgestellt werden, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel anwenden sollen oder nicht. Revestive darf nicht angewendet werden, wenn bei der Darmspiegelung Krebs festgestellt wird. Wenn Sie die Behandlung mit Revestive fortsetzen, wird Ihr Arzt jährlich eine Darmspiegelung durchführen.

Dieses Arzneimittel soll Kindern unter 1 Jahr nicht gegeben werden, da keine Erfahrungen mit der Anwendung von Revestive in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von Revestive zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Revestive kann einen Einfluss darauf haben, wie andere Arzneimittel durch den Darm aufgenommen werden, und somit, wie gut diese wirken. Ihr Arzt kann es für erforderlich halten, die Dosierung Ihrer anderen Arzneimittel entsprechend anzupassen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wird die Anwendung von Revestive nicht empfohlen. Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Schwindelanfälle verursachen. Wenn Sie dies bemerken, fahren Sie nicht Auto und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie sich wieder besser fühlen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Revestive

Revestive enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vorsicht ist geboten, wenn Sie allergisch gegen Tetracyclin sind.

3. Wie ist Revestive anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosis

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 0,05 mg pro kg Körpergewicht. Die Dosis wird in Milliliter (ml) pro Lösung angegeben.

Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Dosis anhand Ihres Körpergewichts festlegen und Ihnen mitteilen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Revestive kann bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 Jahr und älter) angewendet werden. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an.

Wie Revestive anzuwenden ist

Revestive wird einmal täglich unter die Haut injiziert (subkutan). Die Injektion kann eigenständig angewendet oder durch eine andere Person gegeben werden, z. B. durch Ihren Arzt, seine(n) medizinische(n) Assistentin/Assistenten oder Ihrem ambulanten medizinischen Fachpersonal. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder wenn es Ihnen von Ihrer Betreuungsperson injiziert wird, muss Ihr Arzt oder medizinisches Fachpersonal Sie oder Ihre Betreuungsperson in einer geeigneten Injektionstechnik schulen. Sie finden genaue Hinweise zur Herstellung und Anwendung der Injektionslösung am Ende dieser Gebrauchsinformation.

Wenn Sie eine größere Menge von Revestive angewendet haben, als Sie sollten

Sollten Sie sich eine höhere Dosis Revestive injiziert haben, als Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Revestive vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, dieses Arzneimittel zu injizieren, oder es nicht zu Ihrer üblichen Zeit injizieren können, injizieren Sie die Dosis so bald wie möglich im Verlauf desselben Tages. Wenden Sie nie mehr als eine Injektion pro Tag an. Injizieren Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Revestive abbrechen

Wenden Sie dieses Arzneimittel solange an, wie Ihr Arzt es Ihnen verschrieben hat. Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels nicht ab, ohne Ihren Arzt zu konsultieren, da ein plötzlicher Abbruch Veränderungen in Ihrem Flüssigkeitshaushalt verursachen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, falls eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

Häufig:

- Herzschwäche (Herzinsuffizienz). Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie folgende Beschwerden haben: Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Schwellungen der Knöchel und der Beine.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis). Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an die Notaufnahme, wenn bei Ihnen schwere Bauchschmerzen und Fieber auftreten.
- Darmverschluss (Blockade des Darms). Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an die Notaufnahme, wenn bei Ihnen schwere Bauchschmerzen, Erbrechen und Verstopfung auftreten.
- Verminderter Gallefluss aus der Gallenblase und/oder Entzündung der Gallenblase. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an die Notaufnahme, wenn bei Ihnen eine Gelbfärbung der Haut und des Augenweiß, Juckreiz, dunkler Urin und heller Stuhl oder Schmerzen in der oberen rechten oder mittleren Bauchseite auftreten.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Ohnmachtsanfall. Wenn Ihr Herzschlag und die Atmung normal ist und Sie schnell wieder zu sich kommen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. In allen anderen Fällen suchen Sie sobald als möglich medizinische Hilfe auf.

Andere Nebenwirkungen umfassen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Atemwegsinfektionen (jeder Infekt der Nasennebenhöhlen, des Rachens, der Atemwege oder der Lunge)
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Übelkeit (Nausea), Schwellung des Stomas (künstlicher Darmausgang zur Darmentleerung), Erbrechen
- Rötung, Schmerzen oder Schwellungen an der Einstichstelle
- Schwellung der Hände und/oder der Füße

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Grippe (Influenza)
- Verminderter Appetit
- Schlafstörung, Angstgefühle

- Taubheit und Kribbeln der Haut
- Hitzewallungen
- Husten, Kurzatmigkeit
- Ausschlag
- Gelenkschmerzen
- Schmerzen beim Tasten/Abklopfen der Nierengegend, Nierenkoliken (Schmerzen im Rücken, in den Seiten oder in der Leistengegend, Blut im Urin, Fieber, Unwohlsein)
- Brustschmerzen, nächtliches Schwitzen
- Erhöhte Konzentration des C-reaktiven Proteins, die in den Ergebnissen der Bluttests beobachtet werden können.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die bei Kindern und Jugendlichen auftretenden Nebenwirkungen sind im Allgemeinen ähnlich wie die bei Erwachsenen festgestellten. Folgende Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet: Müdigkeit (sehr häufig), schmerzhafter Stuhlgang (sehr häufig) und Schwindel- oder Benommenheitsgefühl (häufig).

Es liegen keine Erfahrungen bei Kindern unter 1 Jahr vor.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Revestive aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. auf der Durchstechflasche und der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Nach Rekonstitution sollte die Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Allerdings wurde die chemische und physikalische Stabilität für 3 Stunden bei 25 °C belegt.

Sie dürfen die Injektionslösung nicht verwenden, wenn sie trüb ist oder Schwebstoffe enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Deponieren Sie gebrauchte Spritzen und Nadeln in einem geeigneten durchstichsicheren Behältnis.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Revestive enthält

- Der Wirkstoff ist Teduglutid. Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 5 mg Teduglutid. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entsprechend einer Konzentration von 10 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7H₂O, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Salzsäure (zur pH-Einstellung).
- Das Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke.

Wie Revestive aussieht und Inhalt der Packung

Revestive besteht aus einem Pulver und einem Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (5 mg Pulver pro Durchstechflasche, 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze).

Revestive ist in Packungsgrößen mit 1 oder 28 Durchstechflaschen verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Das Pulver ist weiß und das Lösungsmittel ist klar und farblos.

Pharmazeutischer Unternehmer

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
email: medinfoeuceemea@shire.com

Hersteller

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

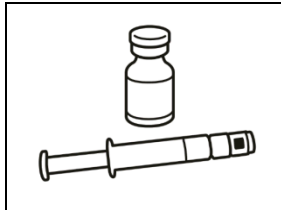
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Hinweise zur Herstellung und Injektion von Revestive

Wichtige Informationen:

- Lesen Sie die Packungsbeilage, bevor Sie Revestive anwenden.
- Revestive ist zur Injektion unter die Haut bestimmt (subkutane Injektion).
- Injizieren Sie Revestive unter keinen Umständen in eine Vene (intravenös) oder in einen Muskel (intramuskulär).
- Bewahren Sie Revestive für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen Revestive nach dem auf dem Umkarton, der Durchstechflasche und der Fertigspritze angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

- Nicht über 25°C lagern.
- Nicht einfrieren.
- Nach Rekonstitution sollte die Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Allerdings wurde die chemische und physikalische Stabilität für 3 Stunden bei 25 °C belegt.
- Sie dürfen Revestive nicht verwenden, wenn Sie feststellen, dass die Lösung trüb ist oder Schwebstoffe enthält.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.
- Entsorgen Sie alle Nadeln und Spritzen in einem durchstichsicheren Behältnis.



Bestandteile in der Revestive-Packung:

- 1 oder 28 Durchstechflaschen mit 5 mg Teduglutid als Pulver
- 1 oder 28 Fertigspritzen mit Lösungsmittel

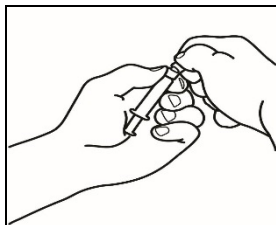
Benötigtes, jedoch nicht in der Packung enthaltenes Material:

- Rekonstitutionsnadeln (Größe 22G, Länge 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5-ml- oder 1-ml-Injektionsspritzen (mit einer 0,02 ml oder kleineren Skala). **Bei Kindern kann eine 0,5-ml-Injektionsspritze (oder eine kleinere Injektionsspritze) verwendet werden.**
- Dünne Injektionsnadeln für subkutane Injektion (z. B. Größe 26G, Länge 5/8" (0,45 x 16 mm) oder bei Kindern gegebenenfalls kleinere Nadeln)
- Feuchttücher mit Alkohol
- Alkoholtupfer
- Ein durchstichsicheres Behältnis für die sichere Aufbewahrung von benutzten Spritzen und Nadeln.

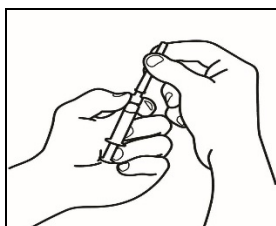
HINWEIS: Bevor Sie mit der Injektionszubereitung beginnen, vergewissern Sie sich, dass Sie eine saubere Arbeitsfläche zur Verfügung haben und waschen Sie Ihre Hände gründlich, bevor Sie fortfahren.

1. Fertigspritze zusammensetzen

Sobald Sie alle Bestandteile vorliegen haben, müssen Sie die Fertigspritze zusammensetzen. Die folgende Darstellung zeigt, wie Sie dabei vorgehen sollten.



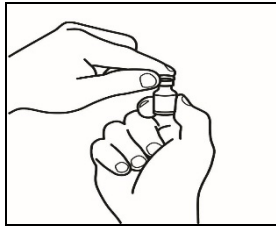
1.1 Nehmen Sie die Fertigspritze mit Lösungsmittel und entfernen Sie den oberen Teil der weißen Plastikkappe auf der Fertigspritze, damit die Rekonstitutionsnadel angebracht werden kann.



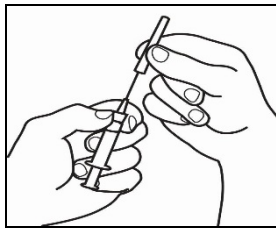
1.2 Befestigen Sie die Rekonstitutionsnadel (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) an der zusammengesetzten Fertigspritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn aufschrauben.

2. Pulver auflösen

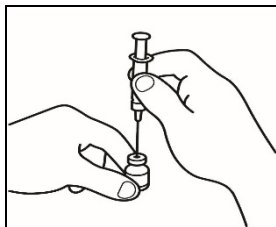
Jetzt sind Sie bereit, das Pulver im Lösungsmittel aufzulösen.



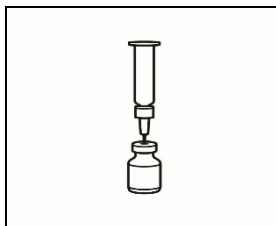
2.1 Entfernen Sie den grünen Flip-Off-Deckel der Durchstechflasche mit Pulver, reinigen Sie das Oberteil mit einem Feuchttuch mit Alkohol und lassen Sie es trocknen. Berühren Sie das Oberteil der Durchstechflasche nicht.



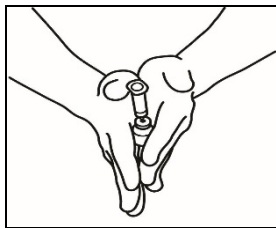
2.2 Ziehen Sie die Schutzkappe der Rekonstitutionsnadel der zusammengesetzten Fertigspritze mit Lösungsmittel ab, ohne die Nadelspitze zu berühren.



2.3 Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Pulver und stechen Sie die Rekonstitutionsnadel, die sich an der zusammengesetzten Fertigspritze befindet, durch die Mitte des Gummistopfens. Drücken Sie den Spritzenkolben vorsichtig ganz hinein, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu füllen.

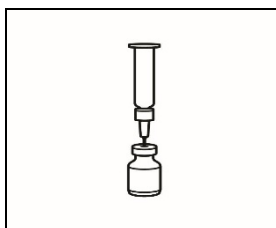


2.4 Die leere Spritze mit der Rekonstitutionsnadel bleibt in der Durchstechflasche. Lassen Sie die Durchstechflasche für etwa 30 Sekunden stehen.



2.5 Rollen Sie die Durchstechflasche vorsichtig etwa 15 Sekunden lang zwischen Ihren Handflächen hin und her. Drehen Sie anschließend die Durchstechflasche einmal kurz auf den Kopf. Dabei bleibt die leere Spritze mit der Rekonstitutionsnadel weiterhin in der Durchstechflasche.

HINWEIS: Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht. Durch Schütteln der Durchstechflasche kann sich Schaum bilden, der das Herausziehen der Lösung aus der Durchstechflasche erschwert.



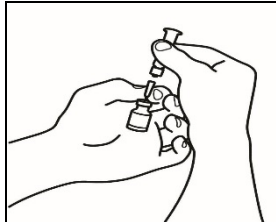
2.6 Lassen Sie die Durchstechflasche für weitere zwei Minuten stehen.

2.7 Prüfen Sie, ob sich ungelöstes Pulver in der Durchstechflasche befindet. Falls noch ungelöstes Pulver enthalten ist, wiederholen Sie Schritt 2.5 und 2.6. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht. Falls kleine Mengen Pulver ungelöst bleiben, werfen Sie diese Durchstechflasche und wiederholen Sie die Injektionszubereitung mit einer neuen Durchstechflasche.

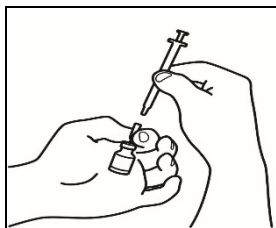
HINWEIS: Die gebrauchsfertige Injektionslösung muss klar sein. Falls sie trüb ist oder Schwebstoffe enthält, injizieren Sie sie nicht.

HINWEIS: Die Injektion muss, sobald zubereitet, unverzüglich verwendet werden. Sie darf nicht über 25 °C und für einen Zeitraum von maximal 3 Stunden aufbewahrt werden.

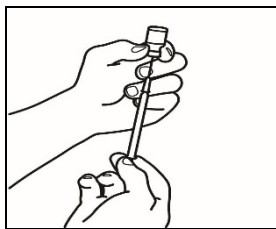
3. Injektionsspritze vorbereiten



3.1 Entfernen Sie die Rekonstitutionsspritze von der Rekonstitutionsnadel, die sich noch immer in der Durchstechflasche befindet, und entsorgen Sie die Rekonstitutionsspritze.

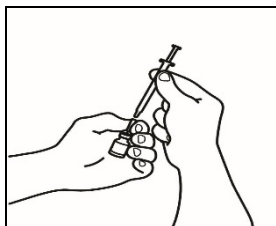


3.2 Nehmen Sie die Injektionsspritze und befestigen Sie die Rekonstitutionsnadel daran, die sich noch immer in der Durchstechflasche befindet.

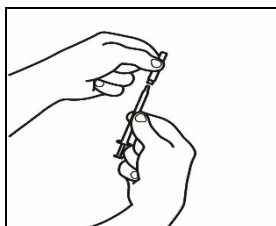


3.3 Drehen Sie die Durchstechflasche um, schieben Sie die Spitze der Rekonstitutionsnadel bis kurz vor den Stopfen und ziehen Sie das Arzneimittel durch vorsichtiges und langsames Zurückziehen des Spritzenkolbens vollständig in die Injektionsspritze auf.

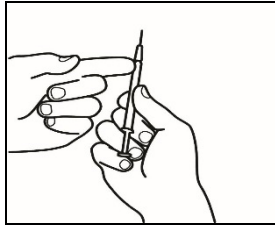
HINWEIS: Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie 2 Durchstechflaschen benötigen, bereiten Sie eine zweite Fertigspritze mit Lösungsmittel und eine zweite Durchstechflasche mit Pulver vor, wie in den Hauptschritten 1 und 2 beschrieben. Ziehen Sie die Lösung aus der zweiten Durchstechflasche in dieselbe Injektionsspritze auf, indem Sie Schritt 3 wiederholen.



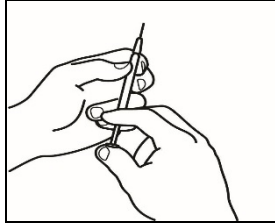
3.4 Entfernen Sie die Injektionsspritze von der Rekonstitutionsnadel, wobei die Nadel in der Durchstechflasche bleibt. Entsorgen Sie die Durchstechflasche und die Rekonstitutionsnadel im durchstichsicheren Behältnis.



3.5 Nehmen Sie die Injektionsnadel, entfernen Sie jedoch die Kunststoffschutzkappe nicht. Befestigen Sie die Nadel an der Injektionsspritze mit dem Arzneimittel.

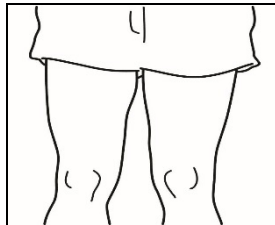
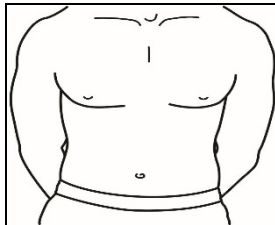


3.6 Prüfen Sie jetzt, ob die Injektionsspritze Luftblasen enthält. Sind Luftblasen sichtbar, klopfen Sie vorsichtig an die Spritze, bis die Luftblasen nach oben steigen. Dann drücken Sie vorsichtig den Spritzenkolben so weit hinein, dass die Luftblasen herausgedrückt werden können.



3.7 Ihre Dosis in ml wurde von Ihrem Arzt ermittelt. Drücken Sie das überschüssige Volumen aus der Spritze heraus, bis Ihre Dosis erreicht ist. Nehmen Sie die Schutzkappe der Nadel dabei nicht ab.

4. Lösung injizieren

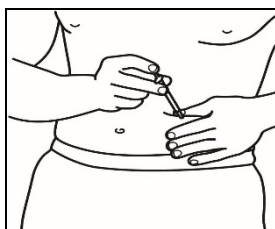


4.1 Suchen Sie ein Hautareal auf Ihrem Bauch oder, falls Sie Schmerzen oder eine Verhärtung des Gewebes an Ihrem Bauch haben, ein Hautareal an Ihrem Oberschenkel aus, an dem Sie leicht die Injektion verabreichen können (siehe Abbildung).

HINWEIS: Verwenden Sie nicht jeden Tag dieselbe Hautstelle für Ihre Injektion – wechseln Sie die Stellen laufend ab (obere, untere, linke und rechte Seite ihres Bauches), um Beschwerden zu vermeiden. Vermeiden Sie Hautstellen, die entzündet, geschwollen oder vernarbt sind oder einen Leberfleck, ein Muttermal oder eine andere Verletzung aufweisen.



4.2 Desinfizieren Sie die zur Injektion gewählte Hautstelle mit einem Alkoholtupfer durch eine kreisförmige Bewegung von der Mitte nach außen. Lassen Sie die Hautstelle anschließend trocknen.



4.3 Entfernen Sie die Schutzkappe von der Nadel der vorbereiteten Injektionsspritze. Greifen Sie vorsichtig die desinfizierte Hautstelle an der Injektionsstelle mit einer Hand. Mit der anderen Hand halten Sie die Injektionsspritze wie einen Kugelschreiber fest. Beugen Sie Ihre Hand leicht nach unten und stechen Sie die Nadel schnell in einem 45°-Winkel ein.

4.4 Ziehen Sie den Spritzenkolben leicht zurück. Wenn Sie Blut in der Injektionsspritze sehen, ziehen Sie die Nadel heraus und ersetzen Sie die Nadel an der Injektionsspritze durch eine neue, saubere Nadel derselben Größe. Sie können das Arzneimittel in der Spritze immer noch anwenden. Versuchen Sie, die Injektion an einer anderen Stelle des desinfizierten Hautbereiches zu injizieren.

4.5 Injizieren Sie das Arzneimittel vorsichtig durch langsamen und stetigen Druck auf den Spritzenkolben, bis das gesamte Arzneimittel injiziert und die Spritze leer ist.

4.6 Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus und entsorgen Sie die Nadel gemeinsam mit der Spritze im durchstichsicheren Behältnis. Es kann eine leichte Blutung an der Einstichstelle auftreten. Wenn nötig, drücken Sie vorsichtig ein Feuchttuch mit Alkohol auf die Injektionsstelle oder versorgen Sie sie mit einer Mullkomresse (2x2), bis die Blutung gestoppt ist.

4.7 Entsorgen Sie alle Nadeln und Spritzen in einem durchstichsicheren Behältnis oder in einem anderen festwandigen Behälter (z. B. eine leere Waschmittelflasche mit Deckel). Dieser Behälter muss durchstichsicher sein (der Boden und die Seiten). Wenn Sie ein durchstichsicheres Behältnis zur Entsorgung scharfer Gegenstände benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.