

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revestive 1,25 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver indeholder 1,25 mg teduglutid*.

Efter rekonstitution indeholder 1 hætteglas 1,25 mg teduglutid i 0,5 ml injektionsvæske, svarende til en koncentration på 2,5 mg/ml.

*En glucagon-lignende peptid-2- (GLP-2-) analog fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i en stamme af *Escherichia coli*.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt, og solvensen er klar og farveløs.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Revestive er indiceret til behandling af patienter på 1 år og derover med korttarmssyndrom (*short bowel syndrome*, SBS). Patienten skal være stabil, og tarmen skal have adapteret sig post-operativt.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal varetages af sundhedspersonale med erfaring i behandling af korttarmssyndrom (SBS).

Behandlingen bør ikke påbegyndes, før det er rimeligt at antage, at patienten er stabil efter en periode, hvor tarmen har adapteret sig. Intravenøs væske og ernæring skal være optimeret og stabiliseret, før behandlingen påbegyndes.

Lægens kliniske vurdering bør indeholde individuelle mål for behandlingen og patientpræferencer. Behandlingen bør stoppes, hvis der ikke opnås en generel forbedring af patientens tilstand. Alle patienter skal løbende monitoreres tæt for effekt og sikkerhed i henhold til de kliniske retningslinjer for behandlingen.

Dosering

Pædiatrisk population (≥ 1 år)

Behandlingen skal initieres under supervision af en læge med erfaring i behandling af korttarmssyndrom hos børn og unge.

Den anbefalede dosis af Revestive til børn og unge (1 til 17 år) er 0,05 mg/kg kropsvægt 1 gang daglig. Injektionsvoluminet i henhold til kropsvægt, når hætteglasset med 1,25 mg styrke anvendes, er

angivet i tabel 1 nedenfor. Til pædiatriske patienter med en kropsvægt på >20 kg skal hætteglasset med 5 mg styrke anvendes.

Hvis en dosis glemmes, skal den injiceres snarest muligt samme dag. En behandlingsperiode på 12 uger anbefales, hvorefter behandlingseffekten skal evalueres. Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter efter 12 uger.

Tabel 1

Kropsvægt	1,25 mg styrke Injektionsvolumen
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	Brug hætteglasset med 5 mg styrke

Revestives sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til pædiatriske patienter med let nedsat nyrefunktion. Til pædiatriske patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 50 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet skal den daglige dosis reduceres med 50 % (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

På baggrund af et studie udført hos voksne personer med Child Pugh klasse B er det vist, at dosisjustering ikke er nødvendig til pædiatriske patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Revestive er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Den rekonstituerede injektionsvæske skal administreres 1 gang daglig ved subkutan (s.c.) injektion vekslende mellem en af de fire kvadranter på abdomen. Hvis injektion i abdomen er besværliggjort pga. smerte, arvæv eller hærkning af væv, kan låret også benyttes som injektionssted. Revestive må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller sporbare rester af tetracyclin.

Aktiv eller mistænkt malign sygdom.

Patienter, der inden for de seneste fem år har haft malign sygdom i mave-tarm-kanalen inklusive lever og galdeveje og pancreas.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Det anbefales kraftigt, at navnet og lotnummeret på præparatet registreres, hver gang Revestive administreres til en patient, for at opretholde en forbindelse mellem patienten og præparatets lotnummer.

Voksne

Kolorektale polypper

Ved behandlingsstart med Revestive bør der foretages koloskopi med fjernelse af polypper. Opfølgning med koloskopi (eller alternativ billeddannelse) en gang om året anbefales under de 2 første års behandling med Revestive. Efterfølgende koloskopier anbefales som minimum med fem års intervaller. Der bør foretages en individuel vurdering af behovet for eventuelt at øge frekvensen af denne overvågning. Dette skal baseres på patientkarakteristika (f.eks. alder og underliggende sygdom). Se også pkt. 5.1. Hvis der konstateres en polyp anbefales det at overholde de gældende retningslinjer for polypopfølgning. I tilfælde af malign sygdom skal behandlingen med Revestive afbrydes (se pkt. 4.3).

Gastrointestinal neoplasi inklusive i lever og galdeveje.

I et karcinogenicitetsstudie med rotter blev der fundet benigne tumorer i tyndtarmen og i de ekstrahepatiske galdegange. Disse observationer blev ikke bekræftet i kliniske studier, der forløb over længere tid end et år. Hvis der konstateres neoplasi, bør det fjernes. I tilfælde af malignitet skal behandlingen med Revestive afbrydes (se pkt. 4.3 og 5.3).

Galdeblære og galdegange

Der er rapporteret om tilfælde af kolecystitis, kolangitis og kolelithiasis i kliniske studier. I tilfælde af galdeblære- eller galdevejssymptomer skal den fortsatte behandling med Revestive revurderes.

Pancreassygdomme

I kliniske studier er rapporteret om pancreasbivirkninger i form af kronisk eller akut pankreatitis, stenose af ductus pancreaticus, pancreasinfektion og forhøjede amylase- og lipase-værdier i blodet. I tilfælde af pancreasbivirkninger skal den fortsatte behandling med Revestive revurderes.

Overvågning af tyndtarm, galdeblære og galdegange og pancreas

Patienter med korttarmssyndrom skal holdes under tæt overvågning i henhold til kliniske behandlingsvejledninger. Dette inkluderer normalt overvågning af tyndtarmens funktion, galdeblære og galdegange og pancreas efter tegn og symptomer, og hvis der er indikationer for det, yderligere laboratorieundersøgelser og velegnede billeddiagnostiske teknikker.

Intestinal obstruktion

I kliniske studier er rapporteret om tilfælde af intestinal obstruktion. I tilfælde af gentagne intestinale obstruktioner, skal behovet for fortsat behandling med Revestive revurderes.

Væskeophobning

Der er blevet observeret væskeophobning i kliniske studier. Bivirkninger med relation til væskeophobning forekom hyppigst i løbet af de første 4 ugers behandling og fortog sig med tiden.

På grund af øget væskeabsorption bør patienter med en kardiovaskulær sygdom som f.eks. hjerteinsufficiens og hypertension, især i opstarten af behandlingen, monitoreres med hensyn til væskeophobning. Patienter bør rådes til at kontakte deres læge i tilfælde af pludselig vægtstigning, hævede ankler og/eller dyspnø. Generelt kan væskeophobning forebygges ved passende og rettidig vurdering af behov for parenteral ernæring. Denne vurdering bør foretages oftere inden for de første måneder af behandlingen.

Der er blevet observeret kongestiv hjerteinsufficiens i kliniske studier. I tilfælde af signifikant forværring af den kardiovaskulære sygdom skal behovet for fortsat behandling med Revestive revurderes.

Håndtering af væsker under behandling med Revestive

Hos patienter, der får Revestive, skal den parenterale støtte reduceres forsigtigt og må ikke seponeres pludseligt. Patientens væskestatus skal evalueres, efterhånden som den parenterale støtte reduceres, og der skal udføres dertil svarende justeringer efter behov.

Samtidige lægemidler

Patienter, som samtidig tager oral medicin, der kræver titrering, eller som har et smalt terapeutisk indeks, bør monitoreres tæt på grund af potentielt øget absorption (se pkt. 4.5).

Særlige kliniske forhold

Revestive er ikke undersøgt hos patienter med svære, klinisk ustabile samtidige sygdomme (f.eks. kardiovaskulære, respiratoriske, renale, infektiøse, endokrine og hepatiske eller i centralnervesystemet) eller hos patienter med maligne lidelser inden for de seneste 5 år (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Revestive.

Nedsat leverfunktion

Revestive er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Data fra personer med moderat nedsat leverfunktion indikerer ikke, at restriktiv anvendelse er nødvendig.

Afbrydelse af behandling

På grund af risikoen for dehydrering skal seponering af Revestive håndteres med forsigtighed.

Pædiatrisk population

Se også de generelle forsigtighedsregler for voksne ovenfor.

Kolorektale polypper/neoplasi

Før behandling med Revestive påbegyndes, skal der tages fækalprøver for okkult blod hos alle børn og unge. Efterfølgende skal der udføres en test årligt, så længe de får Revestive.

Før behandling med Revestive påbegyndes, skal der udføres koloskopi/sigmoidoskopi på børn og unge på 12 år og derover, medmindre det er blevet udført inden for det seneste år. Børn under 12 år bør også have foretaget proceduren, hvis de har uforklarlig blod i afføringen. Koloskopi anbefales til alle børn og unge efter et års behandling og mindst hver 5. år derefter ved kontinuerlig behandling med Revestive.

Hjælpstoffer

Revestive indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det betyder, at det i det væsentlige er natriumfrit.

Der skal udvises forsigtighed, når personer med kendt overfølsomhed over for tetracyclin behandles med Revestive (se pkt. 4.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsstudier. Et *in vitro*-studie indikerer, at teduglutid ikke hæmmer CYP-enzymet. Baseret på teduglutids farmakodynamik er der potentiale for øget absorption af samtidigt indtagede lægemidler (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Revestive til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Revestive undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om teduglutid udskilles i human mælk. I rotter var den gennemsnitlige teduglutidkoncentration i mælken mindre end 3 % af moderens plasmakoncentration efter en enkelt subkutan injektion på 25 mg/kg. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. For en sikkerheds skyld bør Revestive undgås under amning.

Fertilitet

Der er ingen data for teduglutids indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen forringelse af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Revestive påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj, køre på cykel og betjene maskiner. Dog er der i kliniske studier rapporteret om tilfælde af synkope (se pkt. 4.8). Sådanne tilfælde kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj, køre på cykel eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger blev opsamlet fra 2 placebo-kontrollerede kliniske studier med teduglutid hos 109 voksne patienter med korttarmssyndrom, der blev behandlet med 0,05 mg/kg/dag og 0,10 mg/kg/dag i op til 24 uger. Omkring 52 % af de patienter, som blev behandlet med teduglutid, oplevede bivirkninger (*versus* 36 % af patienterne i placebogruppen). De hyppigst rapporterede bivirkninger var abdominalsmerter og abdominal distension (45 %), luftvejsinfektioner (28 %) (herunder nasofaryngitis, influenza, infektion i øvre luftveje og infektion i nedre luftveje), kvalme (26 %), reaktioner på injektionsstedet (26 %), hovedpine (16 %) og opkastning (14 %). Omkring 38 % af de behandlede patienter med stomi oplevede gastrointestinale stomi-komplikationer. Hovedparten af disse reaktioner var lette eller moderate.

Der er ikke blevet identificeret nogen nye sikkerhedssignaler hos patienter eksponeret for 0,05 mg/kg teduglutid/dag i op til 30 måneder i et langvarigt åbent forlængelsesstudie.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet nedenfor i henhold til MedDRA systemorganklassificering og frekvens. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkninger listet efter faldende grad af alvorlighed.

Alle bivirkninger identificeret efter markedsføring er anført med *kursiv*.

Hypighed	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Systemorganklasse				
Infektioner og parasitære sygdomme	Luftvejs-infektion*	<i>Influenzalignende sygdom</i>		
Immunsystemet				<i>Overfølsomhed</i>
Metabolisme og ernæring		Appetitløshed Væskeophobning		
Psykiske forstyrrelser		Angst Insomni		
Nervesystemet	Hovedpine			

Hyppighed	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Systemorganklasse				
Hjerte		Kongestiv hjerteinsufficiens		
Vaskulære sygdomme			Synkope	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste Dyspnø		
Mave-tarm-kanalen	Abdominal distension Abdominalsmerte r Kvalme Opkastning	Kolorektal polyp Kolonstenose Flatulens Tarmobstruktion Stenose af ductus pancreaticus Pancreatitis [†] Stenose af tyndtarmen	Duodenal polyp	<i>Gastrisk polyp</i>
Lever og galdeveje		Kolecystitis Akut kolecystitis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på injektionsstedet [‡]	Perifere ødemer		<i>Væskeretention</i>
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer med gastrointestinal stomi			
*Omfatter følgende foretrukne termer: Nasofaryngitis, influenza, infektion i øvre luftveje og infektion i nedre luftveje				
[†] Omfatter følgende foretrukne termer: Pancreatitis, akut pancreatitis og kronisk pancreatitis.				
[‡] Omfatter følgende foretrukne termer: Hæmatom, erytem, smerte, hævelse og blødning ved injektionsstedet.				

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

Administration af Revestive kan potentielt udløse udvikling af antistoffer, hvilket er i overensstemmelse med de potentielt immunogene egenskaber ved lægemidler, der indeholder peptider. Baseret på integrerede data fra to studier hos voksne med korttarmssyndrom (et 6-måneders randomiseret, placebokontrolleret studie efterfulgt af et 24-måneders åbent studie), der fik subkutan administration af 0,05 mg/kg teduglutid en gang dagligt, havde 3 % (2/60) dannet antistoffer mod teduglutid ved måned 3, 17 % (13/77) ved måned 6, 24 % (16/67) ved måned 12, 33 % (11/33) ved måned 24 og 48 % (14/29) ved måned 30. I fase III-studier hos patienter med korttarmssyndrom, der fik teduglutid i ≥ 2 år, udviklede 28 % af patienterne antistoffer mod *E.coli*-protein (residuelt værtscelleprotein fra fremstillingen af Revestive). Dannelse af antistoffer er ikke blevet forbundet med klinisk relevante sikkerhedsfund, nedsat virkning af Revestive eller ændret farmakokinetik.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet forekom hos 26 % af patienter med korttarmssyndrom behandlet med teduglutid sammenlignet med 5 % af patienterne i placeboarmen. Reaktionerne inkluderede hæmatom, erytem, smerte, hævelse og blødning på injektionsstedet (se også pkt. 5.3). De fleste af reaktionerne var af moderat sværhedsgrad, og ingen medførte seponering af lægemidlet.

C-reaktivt protein

Inden for de første syv dages behandling med teduglutid er der observeret beskedne stigninger i C-reaktivt protein på ca. 25 mg/l, som faldt kontinuerligt under fortsatte daglige injektioner. Efter 24 ugers behandling med teduglutid sås der en lille samlet stigning i C-reaktivt protein på gennemsnitligt ca. 1,5 mg/l hos patienterne. Disse ændringer var hverken relateret til ændringer i andre laboratorieparametre eller til andre rapporterede kliniske symptomer. Der var ingen klinisk relevant gennemsnitlig stigning i C-reaktivt protein i forhold til *baseline* efter langvarig behandling med teduglutid i op til 30 måneder.

Pædiatrisk population

Et afsluttet studie inkluderede 37 pædiatriske personer (i alderen 1 til 14 år), der blev eksponeret for teduglutid i en periode på 12 uger. Ingen afbrød studiet på grund af bivirkninger. Samlet svarede sikkerhedsprofilen for teduglutid hos børn og unge (i alderen 1-17 år) til sikkerhedsprofilen hos voksne. Følgende bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne: træthed (meget almindelig), smertefuld defækation (meget almindelig) og svimmelhed (almindelig). Sikkerhedsdatabasen for børn og unge er imidlertid begrænset.

Langtidssikkerhedsdata er endnu ikke tilgængelige for den pædiatriske population. Der foreligger ingen data for børn under 1 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I den kliniske udviklingsfase var den maksimale dosering af teduglutid, som blev undersøgt, 86 mg/dag i 8 dage. Der blev ikke observeret uventede systemiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

I tilfælde af overdosering bør patienten overvåges nøje af sundhedspersonalet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, div. midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX08.

Virkningsmekanisme

Det naturligt forekommende humane glucagon-lignende peptid-2 (GLP-2) er et peptid, der udskilles af tarmens L-celler, og som er kendt for at øge den intestinale og portale blodgennemstrømning, at hæmme syresekretionen og at nedsætte tarmens motilitet. Teduglutid er en GLP-2-analog. Det er i flere ikke-kliniske studier vist, at teduglutid har en præserverende virkning på tarmens slimhinde ved at stimulere reparation og normal tarmvækst gennem en forøgelse af højden på villus og dybden af krypter.

Farmakodynamisk virkning

Ligesom GLP-2 er teduglutid en kæde af 33 aminosyrer med en aminosyresubstitution af glycin i stedet for alanin på 2. position fra den N-terminale ende. Denne enkelte aminosyresubstitution i forhold til det naturligt forekommende GLP-2 resulterer i resistens overfor *in vivo* nedbrydning via enzymet dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV), hvilket medfører en forlænget halveringstid. Teduglutid øger højden af tarmtrævler (villus) og kryptedybde i tarmvæggen.

Baseret på fund i de præ-kliniske studier (se pkt. 4.4 og 5.3) og den foreslåede virkningsmekanisme med de trofiske virkninger på tarmens slimhinde forekommer der at være en risiko for en fremskynding af tyndtarms- og/eller colon-neoplasi. De gennemførte kliniske studier kunne hverken af- eller bekræfte en sådan øget risiko. Der forekom flere tilfælde af benigne kolorektale polypper i studierne, men sammenlignet med placebo-behandlede patienter var frekvensen dog ikke forøget. Ved behandlingsstart bør der, ud over en gennemført koloskopi med fjernelse af polypper (se pkt. 4.4), foretages en vurdering af hver patient baseret på egne karakteristika (f.eks. alder og underliggende sygdom, tidligere forekomst af polypper m.m.), med hensyn til vurdering af nødvendighed af en skærpet overvågning.

Klinisk virkning

Pædiatrisk population

Teduglutid blev undersøgt i et 12-ugers åbent klinisk studie hos 42 pædiatriske personer i alderen 1 år til og med 14 år med korttarmssyndrom, der var afhængige af parenteral ernæring. Formålet med studiet var at evaluere sikkerheden og tolerabiliteten samt virkningen af teduglutid sammenlignet med standardbehandling. Der blev undersøgt tre (3) doser af teduglutid: 0,0125 mg/kg/dag (n=8), 0,025 mg/kg/dag (n=14) og 0,05 mg/kg/dag (n=15) i 12 uger. Fem (5) personer indgik i en kohorte med standardbehandling.

Fuldstændig afvænnning

Tre personer (3/15, 20 %), der fik den anbefalede teduglutiddosis, kunne undvære parenteral ernæring ved uge 12. Efter en 4-ugers udvaskningsperiode havde to af disse patienter genstartet parenteral ernæring.

Reduktion i parenteralt ernæringsvolumen

Den gennemsnitlige ændring i parenteralt ernæringsvolumen fra *baseline* til uge 12 hos ITT-populationen, baseret på data fra lægeordinationer, var -2,57 ($\pm 3,56$) l/uge svarende til et gennemsnitligt fald på -39,11 % ($\pm 40,79$) sammenlignet med 0,43 ($\pm 0,75$) l/uge svarende til en stigning på 7,38 % ($\pm 12,76$) i kohorten med standardbehandling. Ved uge 16 (4 uger efter behandlingsafslutning) var reduktionen i det parenterale ernæringsvolumen stadig evident, men mindre end det observerede ved uge 12, da personerne stadig fik teduglutid (gennemsnitligt fald på -31,80 % ($\pm 39,26$) sammenlignet med en stigning på 3,92 % ($\pm 16,62$) i gruppen med standardbehandling).

Reduktion i kalorieindtagelsen ved parenteral ernæring

Ved uge 12 var der en gennemsnitlig ændring på -35,11 % ($\pm 53,04$) fra *baseline* i kalorieindtagelsen fra parenteral ernæring hos ITT-populationen, baseret på data fra lægeordinationer. Den tilsvarende ændring i kohorten med standardbehandling var 4,31 % ($\pm 5,36$). Ved uge 16 fortsatte kalorieindtagelsen fra parenteral ernæring med at falde med en procentvis gennemsnitlig ændring fra *baseline* på -39,15 % ($\pm 39,08$) sammenlignet med -0,87 % ($\pm 9,25$) i kohorten med standardbehandling.

Forøgelse af enteralt ernæringsvolumen

Baseret på data fra ordinationer var den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* til uge 12 i enteralt volumen hos ITT-populationen 25,82 % ($\pm 41,59$) sammenlignet med 53,65 % ($\pm 57,01$) hos kohorten med standardbehandling. Ved uge 16 viste både teduglutid-kohorten og kohorten med standardbehandling et øget enteralt volumen.

Forøgelse af enterale kalorier

Forøgelsen af enteralt ernæringsvolumen svarede til forøgelsen af enterale kalorier, som var størst ved den anbefalede dosis. Ved uge 12 var den procentvise forøgelse i ordinerede enterale kalorier hos ITT-populationen fra *baseline* 58,80 % ($\pm 64,20$) sammenlignet med 57,02 % ($\pm 55,25$) i kohorten med standardbehandling. Ved uge 16 fortsatte den enterale kalorieindtagelse med at stige med en procentvis forøgelse fra *baseline* på 64,57 % ($\pm 57,53$) hos ITT-populationen sammenlignet med 59,63 % ($\pm 52,62$) for kohorten med standardbehandling.

Reduktion i infusionstid

Det gennemsnitlige fald fra *baseline* til uge 12 i antallet af dage/uge med parenteral ernæring hos ITT-populationen, baseret på data fra lægeordinationer, var -1,36 ($\pm 2,37$) dage/uge svarende til et procentvist fald på -24,49 % ($\pm 42,46$). Der var ingen ændring fra *baseline* i kohorten med standardbehandling. Fire personer (26,7 %), der fik den anbefalede teduglutiddosis, opnåede mindst 3-dages reduktion i parenteralt ernæringsbehov.

Baseret på personens dagbogsdata havde personerne gennemsnitlige procentvise reduktioner på 35,55 % ($\pm 35,23$) timer dagligt ved uge 12 sammenlignet med *baseline*, hvilket svarede til reduktioner for anvendelse af parenteral ernæring på -4,18 ($\pm 4,08$) timer/dag, mens personer i kohorten med standardbehandling viste minimale ændringer i denne parameter på det samme tidspunkt.

Ingen nye uventede sikkerhedsfund blev observeret i dette studie.

Voksne

Teduglutid blev undersøgt i 17 patienter med korttarmssyndrom inddelt i 5 behandlingsgrupper, der fik teduglutid en gang daglig i doser af 0,03; 0,10 eller 0,15 mg/kg, eller 0,05 eller 0,075 mg/kg i et 21 dages åbent, dosisbestemmende multicenterstudie. Behandlingen medførte en øget gastrointestinal væskeabsorption på ca. 750-1000 ml/dag med forøgelse i absorptionen af makronæringsstoffer og elektrolytter; reduceret stomi- eller fækalt væsketab samt reduktion i udskillelse af makronæringsstoffer, samt en forbedret struktur og funktionel tilpasning af tyndtarmens slimhinde.

Den strukturelle tilpasning var forbigående og vendte tilbage til udgangspunktet inden for tre uger efter afbrudt behandling.

I et pivotalt, dobbeltblindet og placebokontrolleret fase III-studie hos patienter med korttarmssyndrom og med behov for parenteral ernæring, blev 43 patienter randomiseret til en teduglutid-dosis på 0,05 mg/kg/dag og 43 patienter blev randomiseret til placebo i op til 24 uger.

Andelen af forsøgspersoner i teduglutid-armen, som opnåede en 20-100 % reduktion af behovet for parenteral ernæring ved uge 20 og 24, var statistisk signifikant forskellig fra andelen i placeboarmen (27 ud af 43 forsøgspersoner, 62,8 % *versus* 13 ud af 43 patienter, 30,2 %, $p=0,002$). Behandlingen med teduglutid resulterede i en reduktion i behovet for parenteral ernæring på 4,4 l/uge (før behandling var udgangspunktet 12,9 liter) *versus* 2,3 l/uge (før behandling var udgangspunktet 13,2 liter) for placebo-behandlede personer ved uge 24. 21 patienter behandlet med teduglutid (48,8 %) *versus* 9 behandlet med placebo (20,9 %) opnåede mindst en dags reduktion i parenteral ernæring ($p = 0,008$).

97 % af de patienter (37 ud af 39 patienter behandlet med teduglutid), som gennemførte det placebokontrollerede studie, indgik i et langvarigt forlængelsesstudie, hvor alle patienter fik 0,05 mg Revestive/kg dagligt i op til yderligere 2 år. I alt deltog 88 patienter i dette forlængelsesstudie, hvoraf 39 var behandlet med placebo, og 12 var indskrevet, men ikke randomiseret, i det tidligere studie. 65 ud af 88 patienter gennemførte forlængelsesstudiet. Der var fortsat tegn på øget respons på behandling i op til 2,5 år hos alle grupper eksponeret for teduglutid i form af reduktion i parenteral ernæringsvolumen, opnåelse af yderligere dage uden parenteral ernæring pr. uge og opnåelse af manglende behov for parenteral støtte.

30 af de 43 teduglutid-behandlede patienter fra det pivotale studie, som indgik i forlængelsesstudiet, gennemførte behandling i 30 måneder i alt. Ud af disse opnåede 28 patienter (93 %) en reduktion i parenteral støtte på 20 % eller derover. Af de respondenter i det pivotale studie, som gennemførte forlængelsesstudiet, opretholdt 21 ud af 22 (96 %) deres respons på teduglutid efter yderligere 2 år med fortsat behandling.

Den gennemsnitlige reduktion i parenteral ernæring ($n=30$) var 7,55 l/uge (en reduktion på 65,6 % i forhold til *baseline*). Ti (10) forsøgspersoner kunne undvære parenteral støtte i løbet af behandling med teduglutid i 30 måneder. Forsøgspersoner blev fastholdt på teduglutid, også selvom de ikke længere krævede parenteral ernæring. Disse 10 forsøgspersoner havde krævet parenteral ernæringsstøtte i 1,2 til 15,5 år, og før behandling med teduglutid havde de krævet mellem 3,5 l og 13,4 l parenteral ernæringsstøtte om ugen. Ved studiets afslutning opnåede 21 (70 %), 18 (60 %) og 18 (60 %) af de 30, som gennemførte, en reduktion i parenteral støtte på hhv. 1, 2 eller 3 dage om ugen.

29 af de 39 forsøgspersoner, som fik placebo, gennemførte 24 måneders behandling med teduglutid. Den gennemsnitlige reduktion i parenteral ernæring var 3,11 l/ugentligt (en reduktion på yderligere 28,3 %). 16 (55,2 %) af de 29, som gennemførte behandlingen, opnåede en reduktion i parenteral ernæring på 20 % eller derover. Ved studiets afslutning havde 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) og 5 (17,2 %) patienter opnået en reduktion i parenteral ernæring på hhv. 1, 2 eller 3 dage om ugen. To (2) forsøgspersoner kunne undvære parenteral støtte, mens de fik teduglutid.

6 af de 12 forsøgspersoner, som ikke var randomiseret i det pivotale studie, gennemførte 24 måneders behandling med teduglutid. Den gennemsnitlige reduktion i parenteral ernæring var 4,0 l/ugentligt (39,4 % reduktion i forhold til *baseline* - begyndelsen af forlængelsesstudiet), og 4 af de 6, som gennemførte behandlingen (66,7 %), opnåede en reduktion i parenteral støtte på 20 % eller derover. Ved studiets afslutning havde 3 (50 %), 2 (33 %) og 2 (33 %) opnået en reduktion i parenteral støtte på hhv. 1, 2 eller 3 dage om ugen. En forsøgsperson kunne undvære parenteral støtte, mens vedkommende fik teduglutid.

I et andet dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie hos patienter med korttarmssyndrom med behov for parenteral ernæring, fik patienterne enten en dosis på 0,05 mg teduglutid/kg/dag (n = 35), en dosis på 0,10 mg teduglutid/kg/dag (n = 32) eller placebo (n = 16) i op til 24 uger.

Den primære effektanalyse af studieresultaterne viste ingen signifikant forskel mellem gruppen der fik teduglutid i dosis på 0,10 mg/kg/dag og placebo-gruppen, mens den del af forsøgspersonerne, der fik den anbefalede teduglutid-dosis på 0,05 mg/kg/dag, i uge 20 og 24 opnåede mindst 20 % reduktion i mængden af den parenterale ernæring, hvilket var en statistisk signifikant forskel i forhold til placebo (46 % *versus* 6,3 %, $p > 0,01$). Behandling med teduglutid resulterede efter 24 uger i en 2,5 l/uge reduktion i behovet for parenteral ernæring (før behandling var udgangspunktet 9,6 liter) *versus* 0,9 l/uge (før behandling var udgangspunktet 10,7 liter) for placebobehandlede.

Behandling med teduglutid medførte en forøgelse af den absorptive tarmvæg ved signifikant at øge højden af tarmtrævlerne (villus) i tyndtarmen.

65 patienter indgik i et opfølgingsstudie med op til 28 ugers yderligere behandling. Patienter, som fik teduglutid, bibeholdt den tidligere tildelte dosis i forlængelsesfasen, mens placebo-patienterne blev randomiseret til aktiv behandling med enten 0,05 eller 0,10 mg/kg/dag.

Af de patienter som opnåede minimum 20 % reduktion af mængden af parenteral ernæring i uge 20 og 24 i det initiale studie, vedholdte 75 % dette resultat efter behandling med teduglutid i op til 1 års fortsat behandling.

Den gennemsnitlige reduktion i mængden af parenteral ernæring var 4,9 l/uge (52 % reduktion fra udgangspunktet) efter 1 års fortsat teduglutidbehandling.

Ved uge 24 kunne 2 patienter, som fik den anbefalede teduglutid-dosis, undvære parenteral ernæring. Yderligere en patient kunne i det opfølgende studie undvære parenteral ernæring.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Revestive i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af korttarmssyndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Teduglutid bliver hurtigt absorberet fra subkutane injektionssteder med maksimal plasmakoncentration ca. 3 - 5 timer efter administration af alle dosisniveauer. Den absolutte biotilgængelighed af subkutan teduglutid er høj (88 %). Ingen teduglutidakkumulation observeres efter gentagen subkutan administration.

Fordeling

Efter subkutan administration har teduglutid et tilsyneladende fordelingsvolumen på 26 liter hos patienter med korttarmssyndrom.

Biotransformation

Teduglutids metabolisme kendes ikke fuldstændig. Eftersom teduglutid er et peptid, er det sandsynligt, at det følger den primære mekanisme for peptidmetabolisering.

Elimination

Teduglutid har en terminal eliminationshalveringstid på ca. 2 timer. Efter intravenøs administration er teduglutids plasmaclearance ca. 127 ml/time/kg, hvilket svarer til den glomerulære filtreringshastighed (GFR). Renal elimination er bekræftet i et studie, der undersøgte farmakokinetikken hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. Der observeres ingen akkumulation af teduglutid efter gentagen subkutan administration.

Dosislinearitet

Hastigheden og omfanget af teduglutids absorption er dosisproportional ved både enkel og gentagne subkutane doser på op til 20 mg.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Pædiatrisk population

Efter subkutan administration blev der påvist sammenlignelige C_{max} for teduglutid i alle aldersgrupper ved populationsfarmakokinetisk modellering. Der blev imidlertid observeret en lavere eksponering (AUC) og en kortere halveringstid hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 17 år sammenlignet med voksne. Den farmakokinetiske profil for teduglutid hos den pædiatriske population, evalueret ved clearance og fordelingsvolumen, var forskellig fra den observerede profil hos voksne efter justering for kropsvægt. Specifikt falder clearance med stigende alder fra 1 år til voksenalderen. Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet (ESRD).

Køn

Der er ikke observeret nogen kønsforskel i de kliniske studier.

Ældre

I et fase I studie kunne der ikke spores nogle forskelle i teduglutids farmakokinetik mellem raske forsøgspersoner under 65 år *versus* personer over 65 år. Der er begrænset erfaring med brug af forsøgspersoner over 75 år.

Nedsat leverfunktion

I et fase I studie blev teduglutids farmakokinetik undersøgt ved nedsat leverfunktion ved administration af 20 mg teduglutid. Både maksimal og total eksponering af teduglutid efter en enkel 20 mg subkutan dosis var lavere (10 – 15 %) hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med den raske kontrolgruppe.

Nedsat nyrefunktion

I et fase I-studie blev påvirkningen af nedsat nyrefunktion på teduglutids farmakokinetik undersøgt ved administration af 10 mg teduglutid. Ved progressiv nedsat nyrefunktion op til og inklusive nyresygdom i slutstadiet er teduglutids primære farmakokinetiske parametre øget med op til en faktor 2,6 (AUC_{inf}) og 2,1 (C_{max}) sammenlignet med raske forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I subkroniske og kroniske toksikologistudier er observeret hyperplasi i galdeblære, de hepatiske galdegange og i bugspytkirtlens udførselsgange. Disse observationer kan muligvis hænge sammen med teduglutids forventede og tilsigtede farmakologi og er i en variabel grad reversibel over en 8 - 13 ugers periode efter kronisk administration.

Reaktioner på injektionsstedet

I prækliniske studier er set alvorlige granulomatøse inflammationer som anses sammenhængende med injektionsstederne.

Karcinogenicitet/ mutagenicitet

Teduglutid er testet negativt i standard testprogrammet for genotoksicitet.

I et rottekarcinogenicitetsstudie for hanrotter, som blev eksponeret for teduglutid-plasmaniveauer ca. 32 og 155 gange højere end den anbefalede daglige dosis til patienter, sås behandlingsrelaterede benigne svulstdannelser inklusive tumorer i galdegangenes epitel (hyppighed var henholdsvis 1 ud af 44 og 4 ud af 48). Der sås polypper i slimhinden i jejunum hos 1 ud af 50 hanrotter og hos 5 ud af 50 hanrotter eksponeret for teduglutid-plasmaniveauer henholdsvis ca. 10 - 155 gange højere end den anbefalede daglige dosis til patienter. Yderligere blev der observeret et adenocarcinom i jejunum hos 1 hanrotte, der fik administreret den laveste af de testede doseringer (dyr: en 10-foldig human plasma-eksponeringsmargen).

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er gennemført reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier i rotter og kaniner, med evaluering af subkutane doser på 0, 2, 10 og 50 mg teduglutid/kg/dag. Teduglutid var ikke forbundet med påvirkning af reproduktionsevnen. *In utero*- eller udviklingsparametre blev målt i studier for at undersøge fertiliteten, den embryoføtale udvikling og den præ- og postnatale udvikling. Farmakokinetiske data viste, at eksponeringen for teduglutid var meget lav i kaninfostre og diende rotteunger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver

L-histidin

Mannitol

Natriumphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatheptahydrat

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

24 måneder.

Rekonstitueret præparat

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 24 timer ved temperaturer på op til 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk perspektiv skal præparatet anvendes straks, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis præparatet ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -betingelser under brug, og de vil normalt ikke være over 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede, aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver

3 ml hætteglas (glas) med gummiprop (brombutyl), der indeholder 1,25 mg teduglutid.

Solvens

Fyldt injektionssprøjte (glas) med stempel (brombutyl), der indeholder 0,5 ml solvens.

Pakningen indeholder 28 hætteglas med pulver med 28 fyldte injektionssprøjter.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Antallet af nødvendige hætteglas, som skal bruges til administration af en dosis, baseres på hver enkelt patients vægt og den anbefalede dosis på 0,05 mg/kg/dag. Lægen bør veje patienten ved hvert besøg og bestemme og informere patienten om den daglige dosis, der skal administreres indtil næste besøg.

En tabel med injektionsvoluminer baseret på den anbefalede dosis i forhold til kropsvægt for pædiatriske patienter er vist i pkt. 4.2.

Den fyldte injektionssprøjte skal monteres med en kanyle til rekonstitution.

Pulveret i hætteglasset skal herefter opløses ved at tilsætte al solvens fra den fyldte injektionssprøjte.

Hætteglasset må ikke rystes, men kan rulles mellem håndfladerne og forsigtigt vendes rundt en enkelt gang. Når en klar, farveløs opløsning er dannet i hætteglasset, skal opløsningen trækkes op i en 1 ml injektionssprøjte (eller en 0,5 ml eller mindre injektionssprøjte ved pædiatrisk anvendelse) med måleintervaller på 0,02 ml eller mindre (denne er ikke inkluderet i pakningen).

Hvis to hætteglas er nødvendige, skal proceduren gentages for det andet hætteglas, og den ekstra opløsning suges herefter op i injektionssprøjten, der allerede indeholder opløsningen fra det første hætteglas. Overskudsvolumen i forhold til den foreskrevne dosis i ml skal presses ud og kasseres.

Injektionsvæsken skal injiceres subkutan på et afsprittet område på abdomen, eller hvis dette ikke er muligt på låret (se pkt. 4.2 Dosering og administration) ved at bruge en tynd kanyle til subkutan injektion, der er egnet til pædiatrisk anvendelse.

Detaljeret instruktion omkring fremstilling og injektion af Revestive findes i indlægssedlen.

Injektionsvæsken må ikke bruges, hvis den er uklar eller indeholder partikler.

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Alle kanyler og sprøjter skal bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
Tlf.: +800 6774 4357

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/787/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. august 2012
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Revestive findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revestive 5 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver indeholder 5 mg teduglutid*.

Efter rekonstitution indeholder 1 hætteglas 5 mg teduglutid i 0,5 ml injektionsvæske, svarende til en koncentration på 10 mg/ml.

*En glucagon-lignende peptid-2- (GLP-2-) analog fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i en stamme af *Escherichia coli*.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er hvidt, og solvensen er klar og farveløs.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Revestive er indiceret til behandling af patienter på 1 år og derover med korttarmssyndrom (*short bowel syndrome*, SBS). Patienten skal være stabil, og tarmen skal have adapteret sig post-operativt.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal varetages af sundhedspersonale med erfaring i behandling af korttarmssyndrom (SBS).

Behandlingen bør ikke påbegyndes, før det er rimeligt at antage, at patienten er stabil efter en periode, hvor tarmen har adapteret sig. Intravenøs væske og ernæring skal være optimeret og stabiliseret, før behandlingen påbegyndes.

Lægens kliniske vurdering bør indeholde individuelle mål for behandlingen og patientpræferencer. Behandlingen bør stoppes, hvis der ikke opnås en generel forbedring af patientens tilstand. Alle patienter skal løbende monitoreres tæt for effekt og sikkerhed i henhold til de kliniske retningslinjer for behandlingen.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis er 0,05 mg Revestive/kg kropsvægt 1 gang daglig. Injektionsvoluminet i forhold til kropsvægt er angivet i tabel 1 nedenfor. Da populationen med korttarmssyndrom er meget heterogen, bør det vurderes om en omhyggelig overvåget nedtitring af daglig dosis bør foretages hos nogle patienter for at optimere behandlingstolerancen. Hvis en dosis glemmes, skal denne dosis injiceres så hurtigt som muligt samme dag.

Behandlingseffekten skal evalueres efter 6 måneder. Fortsat behandling anbefales til patienter, der er vænnet fra parenteral ernæring.

Tabel 1

Kropsvægt	5 mg styrke 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

Pædiatrisk population (≥ 1 år)

Behandlingen skal initieres under supervision af en læge med erfaring i behandling af kortttarmssyndrom hos børn og unge.

Den anbefalede dosis af Revestive til børn og unge (1 til 17 år) er den samme som for voksne (0,05 mg/kg kropsvægt 1 gang daglig). Injektionsvoluminet i henhold til kropsvægt, når hætteglasset med 5 mg styrke anvendes, er angivet i tabel 2 nedenfor. Et hætteglas med 1,25 mg styrke fås også til pædiatrisk anvendelse (patienter med en kropsvægt på <20 kg).

Hvis en dosis glemmes, skal den injiceres snarest muligt samme dag. En behandlingsperiode på 12 uger anbefales, hvorefter behandlingseffekten skal evalueres. Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter efter 12 uger.

Tabel 2

Kropsvægt	5 mg styrke 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	Se tabel 1 under pkt. "Voksne".

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter over 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til voksne og pædiatriske patienter med let nedsat nyrefunktion. Til voksne og pædiatriske patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 50 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet skal den daglige dosis reduceres med 50 % (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

På baggrund af et studie udført hos Child Pugh klasse B-personer er det vist, at dosisjustering ikke er nødvendig til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Revestive er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Revestives sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Den rekonstituerede injektionsvæske skal administreres 1 gang daglig ved subkutan (s.c.) injektion vekslende mellem en af de fire kvadranter på abdomen. Hvis injektion i abdomen er besværliggjort pga. smerte, arvæv eller hærdning af væv, kan låret også benyttes som injektionssted. Revestive må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller sporbare rester af tetracyclin.

Aktiv eller mistænkt malign sygdom.

Patienter, der inden for de seneste fem år har haft malign sygdom i mave-tarm-kanalen inklusive lever og galdeveje og pancreas.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Det anbefales kraftigt, at navnet og lotnummeret på præparatet registreres, hver gang Revestive administreres til en patient, for at opretholde en forbindelse mellem patienten og præparatets lotnummer.

Voksne

Kolorektale polypper

Ved behandlingsstart med Revestive bør der foretages koloskopi med fjernelse af polypper. Opfølgning med koloskopi (eller alternativ billeddannelse) en gang om året anbefales under de 2 første års behandling med Revestive. Efterfølgende koloskopier anbefales som minimum med fem års intervaller. Der bør foretages en individuel vurdering af behovet for eventuelt at øge frekvensen af denne overvågning. Dette skal baseres på patientkarakteristika (f.eks. alder og underliggende sygdom). Se også pkt. 5.1. Hvis der konstateres en polyp anbefales det at overholde de gældende retningslinjer for polypopfølgning. I tilfælde af malign sygdom skal behandlingen med Revestive afbrydes (se pkt. 4.3).

Gastrointestinal neoplasi inklusive i lever og galdeveje.

I et karcinogenicitetsstudie med rotter blev der fundet benigne tumorer i tyndtarmen og i de ekstrahepatiske galdegange. Disse observationer blev ikke bekræftet i kliniske studier, der forløb over længere tid end et år. Hvis der konstateres neoplasi, bør det fjernes. I tilfælde af malignitet skal behandlingen med Revestive afbrydes (se pkt. 4.3 og 5.3).

Galdeblære og galdegange

Der er rapporteret om tilfælde af kolecystitis, kolangitis og kolelithiasis i kliniske studier. I tilfælde af galdeblære- eller galdevejssymptomer skal den fortsatte behandling med Revestive revurderes.

Pancreassygdomme

I kliniske studier er rapporteret om pancreasbivirkninger i form af kronisk eller akut pankreatitis, stenose af ductus pancreaticus, pancreasinfektion og forhøjede amylase- og lipase-værdier i blodet. I tilfælde af pancreasbivirkninger skal den fortsatte behandling med Revestive revurderes.

Overvågning af tyndtarm, galdeblære og galdegange og pancreas

Patienter med korttarmssyndrom skal holdes under tæt overvågning i henhold til kliniske behandlingsvejledninger. Dette inkluderer normalt overvågning af tyndtarmens funktion, galdeblære og galdegange og pancreas efter tegn og symptomer, og hvis der er indikationer for det, yderligere laboratorieundersøgelser og velegnede billeddiagnostiske teknikker.

Intestinal obstruktion

I kliniske studier er rapporteret om tilfælde af intestinal obstruktion. I tilfælde af gentagne intestinale obstruktioner, skal behovet for fortsat behandling med Revestive revurderes.

Væskeophobning

Der er blevet observeret væskeophobning i kliniske studier. Bivirkninger med relation til væskeophobning forekom hyppigst i løbet af de første 4 ugers behandling og fortog sig med tiden.

På grund af øget væskeabsorption bør patienter med en kardiovaskulær sygdom som f.eks. hjerteinsufficiens og hypertension, især i opstarten af behandlingen, monitoreres med hensyn til væskeophobning. Patienter bør rådes til at kontakte deres læge i tilfælde af pludselig vægtstigning, hævede ankler og/eller dyspnø. Generelt kan væskeophobning forebygges ved passende og rettidig vurdering af behov for parenteral ernæring. Denne vurdering bør foretages oftere inden for de første måneder af behandlingen.

Der er blevet observeret kongestiv hjerteinsufficiens i kliniske studier. I tilfælde af signifikant forværring af den kardiovaskulære sygdom skal behovet for fortsat behandling med Revestive revurderes.

Håndtering af væsker under behandling med Revestive

Hos patienter, der får Revestive, skal den parenterale støtte reduceres forsigtigt og må ikke seponeres pludseligt. Patientens væskestatus skal evalueres, efterhånden som den parenterale støtte reduceres, og der skal udføres dertil svarende justeringer efter behov.

Samtidige lægemidler

Patienter, som samtidig tager oral medicin, der kræver titrering, eller som har et smalt terapeutisk indeks, bør monitoreres tæt på grund af potentielt øget absorption (se pkt. 4.5).

Særlige kliniske forhold

Revestive er ikke undersøgt hos patienter med svære, klinisk ustabile samtidige sygdomme (f.eks. kardiovaskulære, respiratoriske, renale, infektiøse, endokrine og hepatiske eller i centralnervesystemet) eller hos patienter med maligne lidelser inden for de seneste 5 år (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Revestive.

Nedsat leverfunktion

Revestive er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Data fra personer med moderat nedsat leverfunktion indikerer ikke, at restriktiv anvendelse er nødvendig.

Afbrydelse af behandling

På grund af risikoen for dehydrering skal seponering af Revestive håndteres med forsigtighed.

Pædiatrisk population

Se også de generelle forsigtighedsregler for voksne ovenfor.

Kolorektale polypper/neoplasi

Før behandling med Revestive påbegyndes, skal der tages fækalprøver for okkult blod hos alle børn og unge. Efterfølgende skal der udføres en test årligt, så længe de får Revestive.

Før behandling med Revestive påbegyndes, skal der udføres koloskopi/sigmoidoskopi på børn og unge på 12 år og derover, medmindre det er blevet udført inden for det seneste år. Børn under 12 år bør også have foretaget proceduren, hvis de har uforklarlig blod i afføringen. Koloskopi anbefales til alle børn og unge efter et års behandling og mindst hver 5. år derefter ved kontinuerlig behandling med Revestive.

Hjælpstoffer

Revestive indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det betyder, at det i det væsentlige er natriumfrit.

Der skal udvises forsigtighed, når personer med kendt overfølsomhed over for tetracyclin behandles med Revestive (se pkt. 4.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsstudier. Et *in vitro*-studie indikerer, at teduglutid ikke hæmmer CYP-enzymmer. Baseret på teduglutids farmakodynamik er der potentiale for øget absorption af samtidigt indtagede lægemidler (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Revestive til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Revestive undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om teduglutid udskilles i human mælk. I rotter var den gennemsnitlige teduglutidkoncentration i mælken mindre end 3 % af moderens plasmakoncentration efter en enkelt subkutan injektion på 25 mg/kg. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. For en sikkerheds skyld bør Revestive undgås under amning.

Fertilitet

Der er ingen data for teduglutids indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen forringelse af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Revestive påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog er der i kliniske studier rapporteret om tilfælde af synkope (se pkt. 4.8). Sådanne tilfælde kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger blev opsamlet fra 2 placebo-kontrollerede kliniske studier med teduglutid hos 109 patienter med korttarmssyndrom, der blev behandlet med 0,05 mg/kg/dag og 0,10 mg/kg/dag i op til 24 uger. Omkring 52 % af de patienter, som blev behandlet med teduglutid, oplevede bivirkninger (*versus* 36 % af patienterne i placebogruppen). De hyppigst rapporterede bivirkninger var abdominalsmerter og abdominal distension (45 %), luftvejsinfektioner (28 %) (herunder

nasofaryngitis, influenza, infektion i øvre luftveje og infektion i nedre luftveje), kvalme (26 %), reaktioner på injektionsstedet (26 %), hovedpine (16 %) og opkastning (14 %). Omkring 38 % af de behandlede patienter med stomi oplevede gastrointestinale stomi-komplikationer. Hovedparten af disse reaktioner var lette eller moderate.

Der er ikke blevet identificeret nogen nye sikkerhedssignaler hos patienter eksponeret for 0,05 mg/kg teduglutid/dag i op til 30 måneder i et langvarigt åbent forlængelsesstudie.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet nedenfor i henhold til MedDRA systemorganklassificering og frekvens.

Frekvenserne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkninger listet efter faldende grad af alvorlighed.

Alle bivirkninger identificeret efter markedsføring er anført med *kursiv*.

Hypighed	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Systemorganklasse				
Infektioner og parasitære sygdomme	Luftvejs-infektion*	<i>Influenzalignende sygdom</i>		
Immunsystemet				<i>Overfølsomhed</i>
Metabolisme og ernæring		Appetitløshed Væskeophobning		
Psykiske forstyrrelser		Angst Insomni		
Nervesystemet	Hovedpine			
Hjerte		Kongestiv hjerteinsufficiens		
Vaskulære sygdomme			Synkope	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste Dyspnø		
Mave-tarm-kanalen	Abdominal distension Abdominalmerter Kvalme Opkastning	Kolorektal polyp Kolonstenose Flatulens Tarmobstruktion Stenose af ductus pancreaticus Pancreatitis [†] Stenose af tyndtarmen	Duodenal polyp	<i>Gastrisk polyp</i>
Lever og galdeveje		Kolecystitis Akut kolecystitis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på injektionsstedet [‡]	Perifere ødemer		<i>Væskeretention</i>
Traumer, forgiftninger og komplikationer	Komplikationer med gastrointestinal stomi			
*Omfatter følgende foretrukne termer: Nasofaryngitis, influenza, infektion i øvre luftveje og infektion i nedre luftveje				
[†] Omfatter følgende foretrukne termer: Pancreatitis, <i>akut pancreatitis</i> og kronisk pancreatitis.				
[‡] Omfatter følgende foretrukne termer: Hæmatom, erytem, smerte, hævelse og blødning ved injektionsstedet.				

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

Administration af Revestive kan potentielt udløse udvikling af antistoffer, hvilket er i overensstemmelse med de potentielt immunogene egenskaber ved lægemidler, der indeholder peptider. Baseret på integrerede data fra to studier hos voksne med korttarmssyndrom (et 6-måneders randomiseret, placebokontrolleret studie efterfulgt af et 24-måneders åbent studie), der fik subkutan administration af 0,05 mg/kg teduglutid en gang dagligt, havde 3 % (2/60) dannet antistoffer mod teduglutid ved måned 3, 17 % (13/77) ved måned 6, 24 % (16/67) ved måned 12, 33 % (11/33) ved

måned 24 og 48 % (14/29) ved måned 30. I fase III-studier hos patienter med korttarmssyndrom, der fik teduglutid i ≥ 2 år, udviklede 28 % af patienterne antistoffer mod *E.coli*-protein (residuelt værtscelleprotein fra fremstillingen af Revestive). Dannelse af antistoffer er ikke blevet forbundet med klinisk relevante sikkerhedsfund, nedsat virkning af Revestive eller ændret farmakokinetik.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet forekom hos 26 % af patienter med korttarmssyndrom behandlet med teduglutid sammenlignet med 5 % af patienterne i placeboarmen. Reaktionerne inkluderede hæmatom, erytem, smerte, hævelse og blødning på injektionsstedet (se også pkt. 5.3). De fleste af reaktionerne var af moderat sværhedsgrad, og ingen medførte seponering af lægemidlet.

C-reaktivt protein

Inden for de første syv dages behandling med teduglutid er der observeret beskedne stigninger i C-reaktivt protein på ca. 25 mg/l, som faldt kontinuerligt under fortsatte daglige injektioner. Efter 24 ugers behandling med teduglutid sås der en lille samlet stigning i C-reaktivt protein på gennemsnitligt ca. 1,5 mg/l hos patienterne. Disse ændringer var hverken relateret til ændringer i andre laboratorieparametre eller til andre rapporterede kliniske symptomer. Der var ingen klinisk relevant gennemsnitlig stigning i C-reaktivt protein i forhold til *baseline* efter langvarig behandling med teduglutid i op til 30 måneder.

Pædiatrisk population

Et afsluttet studie inkluderede 37 pædiatriske personer (i alderen 1 til 14 år), der blev eksponeret for teduglutid i en periode på 12 uger. Ingen afbrød studiet på grund af bivirkninger. Samlet svarede sikkerhedsprofilen for teduglutid hos børn og unge (i alderen 1-17 år) til sikkerhedsprofilen hos voksne. Følgende bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne: træthed (meget almindelig), smertefuld defækation (meget almindelig) og svimmelhed (almindelig). Sikkerhedsdatabasen for børn og unge er imidlertid begrænset.

Langtidssikkerhedsdata er endnu ikke tilgængelige for den pædiatriske population. Der foreligger ingen data for børn under 1 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I den kliniske udviklingsfase var den maksimale dosering af teduglutid, som blev undersøgt, 86 mg/dag i 8 dage. Der blev ikke observeret uventede systemiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

I tilfælde af overdosering bør patienten overvåges nøje af sundhedspersonalet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, div. midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX08.

Virkningsmekanisme

Det naturligt forekommende humane glucagon-lignende peptid-2 (GLP-2) er et peptid, der udskilles af tarmens L-celler, og som er kendt for at øge den intestinale og portale blodgennemstrømning, at hæmme syresekretionen og at nedsætte tarmens motilitet. Teduglutid er en GLP-2-analog. Det er i flere ikke-kliniske studier vist, at teduglutid har en præserverende virkning på tarmens slimhinde ved

at stimulere reparation og normal tarmvækst gennem en forøgelse af højden på villus og dybden af krypter.

Farmakodynamisk virkning

Ligesom GLP-2 er teduglutid en kæde af 33 aminosyrer med en aminosyresubstitution af glycin i stedet for alanin på 2. position fra den N-terminale ende. Denne enkelte aminosyresubstitution i forhold til det naturligt forekommende GLP-2 resulterer i resistens overfor *in vivo* nedbrydning via enzymet dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV), hvilket medfører en forlænget halveringstid. Teduglutid øger højden af tarmtrævler (villus) og kryptedybde i tarmvæggen.

Baseret på fund i de præ-kliniske studier (se pkt. 4.4 og 5.3) og den foreslåede virkningsmekanisme med de trofiske virkninger på tarmens slimhinde forekommer der at være en risiko for en fremskynding af tyndtarms- og/eller colon-neoplasi. De gennemførte kliniske studier kunne hverken af- eller bekræfte en sådan øget risiko. Der forekom flere tilfælde af benigne kolorektale polypper i studierne, men sammenlignet med placebo-behandlede patienter var frekvensen dog ikke forøget. Ved behandlingsstart bør der, ud over en gennemført koloskopi med fjernelse af polypper (se pkt. 4.4), foretages en vurdering af hver patient baseret på egne karakteristika (f.eks. alder og underliggende sygdom, tidligere forekomst af polypper m.m.), med hensyn til vurdering af nødvendighed af en skærpet overvågning.

Klinisk virkning

Voksne

Teduglutid blev undersøgt i 17 patienter med korttarmssyndrom inddelt i 5 behandlingsgrupper, der fik teduglutid en gang daglig i doser af 0,03; 0,10 eller 0,15 mg/kg, eller 0,05 eller 0,075 mg/kg i et 21 dages åbent, dosisbestemmende multicenterstudie. Behandlingen medførte en øget gastrointestinal væskeabsorption på ca. 750-1000 ml/dag med forøgelse i absorptionen af makronæringsstoffer og elektrolytter; reduceret stomi- eller fækalt væsketab samt reduktion i udskillelse af makronæringsstoffer, samt en forbedret struktur og funktionel tilpasning af tyndtarmens slimhinde. Den strukturelle tilpasning var forbigående og vendte tilbage til udgangspunktet inden for tre uger efter afbrudt behandling.

I et pivotalt, dobbeltblindet og placebokontrolleret fase III-studie hos patienter med korttarmssyndrom og med behov for parenteral ernæring, blev 43 patienter randomiseret til en teduglutid-dosis på 0,05 mg/kg/dag og 43 patienter blev randomiseret til placebo i op til 24 uger.

Andelen af forsøgspersoner i teduglutid-armen, som opnåede en 20-100 % reduktion af behovet for parenteral ernæring ved uge 20 og 24, var statistisk signifikant forskellig fra andelen i placeboarmen (27 ud af 43 forsøgspersoner, 62,8 % *versus* 13 ud af 43 patienter, 30,2 %, $p=0,002$). Behandlingen med teduglutid resulterede i en reduktion i behovet for parenteral ernæring på 4,4 l/uge (før behandling var udgangspunktet 12,9 liter) *versus* 2,3 l/uge (før behandling var udgangspunktet 13,2 liter) for placebo-behandlede personer ved uge 24. 21 patienter behandlet med teduglutid (48,8 %) *versus* 9 behandlet med placebo (20,9 %) opnåede mindst en dags reduktion i parenteral ernæring ($p = 0,008$).

97 % af de patienter (37 ud af 39 patienter behandlet med teduglutid), som gennemførte det placebokontrollerede studie, indgik i et langvarigt forlængelsesstudie, hvor alle patienter fik 0,05 mg Revestive/kg dagligt i op til yderligere 2 år. I alt deltog 88 patienter i dette forlængelsesstudie, hvoraf 39 var behandlet med placebo, og 12 var indskrevet, men ikke randomiseret, i det tidligere studie. 65 ud af 88 patienter gennemførte forlængelsesstudiet. Der var fortsat tegn på øget respons på behandling i op til 2,5 år hos alle grupper eksponeret for teduglutid i form af reduktion i parenteral ernæringsvolumen, opnåelse af yderligere dage uden parenteral ernæring pr. uge og opnåelse af manglende behov for parenteral støtte.

30 af de 43 teduglutid-behandlede patienter fra det pivotale studie, som indgik i forlængelsesstudiet, gennemførte behandling i 30 måneder i alt. Ud af disse opnåede 28 patienter (93 %) en reduktion i parenteral støtte på 20 % eller derover. Af de respondenter i det pivotale studie, som gennemførte

forlængelsesstudiet, opretholdt 21 ud af 22 (96 %) deres respons på teduglutid efter yderligere 2 år med fortsat behandling.

Den gennemsnitlige reduktion i parenteral ernæring (n=30) var 7,55 l/uge (en reduktion på 65,6 % i forhold til *baseline*). Ti (10) forsøgspersoner kunne undvære parenteral støtte i løbet af behandling med teduglutid i 30 måneder. Forsøgspersoner blev fastholdt på teduglutid, også selvom de ikke længere krævede parenteral ernæring. Disse 10 forsøgspersoner havde krævet parenteral ernæringsstøtte i 1,2 til 15,5 år, og før behandling med teduglutid havde de krævet mellem 3,5 l og 13,4 l parenteral ernæringsstøtte om ugen. Ved studiets afslutning opnåede 21 (70 %), 18 (60 %) og 18 (60 %) af de 30, som gennemførte, en reduktion i parenteral støtte på hhv. 1, 2 eller 3 dage om ugen.

29 af de 39 forsøgspersoner, som fik placebo, gennemførte 24 måneders behandling med teduglutid. Den gennemsnitlige reduktion i parenteral ernæring var 3,11 l/ugentligt (en reduktion på yderligere 28,3 %). 16 (55,2 %) af de 29, som gennemførte behandlingen, opnåede en reduktion i parenteral ernæring på 20 % eller derover. Ved studiets afslutning havde 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) og 5 (17,2 %) patienter opnået en reduktion i parenteral ernæring på hhv. 1, 2 eller 3 dage om ugen. To (2) forsøgspersoner kunne undvære parenteral støtte, mens de fik teduglutid.

6 af de 12 forsøgspersoner, som ikke var randomiseret i det pivotale studie, gennemførte 24 måneders behandling med teduglutid. Den gennemsnitlige reduktion i parenteral ernæring var 4,0 l/ugentligt (39,4 % reduktion i forhold til *baseline* - begyndelsen af forlængelsesstudiet), og 4 af de 6, som gennemførte behandlingen (66,7 %), opnåede en reduktion i parenteral støtte på 20 % eller derover. Ved studiets afslutning havde 3 (50 %), 2 (33 %) og 2 (33 %) opnået en reduktion i parenteral støtte på hhv. 1, 2 eller 3 dage om ugen. En forsøgsperson kunne undvære parenteral støtte, mens vedkommende fik teduglutid.

I et andet dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie hos patienter med korttarmssyndrom med behov for parenteral ernæring, fik patienterne enten en dosis på 0,05 mg teduglutid/kg/dag (n = 35), en dosis på 0,10 mg teduglutid/kg/dag (n = 32) eller placebo (n = 16) i op til 24 uger.

Den primære effektanalyse af studieresultaterne viste ingen signifikant forskel mellem gruppen der fik teduglutid i dosis på 0,10 mg/kg/dag og placebo-gruppen, mens den del af forsøgspersonerne, der fik den anbefalede teduglutid-dosis på 0,05 mg/kg/dag, i uge 20 og 24 opnåede mindst 20 % reduktion i mængden af den parenterale ernæring, hvilket var en statistisk signifikant forskel i forhold til placebo (46 % *versus* 6,3 %, $p > 0,01$). Behandling med teduglutid resulterede efter 24 uger i en 2,5 l/uge reduktion i behovet for parenteral ernæring (før behandling var udgangspunktet 9,6 liter) *versus* 0,9 l/uge (før behandling var udgangspunktet 10,7 liter) for placebobehandlede.

Behandling med teduglutid medførte en forøgelse af den absorptive tarmvæg ved signifikant at øge højden af tarmtrævlerne (villus) i tyndtarmen.

65 patienter indgik i et opfølgingsstudie med op til 28 ugers yderligere behandling. Patienter, som fik teduglutid, bibeholdt den tidligere tildelte dosis i forlængelsesfasen, mens placebo-patienterne blev randomiseret til aktiv behandling med enten 0,05 eller 0,10 mg/kg/dag.

Af de patienter som opnåede minimum 20 % reduktion af mængden af parenteral ernæring i uge 20 og 24 i det initiale studie, vedholdte 75 % dette resultat efter behandling med teduglutid i op til 1 års fortsat behandling.

Den gennemsnitlige reduktion i mængden af parenteral ernæring var 4,9 l/uge (52 % reduktion fra udgangspunktet) efter 1 års fortsat teduglutidbehandling.

Ved uge 24 kunne 2 patienter, som fik den anbefalede teduglutid-dosis, undvære parenteral ernæring. Yderligere en patient kunne i det opfølgende studie undvære parenteral ernæring.

Pædiatrisk population

Teduglutid blev undersøgt i et 12-ugers åbent klinisk studie hos 42 pædiatriske personer i alderen 1 år til og med 14 år med korttarmssyndrom, der var afhængige af parenteral ernæring. Formålet med studiet var at evaluere sikkerheden og tolerabiliteten samt virkningen af teduglutid sammenlignet med standardbehandling. Der blev undersøgt tre (3) doser af teduglutid: 0,0125 mg/kg/dag (n=8), 0,025 mg/kg/dag (n=14) og 0,05 mg/kg/dag (n=15) i 12 uger. Fem (5) personer indgik i en kohorte med standardbehandling.

Fuldstændig afvænnning

Tre personer (3/15, 20 %), der fik den anbefalede teduglutiddosis, kunne undvære parenteral ernæring ved uge 12. Efter en 4-ugers udvaskningsperiode havde to af disse patienter genstartet parenteral ernæring.

Reduktion i parenteralt ernæringsvolumen

Den gennemsnitlige ændring i parenteralt ernæringsvolumen fra *baseline* til uge 12 hos ITT-populationen, baseret på data fra lægeordinationer, var -2,57 ($\pm 3,56$) l/uge svarende til et gennemsnitligt fald på -39,11 % ($\pm 40,79$) sammenlignet med 0,43 ($\pm 0,75$) l/uge svarende til en stigning på 7,38 % ($\pm 12,76$) i kohorten med standardbehandling. Ved uge 16 (4 uger efter behandlingsafslutning) var reduktionen i det parenterale ernæringsvolumen stadig evident, men mindre end det observerede ved uge 12, da personerne stadig fik teduglutid (gennemsnitligt fald på -31,80 % ($\pm 39,26$) sammenlignet med en stigning på 3,92 % ($\pm 16,62$) i gruppen med standardbehandling).

Reduktion i kalorieindtagelsen ved parenteral ernæring

Ved uge 12 var der en gennemsnitlig ændring på -35,11 % ($\pm 53,04$) fra *baseline* i kalorieindtagelsen fra parenteral ernæring hos ITT-populationen, baseret på data fra lægeordinationer. Den tilsvarende ændring i kohorten med standardbehandling var 4,31 % ($\pm 5,36$). Ved uge 16 fortsatte kalorieindtagelsen fra parenteral ernæring med at falde med en procentvis gennemsnitlig ændring fra *baseline* på -39,15 % ($\pm 39,08$) sammenlignet med -0,87 % ($\pm 9,25$) i kohorten med standardbehandling.

Forøgelse af enteralt ernæringsvolumen

Baseret på data fra ordinationer var den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* til uge 12 i enteralt volumen hos ITT-populationen 25,82 % ($\pm 41,59$) sammenlignet med 53,65 % ($\pm 57,01$) hos kohorten med standardbehandling. Ved uge 16 viste både teduglutid-kohorten og kohorten med standardbehandling et øget enteralt volumen.

Forøgelse af enterale kalorier

Forøgelsen af enteralt ernæringsvolumen svarede til forøgelsen af enterale kalorier, som var størst ved den anbefalede dosis. Ved uge 12 var den procentvise forøgelse i ordinerede enterale kalorier hos ITT-populationen fra *baseline* 58,80 % ($\pm 64,20$) sammenlignet med 57,02 % ($\pm 55,25$) i kohorten med standardbehandling. Ved uge 16 fortsatte den enterale kalorieindtagelse med at stige med en procentvis forøgelse fra *baseline* på 64,57 % ($\pm 57,53$) hos ITT-populationen sammenlignet med 59,63 % ($\pm 52,62$) for kohorten med standardbehandling.

Reduktion i infusionstid

Det gennemsnitlige fald fra *baseline* til uge 12 i antallet af dage/uge med parenteral ernæring hos ITT-populationen, baseret på data fra lægeordinationer, var -1,36 ($\pm 2,37$) dage/uge svarende til et procentvist fald på -24,49 % ($\pm 42,46$). Der var ingen ændring fra *baseline* i kohorten med standardbehandling. Fire personer (26,7 %), der fik den anbefalede teduglutiddosis, opnåede mindst 3-dages reduktion i parenteralt ernæringsbehov.

Baseret på personens dagbogsdata havde personerne gennemsnitlige procentvise reduktioner på 35,55 % ($\pm 35,23$) timer dagligt ved uge 12 sammenlignet med *baseline*, hvilket svarede til reduktioner for anvendelse af parenteral ernæring på -4,18 ($\pm 4,08$) timer/dag, mens personer i kohorten med standardbehandling viste minimale ændringer i denne parameter på det samme tidspunkt.

Ingen nye uventede sikkerhedsfund blev observeret i dette studie.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Revestive i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af korttarmssyndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Teduglutid bliver hurtigt absorberet fra subkutane injektionssteder med maksimal plasmakoncentration ca. 3 - 5 timer efter administration af alle dosisniveauer. Den absolutte biotilgængelighed af subkutan teduglutid er høj (88 %). Ingen teduglutidakkumulation observeres efter gentagen subkutan administration.

Fordeling

Efter subkutan administration har teduglutid et tilsyneladende fordelingsvolumen på 26 liter hos patienter med korttarmssyndrom.

Biotransformation

Teduglutids metabolisme kendes ikke fuldstændig. Eftersom teduglutid er et peptid, er det sandsynligt, at det følger den primære mekanisme for peptidmetabolisering.

Elimination

Teduglutid har en terminal eliminationshalveringstid på ca. 2 timer. Efter intravenøs administration er teduglutids plasmaclearance ca. 127 ml/time/kg, hvilket svarer til den glomerulære filtreringshastighed (GFR). Renal elimination er bekræftet i et studie, der undersøgte farmakokinetikken hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. Der observeres ingen akkumulation af teduglutid efter gentagen subkutan administration.

Dosislinearitet

Hastigheden og omfanget af teduglutids absorption er dosisproportional ved både enkel og gentagne subkutane doser på op til 20 mg.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Pædiatrisk population

Efter subkutan administration blev der påvist sammenlignelige C_{max} for teduglutid i alle aldersgrupper ved populationsfarmakokinetisk modellering. Der blev imidlertid observeret en lavere eksponering (AUC) og en kortere halveringstid hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 17 år sammenlignet med voksne. Den farmakokinetiske profil for teduglutid hos den pædiatriske population, evalueret ved clearance og fordelingsvolumen, var forskellig fra den observerede profil hos voksne efter justering for kropsvægt. Specifikt falder clearance med stigende alder fra 1 år til voksenalderen. Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet (ESRD).

Køn

Der er ikke observeret nogen kønsforskel i de kliniske studier.

Ældre

I et fase I studie kunne der ikke spores nogle forskelle i teduglutids farmakokinetik mellem raske forsøgspersoner under 65 år *versus* personer over 65 år. Der er begrænset erfaring med brug af forsøgspersoner over 75 år.

Nedsat leverfunktion

I et fase I studie blev teduglutids farmakokinetik undersøgt ved nedsat leverfunktion ved administration af 20 mg teduglutid. Både maksimal og total eksponering af teduglutid efter en enkel 20 mg subkutan dosis var lavere (10 – 15 %) hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med den raske kontrolgruppe.

Nedsat nyrefunktion

I et fase I-studie blev påvirkningen af nedsat nyrefunktion på teduglutids farmakokinetik undersøgt ved administration af 10 mg teduglutid. Ved progressiv nedsat nyrefunktion op til og inklusive nyresygdom i slutstadiet er teduglutids primære farmakokinetiske parametre øget med op til en faktor 2,6 (AUC_{inf}) og 2,1 (C_{max}) sammenlignet med raske forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I subkroniske og kroniske toksikologistudier er observeret hyperplasi i galdeblære, de hepatiske galdegange og i bugspytkirtlens udførselsgange. Disse observationer kan muligvis hænge sammen med teduglutids forventede og tilsigtede farmakologi og er i en variabel grad reversibel over en 8 - 13 ugers periode efter kronisk administration.

Reaktioner på injektionsstedet

I prækliniske studier er set alvorlige granulomatøse inflammationer som anses sammenhængende med injektionsstederne.

Karcinogenicitet/ mutagenicitet

Teduglutid er testet negativt i standard testprogrammet for genotoksicitet.

I et rottekarcinogenicitetsstudie for hanrotter, som blev eksponeret for teduglutid-plasmaniveauer ca. 32 og 155 gange højere end den anbefalede daglige dosis til patienter, sås behandlingsrelaterede benigne svulstdannelser inklusive tumorer i galdegangenens epitel (hyppighed var henholdsvis 1 ud af 44 og 4 ud af 48). Der sås polypper i slimhinden i jejunum hos 1 ud af 50 hanrotter og hos 5 ud af 50 hanrotter eksponeret for teduglutid-plasmaniveauer henholdsvis ca. 10 - 155 gange højere end den anbefalede daglige dosis til patienter. Yderligere blev der observeret et adenocarcinom i jejunum hos 1 hanrotte, der fik administreret den laveste af de testede doseringer (dyr: en 10-foldig human plasma-eksponeringsmargen).

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er gennemført reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier i rotter og kaniner, med evaluering af subkutane doser på 0, 2, 10 og 50 mg teduglutid/kg/dag. Teduglutid var ikke forbundet med påvirkning af reproduktionsevnen. *In utero*- eller udviklingsparametre blev målt i studier for at undersøge fertiliteten, den embryoføtale udvikling og den præ- og postnatale udvikling. Farmakonkinetiske data viste, at eksponeringen for teduglutid var meget lav i kaninfostre og diende rotteunger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver

L-histidin

Mannitol

Natriumphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatheptahydrat

Natriumhydroxid (pH-justering)

Saltsyre (pH-justering)

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

4 år.

Rekonstitueret præparat

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk perspektiv skal injektionsvæsken anvendes straks, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis injektionsvæsken ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -betingelser under brug, og de vil normalt ikke være over 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede, aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver

3 ml hætteglas (glas) med gummiprop (brombutyl), der indeholder 5 mg teduglutid.

Solvens

Fyldt injektionssprøjte (glas) med stempel (brombutyl), der indeholder 0,5 ml solvens.

Pakningerne indeholder 1 hætteglas med pulver med 1 fyldt injektionssprøjte eller 28 hætteglas med pulver med 28 fyldte injektionssprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Antallet af nødvendige hætteglas, som skal bruges til administration af en dosis, baseres på hver enkelt patients vægt og den anbefalede dosis på 0,05 mg/kg/dag. Lægen bør veje patienten ved hvert besøg og bestemme og informere patienten om den daglige dosis, der skal administreres indtil næste besøg. Tabeller med injektionsvoluminer baseret på den anbefalede dosis i forhold til kropsvægt for både voksne og pædiatriske patienter er vist i pkt. 4.2.

Den fyldte injektionssprøjte skal monteres med en kanyle til rekonstitution.

Pulveret i hætteglasset skal herefter opløses ved at tilsætte al solvens fra den fyldte injektionssprøjte.

Hætteglasset må ikke rystes, men kan rulles mellem håndfladerne og forsigtigt vendes rundt en enkelt gang. Når en klar, farveløs opløsning er dannet i hætteglasset, skal opløsningen trækkes op i en 1 ml injektionssprøjte (eller en 0,5 ml eller mindre injektionssprøjte ved pædiatrisk anvendelse) med måleintervaller på 0,02 ml eller mindre (denne er ikke inkluderet i pakningen).

Hvis to hætteglas er nødvendige, skal proceduren gentages for det andet hætteglas, og den ekstra opløsning suges herefter op i injektionssprøjten, der allerede indeholder opløsningen fra det første hætteglas. Overskudsvolumen i forhold til den foreskrevne dosis i ml skal presses ud og kasseres.

Injektionsvæsken skal injiceres subkutan på et afsprittet område på abdomen, eller hvis dette ikke er muligt på låret (se pkt. 4.2 Dosering og administration) ved at bruge en tynd kanyler til subkutan injektion.

Detaljeret instruktion omkring fremstilling og injektion af Revestive findes i indlægssedlen.

Injektionsvæsken må ikke bruges, hvis den er uklar eller indeholder partikler.

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Alle kanyler og sprøjter skal bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. august 2012
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Revestive findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Internationalt korttarmssyndrom-register</p> <p>En ikke-interventionsundersøgelse (<i>non-interventional study</i>, NIS), baseret på en CHMP-godkendt protokol, med henblik på indsamling af yderligere sikkerhedsdata til videre belysning af den potentielle og identificerede risiko beskrevet i RMP'en.</p> <p>Interimdata fra dette NIS skal fremsendes hvert 2. år.</p>	<p>Fire interimrapporter skal fremsendes inden for 6 måneder efter tidspunktet for låsning af data (dvs. 4. kvartal 2016, 4. kvartal 2018, 4. kvartal 2020 og 4. kvartal 2022).</p>
<p>Endelig studierapport</p>	<p>3. kvartal 2031</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revestive 1,25 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
teduglutid
Til børn og unge

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 1,25 mg teduglutid. Efter opløsning indeholder hvert hætteglas 1,25 mg teduglutid i 0,5 ml injektionsvæske, hvilket svarer til en koncentration på 2,5 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: L-histidin, manitol, natriumphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatheptahydrat.
Solvens: Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
28 hætteglas med pulver, der indeholder 1,25 teduglutid
28 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,5 ml solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Injektionsvæsken skal anvendes straks efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/787/003 28 hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Revestive 1,25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revestive 5 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
teduglutid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 5 mg teduglutid. Efter opløsning indeholder hvert hætteglas 5 mg teduglutid i 0,5 ml injektionsvæske, hvilket svarer til en koncentration på 10 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: L-histidin, mannitol, natriumphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatheptahydrat, natriumhydroxid (pH-justering), saltsyre (pH-justering).
Solvens: Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver, der indeholder 5 mg teduglutid
1 fyldt injektionssprøjte, der indeholder 0,5 ml solvens
28 hætteglas med pulver, der indeholder 5 mg teduglutid
28 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,5ml solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.
Injektionsvæsken skal anvendes straks efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/787/002 1 hætteglas
EU/1/12/787/001 28 hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Revestive 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas etiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Revestive 1,25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
teduglutid
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1,25 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas etiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Revestive 5 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
teduglutid
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt injektionssprøjte med solvens, etiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Revestive

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Til rekonstitution

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Revestive 1,25 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Teduglutid

Til børn og unge

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer.
- Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis barnet får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Revestive
3. Sådan skal du bruge Revestive
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Revestive indeholder det aktive stof teduglutid. Det forbedrer optagelsen af næringsstoffer og væske fra dit barns tilbageværende mave-tarm-kanal.

Revestive bruges til behandling af børn og unge (i alderen 1 år og derover) med korttarmssyndrom. Korttarmssyndrom er en sygdom kendetegnet ved manglende evne til at optage madens næringsstoffer og væske fra tarmen. Det skyldes ofte en operation, hvor dele af eller hele tyndtarmen er blevet fjernet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Revestive

Brug ikke Revestive

- hvis dit barn er allergisk over for teduglutid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Revestive (angivet i punkt 6) eller over for sporbare rester af tetracyclin.
- hvis dit barn har kræft, eller hvis der er mistanke om, at dit barn har kræft.
- hvis dit barn har haft kræft i mave-tarm-kanalen, herunder i lever, galdeblære, galdevejene eller bugspytkirtel (pancreas) inden for de seneste fem år.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, før du bruger Revestive

- hvis dit barn har alvorligt nedsat leverfunktion. Lægen vil tage hensyn til dette før ordination af Revestive.
- hvis dit barn lider af bestemte sygdomme i hjertet (som påvirker hjertet eller dine blodkar) som f.eks. forhøjet blodtryk eller har en svagt hjerte (hjerteinsufficiens). Symptomerne omfatter pludselig vægtstigning, hævede ankler og/eller åndenød.
- hvis dit barn lider af andre alvorlige sygdomme, som ikke er velkontrollerede, vil lægen tage hensyn hertil før ordination af denne medicin.
- hvis dit barn har nedsat nyrefunktion. Det kan være nødvendigt, at lægen giver dit barn en lavere dosis af denne medicin.

Inden du påbegynder og under behandlingen med Revestive, kan lægen justere den mængde intravenøs væske eller ernæring, dit barn får.

Lægekontrol før og under behandling med Revestive

Før du starter på behandling med denne medicin, vil det være nødvendigt, hvis dit barn er 12 år eller derover, dit barn har fået foretaget en koloskopi (en indvendig undersøgelse af tyk- og endetarmen) for nyligt (dvs. inden for 1 år), før dit barn starter behandling med denne medicin. Koloskopi foretages for at tjekke, om dit barn har polypper (små, unormale vækster), så de kan fjernes. Dette indgreb vil også blive udført, hvis dit barn er under 12 år og har blod i afføringen, som der ikke er en forklaring på. Hvis der findes polypper, før barnet behandles med Revestive, vil lægen afgøre, om dit barn skal bruge dette lægemiddel eller ej. Dit barn må ikke få Revestive, hvis der påvises kræft ved koloskopien. Lægen vil udføre yderligere koloskopi, så længe dit barn er i behandling med Revestive.

Din læge vil være særlig opmærksom på at overvåge tyndtarmen efter tegn og symptomer, der tyder på problemer med galdeblæren, galdegangene og bugspytkirtlen.

Børn og unge

Børn under 1 år

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn under 1 år. Dette skyldes, at der ikke er nogen erfaring med Revestive hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Revestive

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis dit barn bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Revestive kan påvirke, hvordan anden medicin optages dermed også virkningen af anden medicin. Lægen kan blive nødt til at ændre barnets dosis af den anden medicin.

Graviditet og amning

Dit barn må ikke bruge Revestive, hvis hun er gravid eller ammer.

Hvis dit barn er gravid eller ammer, har mistanke om, at hun er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal I spørge lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før hun bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan medføre, at dit barn bliver svimmel. Hvis det sker for dit barn, må det ikke føre motorkøretøj, køre på cykel eller betjene maskiner, før dit barn får det bedre.

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Revestive

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det betyder, at den i det væsentlige er natriumfri.

Der skal udvises forsigtighed, hvis dit barn er overfølsom over for tetracyclin (se punktet ”**Brug ikke Revestive**”).

3. Sådan skal du bruge Revestive

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Dosis

Den anbefalede dosis til dit barn er 0,05 mg pr. kg kropsvægt. Dosis vil blive givet som milliliter (ml) injektionsvæske.

Lægen vil fastlægge den rigtige dosis for ud fra dit barns kropsvægt. Lægen vil fortælle, hvilken dosis der skal injiceres. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Sådan bruges Revestive

Revestive bliver injiceret under huden (subkutant) en gang daglig. Injektionen kan foretages af en selv eller en anden person, f.eks. dit barns læge, en lægeassistent eller dit barns hjemmesygeplejerske. Hvis du eller omsorgspersonen injicerer medicinen, skal du eller omsorgspersonen have passende undervisning af lægen eller sygeplejersken. Du vil finde detaljeret instruktion omkring injicering sidst i denne indlægsseddel.

Det anbefales kraftigt, at registrere navn og lotnummer på præparatet, hver gang dit barn får en dosis Revestive, for at opretholde en registrering over anvendte lots.

Hvis du har taget for meget Revestive

Hvis du ved en fejl injicerer mere Revestive, end dit barns læge har sagt, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Revestive

Hvis du har glemt at injicere denne medicin (eller ikke kan injicere den på det normale tidspunkt), skal du gøre det så hurtigt som muligt den samme dag. Tag aldrig mere end en injektion på den samme dag. Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Revestive

Brug denne medicin, så længe som dit barns læge har ordineret den til ham eller hende. Du må kun stoppe behandlingen efter aftale med lægen, da et pludseligt stop kan medføre ændringer i dit barns væskebalance.

Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du oplever en af følgende bivirkninger, skal du straks søge lægehjælp:

Almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- Kongestivt hjertesvigt. Kontakt lægen, hvis dit barn oplever træthed, åndenød eller hævede ankler eller ben
- Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis). Kontakt lægen eller skadestuen, hvis dit barn får stærke mavesmerter og får feber
- Tarmobstruktion (tarmblokada). Kontakt lægen eller skadestuen, hvis dit barn får stærke mavesmerter, opkastning og forstoppelse
- Nedsat mængde galde fra galdeblæren og/eller betændelse i galdeblæren. Kontakt lægen eller skadestuen, hvis dit barn får gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, kløe, mørkfarvet urin og lys afføring eller smerter i den øvre side eller på midten af maven

Ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- Besvimelse. Hvis puls og vejtrækning er normal, og dit barn hurtigt vågner, skal du kontakte lægen. I andre tilfælde skal der søges hjælp hurtigst muligt.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Luftvejsinfektioner (infektion af bihuler, hals, luftveje eller lunger)
- Hovedpine
- Mavesmerter, oppustethed, utilpashed (kvalme), hævelse ved stomi (kunstig åbning til afføring), opkastning

- Rødme, smerte eller hævelse ved injektionsstedet

Almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- Influenza eller influenzalignende symptomer
- Appetitløshed
- Hævede hænder og/eller fødder
- Søvnproblemer, angst
- Hoste, åndenød
- Polypper (små, unormale vækster) i dit barns tyktarm
- Luftafgang fra tarmen (flatulens)
- Forsnævring eller blokering af passager i dit barns bugspytkirtel, hvilken kan føre til betændelse i bugspytkirtlen
- Betændelse i galdeblæren

Ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- Polypper (små, unormale vækster) i dit barns tyndtarm

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Allergisk reaktion (overfølsomhed)
- Væskeophobning
- Polypper (små, unormale vækster) i dit barns mave

Brug til børn og unge

Generelt svarer bivirkningerne hos børn og unge til bivirkningerne hos voksne. Følgende bivirkninger blev observeret hyppigere hos børn og unge i det kliniske studie: Træthed (meget almindelig), smerter i forbindelse med afføring (meget almindelig) og følelse af svimmelhed eller omtågethed (almindelig).

Der er ingen erfaring med behandling af børn under 1 år.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen, hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Ud fra et mikrobiologisk perspektiv skal injektionsvæsken anvendes straks efter rekonstitution. Der er dog påvist kemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 25 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du lægger mærke til, at injektionsvæsken er uklar eller indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Smid alle brugte kanyler og sprøjter i en affaldsbeholder til skarpe genstande.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Revestive indeholder:

- Aktivt stof: teduglutid. Et hætteglas med pulver indeholder 1,25 mg teduglutid. Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 1,25 mg teduglutid i 0,5 ml injektionsvæske, hvilket svarer til en koncentration på 2,5 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, mannitol, natriumphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatheptahydrat.
- Solvensen er vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Revestive er pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (1,25 mg teduglutid i hætteglas, 0,5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte).

Pulveret er hvidt, og solvensen er klar og farveløs.

Revestive fås i pakningsstørrelser på 28 hætteglas med pulver med 28 fyldte sprøjter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

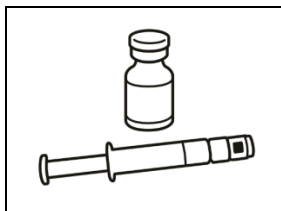
Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Vejledning til tilberedning og injicering af Revestive

Vigtig information:

- Læs indlægssedlen, inden du begynder at bruge Revestive.
- Revestive er til injektion under huden (subkutan injektion).
- Injicer ikke Revestive i en vene (intravenøst) eller i en muskel (intramuskulært).
- Opbevar Revestive utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Revestive efter den udløbsdato, der står på kartonen, hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Ud fra et mikrobiologisk perspektiv skal injektionsvæsken anvendes straks efter rekonstitution. Der er dog påvist kemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 25 °C. Brug ikke Revestive, hvis injektionsvæsken er uklar eller indeholder partikler.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.
- Kasser alle brugte kanyler og sprøjter i en affaldsbeholder til skarpe genstande.



Indhold i pakningen:

- 28 hætteglas med 1,25 mg teduglutid som pulver
- 28 fyldte injektionssprøjter med solvens

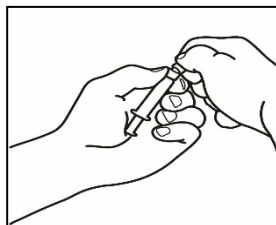
Materialer, som er nødvendige, men som ikke er indeholdt i pakningen:

- Kanyler til rekonstitution (størrelse 22G, længde 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5 eller 1 ml injektionssprøjter (med måleintervaller på 0,02 ml eller mindre). **Til børn kan der anvendes en 0,5 ml (eller mindre) injektionssprøjte**
- Tynde kanyler til subkutan injektion (f.eks. størrelse 26G, længde 5/8" (0,45 x 16 mm)) eller mindre kanyler til børn, efter behov)
- Små og store afsprøjtningsservietter
- En punkteringssikker beholder, hvor brugte sprøjter og kanyler kan bortskaffes sikkert.

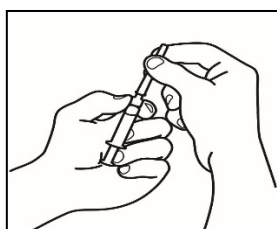
BEMÆRK: Før du begynder, skal du sørge for, at du har en ren arbejdsflade. Vask hænder, inden du fortsætter.

1. Klargør den fyldte injektionssprøjte

Når du har alle materialerne klar, skal du klargøre den fyldte injektionssprøjte. Nedenstående procedure viser, hvordan du gør dette.



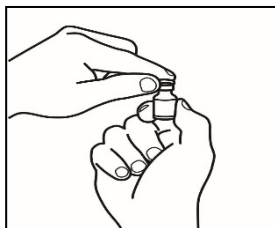
1.1 Tag den fyldte injektionssprøjte med solvens, og bræk toppen af det hvide plastiklåg på den fyldte injektionssprøjte, så den er klar til, at kanylen til rekonstitution sættes på.



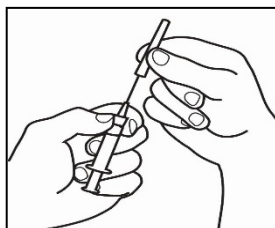
1.2 Sæt rekonstitutionskanylen (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) på den fyldte injektionssprøjte ved at skrue den på i urets retning.

2. Opløs pulveret

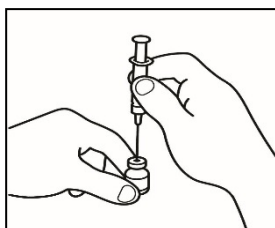
Nu er du klar til at opløse pulveret i solvensen.



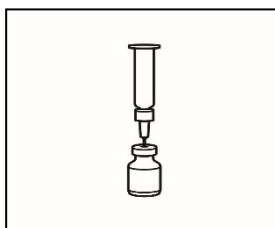
2.1 Fjern det blå kliklåg fra hætteglasset med pulver, rens toppen med en afsprøjtningsserviet og lad det tørre. Rør ikke ved toppen af hætteglasset.



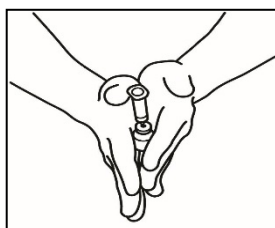
2.2 Fjern hættten fra rekonstitutionskanylen på den fyldte injektionssprøjte med solvens uden at røre ved spidsen af kanylen.



2.3 Tag hætteglasset med pulver, stik rekonstitutionskanylen, der sidder på den fyldte injektionssprøjte, igennem midten af gummiproppen og pres forsigtigt stemplet helt ned for at injicere al solvens i hætteglasset.

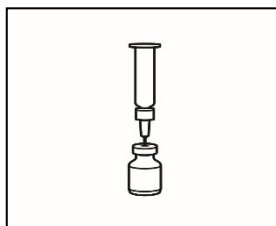


2.4 Lad rekonstitutionskanylen og den tomme sprøjte blive siddende i hætteglasset. Lad hætteglasset hvile i ca. 30 sekunder.



2.5 Rul forsigtigt hætteglasset mellem dine håndflader i ca. 15 sekunder. Vend herefter hætteglasset forsigtig en gang på hovedet, stadig med rekonstitutionskanylen og den tomme sprøjte siddende i hætteglasset.

BEMÆRK: Ryst ikke hætteglasset. Hvis du ryster hætteglasset, kan der komme skum, som gør det svært at trække opløsningen op fra hætteglasset.



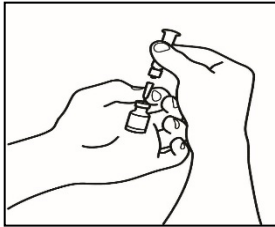
2.6 Lad hætteglasset hvile i ca. to minutter.

2.7 Efterse hætteglasset for ikke opløst pulver. Hvis der er pulver tilbage, skal trin 2.5 og 2.6 gentages. Ryst ikke hætteglasset. Hvis der herefter stadig er uopløst pulver, skal hætteglasset kasseres og tilberedningen startes forfra med et nyt hætteglas.

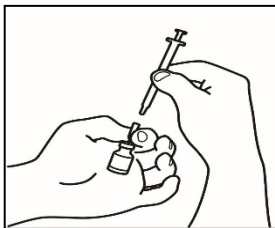
BEMÆRK: Den færdige injektionsvæske skal være klar. Hvis injektionsvæsken er uklar eller indeholder partikler, må den ikke injiceres.

BEMÆRK: Når injektionsvæsken er tilberedt, bør den bruges med det samme. Den skal opbevares ved temperaturer under 25 °C, og den maksimale opbevaringstid er 24 timer.

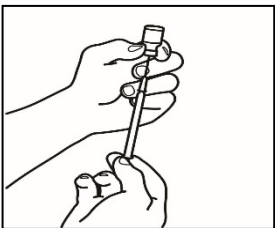
3. Gør injektionssprøjten klar



3.1 Fjern rekonstitutionssprøjten fra rekonstitutionskanylen, som stadig sidder i hætteglasset, og bortskaf sprøjten.

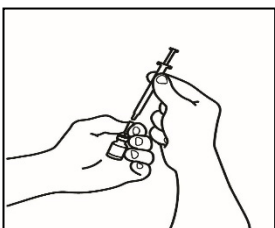


3.2 Tag injektionssprøjten og sæt den på rekonstitutionskanylen, som stadig sidder i hætteglasset.

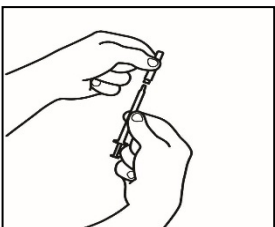


3.3 Vend hætteglasset på hovedet, lad spidsen af rekonstitutionskanylen glide nær proppen og træk al medicinen over i sprøjten ved forsigtigt at trække stemplet tilbage.

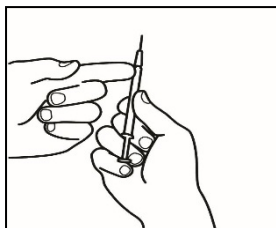
BEMÆRK: Hvis dit barns læge har fortalt dig, at du har brug for to hætteglas, skal du gentage hovedtrin 1 og 2 med en anden fyldt injektionssprøjte med solvens og et andet hætteglas med pulver. Træk al injektionsvæske fra det andet hætteglas op i den samme injektionssprøjte ved at gentage trin 3.



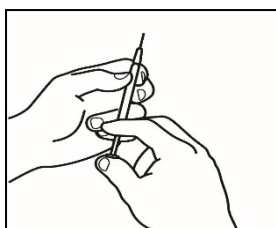
3.4 Fjern injektionssprøjten fra rekonstitutionskanylen og lad kanylen blive siddende i hætteglasset. Bortskaf hætteglasset og rekonstitutionskanylen i affaldsbeholderen til skarpe genstande.



3.5 Tag injektionskanylen, men fjern ikke plastik-kanylehætten. Sæt kanylen på injektionssprøjten med lægemidlet.

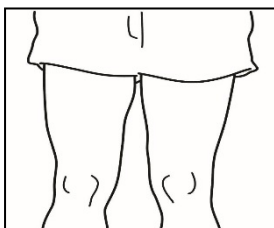
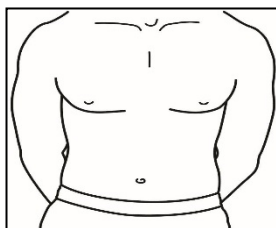


3.6 Tjek for luftbobler. Hvis der er luftbobler til stede, skal du slå let på sprøjten, indtil de stiger til tops. Herefter presses stemplet forsigtigt op for at presse luften ud.



3.7 Dit barns læge har beregnet dit barns dosis i ml. Pres overskydende volumen ud af sprøjten, stadig med kanylehætten påsat, indtil du når til din dosis.

4. Injicer injektionsvæsken

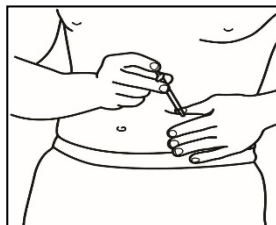


4.1 Find et område på dit barns mave, eller hvis dethar smerter, eller vævet på maven er hårdt, på dit barns lår, hvor det er let for dig at foretage injektionen (se billedet).

BEMÆRK: Brug ikke det samme område hver dag til hver injektion - skift mellem steder (brug øvre, nedre, og venstre og højre side af dit barns mave) for at undgå ubehag. Undgå områder, som er irriterede, hævede eller arrede eller har skønhedspletter, modermærker eller andre læsioner.



4.2 Rens huden på det valgte injektionssted med en afsprøjtningsserviet, idet du arbejder dig udad i cirkelbevægelser. Lad området lufttørre.



4.3 Fjern plastikhætten fra kanylen på injektionssprøjten med den fremstillede injektionsvæske. Tag forsigtigt fat med den ene hånd om den rensede hud på injektionsstedet. Hold sprøjten med den anden hånd, som du ville holde en blyant. Bøj dit håndled tilbage og stik kanylen ind i en vinkel på 45°.

4.4 Træk stemplet lidt tilbage. Hvis der er blod i sprøjten, skal du fjerne kanylen på injektionssprøjten og skifte den med en ren af samme størrelse. Du kan stadig bruge medicinen, der er i sprøjten. Prøv at injicere et andet sted i det rensede hudområde.

4.5 Injicer medicinen langsomt ved et konstant tryk på stemplet, indtil al medicinen er injiceret, og sprøjten er tom.

4.6 Træk kanylen lige ud ad huden og bortskaf kanylen og sprøjten i affaldsbeholderen til skarpe genstande. Der kan forekomme let blødning. Hvis det er nødvendigt, kan en afsprøjtningsserviet eller et 2x2 gazekompres presses let mod injektionsstedet, indtil blødningen er stoppet.

4.7 Smid alle brugte kanyler og sprøjter i en affaldsbeholder til skarpe genstande eller i en beholder med hård overflade (f.eks. en rengøringsflaske med låg). Beholderen skal være punkteringssikker (i top og sider). Kontakt dit barns læge, hvis du har brug for en affaldsbeholder til skarpe genstande.

Indlægsseddel: Information til patienten

Revestive 5 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning Teduglutid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Revestive
3. Sådan skal du bruge Revestive
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Revestive indeholder det aktive stof teduglutid. Det forbedrer optagelsen af næringsstoffer og væske fra din tilbageværende mave-tarm-kanal.

Revestive bruges til behandling af voksne, børn og unge (i alderen 1 år og derover) med korttarmssyndrom. Korttarmssyndrom er en sygdom kendetegnet ved manglende evne til at optage madens næringsstoffer og væske fra tarmen. Det skyldes ofte en operation, hvor dele af eller hele tyndtarmen er blevet fjernet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Revestive

Brug ikke Revestive

- hvis du er allergisk over for teduglutid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Revestive (angivet i punkt 6) eller over for sporbare rester af tetracyclin.
- hvis du har kræft, eller hvis der er mistanke om, at du har kræft.
- hvis du har haft kræft i mave-tarm-kanalen, herunder i lever, galdeblære, galdevejene eller bugspytkirtel (pancreas) inden for de seneste fem år.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Revestive

- hvis du har alvorligt nedsat leverfunktion. Din læge vil tage hensyn til dette før ordination af Revestive.
- hvis du lider af bestemte sygdomme i hjertet (som påvirker hjertet eller dine blodkar) som f.eks. forhøjet blodtryk eller har en svagt hjerte (hjerteinsufficiens). Symptomerne omfatter pludselig vægtstigning, hævede ankler og/eller åndenød.
- hvis du lider af andre alvorlige sygdomme, som ikke er velkontrollerede, vil din læge tage hensyn hertil før ordination af denne medicin.
- hvis du har nedsat nyrefunktion. Det kan være nødvendigt, at din læge giver dig en lavere dosis af denne medicin.

Inden du påbegynder og under behandlingen med Revestive, kan lægen justere den mængde intravenøs væske eller ernæring, du får.

Lægekontrol før og under behandling med Revestive

Før du starter på behandling med denne medicin, vil det være nødvendigt, at din læge foretager en koloskopi (en indvendig undersøgelse af tyk- og endetarmen) for at tjekke om du har polypper (små, unormale vækster) for herefter at fjerne dem. Det anbefales, at din læge udfører disse undersøgelser en gang om året de første 2 år efter behandlingsstart og derefter minimum hvert 5. år. Din læge vil afgøre om du skal fortsætte med behandlingen med Revestive, hvis der konstateres polypper enten før eller under din behandling med denne medicin. Revestive bør ikke gives, hvis der påvises kræft under koloskopien.

Din læge vil være særlig opmærksom på at overvåge tyndtarmen efter tegn og symptomer, der tyder på problemer med din galdeblære, galdegangene og bugspytkirtlen.

Børn og unge

Lægekontrol før og under behandling med Revestive

Hvis du er 12 år eller derover, er det nødvendigt, at du har fået foretaget en koloskopi (en indvendig undersøgelse af din tyk- og endetarm) for nyligt (dvs. inden for 1 år), før du starter behandling med denne medicin. Koloskopi foretages for at tjekke, om du har polypper (små, unormale vækster), så de kan fjernes. Dette indgreb vil også blive udført, hvis du er under 12 år og har blod i afføringen, som der ikke er en forklaring på. Hvis der findes polypper, før du behandles med Revestive, vil lægen afgøre, om du skal bruge dette lægemiddel eller ej. Du må ikke få Revestive, hvis der påvises kræft ved koloskopien. Lægen vil udføre en koloskopi hvert år, så længe du er i behandling med Revestive.

Børn under 1 år

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn under 1 år. Dette skyldes, at der ikke er nogen erfaring med Revestive hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Revestive

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Revestive kan påvirke, hvordan anden medicin optages fra din tarm, og dermed også virkningen af anden medicin. Din læge kan blive nødt til at ændre din dosis af den anden medicin

Graviditet og amning

Du må ikke bruge Revestive, hvis du er gravid eller ammer.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan medføre, at du bliver svimmel. Hvis det sker for dig, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før du får det bedre.

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Revestive

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det betyder, at den i det væsentlige er natriumfri.

Der skal udvises forsigtighed, hvis du er overfølsom over for tetracyclin (se punktet ”**Brug ikke Revestive**”).

3. Sådan skal du bruge Revestive

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Dosis

Den anbefalede dosis er 0,05 mg pr. kg kropsvægt. Dosis vil blive givet som milliliter (ml) injektionsvæske.

Din læge vil fastlægge den rigtige dosis for dig ud fra din kropsvægt. Lægen vil fortælle, hvilken dosis der skal injiceres. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Brug til børn og unge

Revestive kan bruges til børn og unge (i alderen 1 år og derover). Brug lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.

Sådan skal du bruge Revestive

Revestive bliver injiceret under huden (subkutant) en gang daglig. Injektionen kan foretages af dig selv eller en anden person, f.eks. din læge, en lægeassistent eller din hjemmesygeplejerske. Hvis du selv eller din omsorgsperson injicerer medicinen, skal du eller din omsorgsperson have passende undervisning af din læge eller sygeplejerske. Du vil finde detaljeret instruktion omkring injicering sidst i denne indlægsseddel.

Det anbefales kraftigt, at registrere navn og lotnummer på præparatet, hver gang du eller dit barn får en dosis Revestive, for at opretholde en registrering over anvendte lots.

Hvis du har taget for meget Revestive

Hvis du ved en fejl injicerer mere Revestive, end din læge har sagt, skal du kontakte din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Revestive

Hvis du har glemt at injicere denne medicin (eller ikke kan injicere den på det normale tidspunkt), skal du gøre det så hurtigt som muligt den samme dag. Tag aldrig mere end en injektion på den samme dag. Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Revestive

Brug denne medicin, så længe som din læge har ordineret den til dig. Du må kun stoppe behandlingen efter aftale med lægen, da et pludseligt stop kan medføre ændringer i din væskebalance.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du oplever en af følgende bivirkninger, skal du straks søge lægehjælp:

Almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- Kongestivt hjertesvigt. Kontakt lægen, hvis du oplever træthed, åndenød eller hævede ankler eller ben
- Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis). Kontakt lægen eller skadestuen, hvis du får stærke mavesmerter og får feber
- Tarmobstruktion (tarmblokade). Kontakt din læge eller skadestuen, hvis du får stærke mavesmerter, opkastning og forstoppelse
- Nedsat mængde galde fra galdeblæren og/eller betændelse i galdeblæren. Kontakt lægen eller skadestuen, hvis du får gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, kløe, mørkfarvet urin og lys afføring eller smerter i den øvre side eller på midten af maven

Ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- Besvimelse. Hvis din puls og vejrtrækning er normal, og du hurtigt vågner, skal du kontakte din læge. I andre tilfælde skal der søges hjælp hurtigst muligt.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Luftvejsinfektioner (infektion af bihuler, hals, luftveje eller lunger)
- Hovedpine
- Mavesmerter, oppustethed, utilpashed (kvalme), hævelse ved stomi (kunstig åbning til afføring), opkastning
- Rødme, smerte eller hævelse ved injektionsstedet

Almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- Influenza eller influenzalignende symptomer
- Appetitløshed
- Hævede hænder og/eller fødder
- Søvnproblemer, angst
- Hoste, åndenød
- Polypper (små, unormale vækster) i tyktarmen
- Luftafgang fra tarmen (flatulens)
- Forsnævring eller blokering af passager i bugspytkirtlen, hvilken kan føre til betændelse i bugspytkirtlen
- Betændelse i galdeblæren

Ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- Polypper (små, unormale vækster) i tyndtarmen

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Allergisk reaktion (overfølsomhed)
- Væskeophobning
- Polypper (små, unormale vækster) i maven

Brug til børn og unge

Generelt svarer bivirkningerne hos børn og unge til bivirkningerne hos voksne. Følgende bivirkninger blev observeret hyppigere hos børn og unge i det kliniske studie: Træthed (meget almindelig), smerter i forbindelse med afføring (meget almindelig) og følelse af svimmelhed eller omtågethed (almindelig).

Der er ingen erfaring med behandling af børn under 1 år.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen, hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Ud fra et mikrobiologisk perspektiv skal injektionsvæsken anvendes straks efter rekonstitution. Der er dog påvist kemisk og fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du lægger mærke til, at injektionsvæsken er uklarer eller indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Smid alle brugte kanyler og sprøjter i en affaldsbeholder til skarpe genstande.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Revestive indeholder:

- Aktivt stof: teduglutid. Et hætteglas med pulver indeholder 5 mg teduglutid. Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 5 mg teduglutid i 0,5 ml injektionsvæske, hvilket svarer til en koncentration på 10 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, mannitol, natriumphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatheptahydrat, natriumhydroxid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering).
- Solvensen er vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Revestive er pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (5 mg teduglutid i hætteglas, 0,5 ml solvens i en fyldt injektionssprøjte).

Revestive fås i pakningsstørrelser med 1 hætteglas med pulver med 1 fyldt sprøjte eller 28 hætteglas med pulver med 28 fyldte sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser kan nødvendigvis fås.

Pulveret er hvidt, og solvensen er klar og farveløs.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Shire Pharmaceuticals Ireland
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

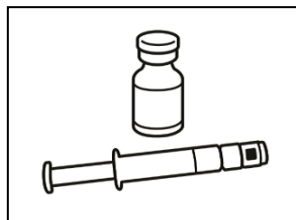
Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Vejledning til tilberedning og injicering af Revestive

Vigtig information:

- Læs indlægssedlen, inden du begynder at bruge Revestive.
- Revestive er til injektion under huden (subkutan injektion).
- Injicer ikke Revestive i en vene (intravenøst) eller i en muskel (intramuskulært).
- Opbevar Revestive utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Revestive efter den udløbsdato, der står på kartonen, hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
- Må ikke nedfryses.
- Ud fra et mikrobiologisk perspektiv skal injektionsvæsken anvendes straks efter rekonstitution. Der er dog påvist kemisk og fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C. Brug ikke Revestive, hvis injektionsvæsken er uklar eller indeholder partikler.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.
- Kasser alle brugte kanyler og sprøjter i en affaldsbeholder til skarpe genstande.



Indhold i pakningen:

- 1 eller 28 hætteglas med 5 mg teduglutid som pulver
- 1 eller 28 fyldte injektionssprøjter med solvens

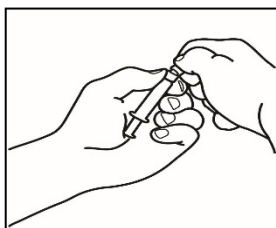
Materialer, som er nødvendige, men som ikke er indeholdt i pakningen:

- Kanyler til rekonstitution (størrelse 22G, længde 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5 eller 1 ml injektionssprøjter (med måleintervaller på 0,02 ml eller mindre). **Til børn kan der anvendes en 0,5 ml (eller mindre) injektionssprøjte**
- Tynde kanyler til subkutan injektion (f.eks. størrelse 26G, længde 5/8" (0,45 x 16 mm)) eller mindre kanyler til børn, efter behov
- Små og store afspritningsservietter
- En punkteringssikker beholder, hvor brugte sprøjter og kanyler kan bortskaffes sikkert.

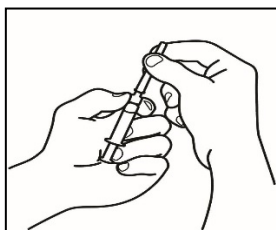
BEMÆRK: Før du begynder, skal du sørge for, at du har en ren arbejdsflade. Vask hænder, inden du fortsætter.

1. Klargør den fyldte injektionssprøjte

Når du har alle materialerne klar, skal du klargøre den fyldte injektionssprøjte. Nedenstående procedure viser, hvordan du gør dette.



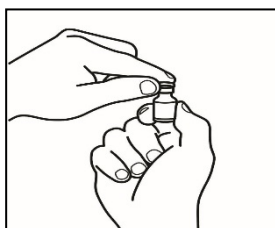
1.1 Tag den fyldte injektionssprøjte med solvens og bræk toppen af det hvide plastklåg på den fyldte injektionssprøjte, så den er klar til, at kanylen til rekonstitution sættes på.



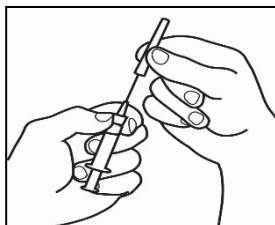
1.2 Sæt rekonstitutionskanylen (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) på den fyldte injektionssprøjte ved at skrue den på i urets retning.

2. Opløs pulveret

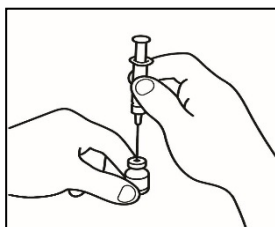
Nu er du klar til at opløse pulveret i solvensen.



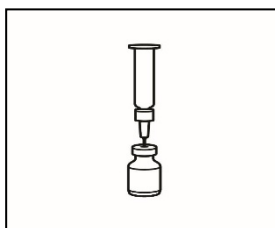
2.1 Fjern det grønne kliklåg fra hætteglasset med pulver, rens toppen med en afspritningsserviet og lad det tørre. Rør ikke ved toppen af hætteglasset.



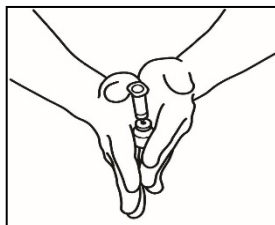
2.2 Fjern hættten fra rekonstitutionskanylen på den fyldte injektionssprøjte med solvens uden at røre ved spidsen af kanylen.



2.3 Tag hætteglasset med pulver, stik rekonstitutionskanylen, der sidder på den fyldte injektionssprøjte, igennem midten af gummiproppen og pres forsigtigt stemplet helt ned for at injicere al solvens i hætteglasset.

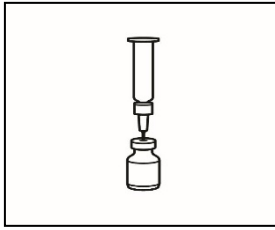


2.4 Lad rekonstitutionskanylen og den tomme sprøjte blive siddende i hætteglasset. Lad hætteglasset hvile i ca. 30 sekunder.



2.5 Rul forsigtigt hætteglasset mellem dine håndflader i ca. 15 sekunder. Vend herefter hætteglasset forsigtig en gang på hovedet, stadig med rekonstitutionskanylen og den tomme sprøjte siddende i hætteglasset.

BEMÆRK: Ryst ikke hætteglasset. Hvis du ryster hætteglasset, kan der komme skum, som gør det svært at trække opløsningen op fra hætteglasset.



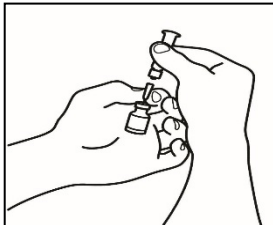
2.6 Lad hætteglasset hvile i ca. to minutter.

2.7 Efterse hætteglasset for ikke opløst pulver. Hvis der er pulver tilbage, skal trin 2.5 og 2.6 gentages. Ryst ikke hætteglasset. Hvis der herefter stadig er uopløst pulver, skal hætteglasset kasseres og tilberedningen startes forfra med et nyt hætteglas.

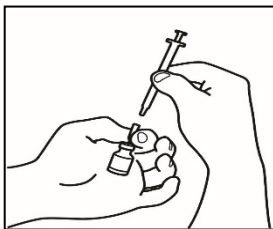
BEMÆRK: Den færdige injektionsvæske skal være klar. Hvis injektionsvæsken er uklar eller indeholder partikler, må den ikke injiceres.

BEMÆRK: Når injektionsvæsken er tilberedt, bør den bruges med det samme. Den skal opbevares ved temperaturer under 25 °C, og den maksimale opbevaringstid er tre timer.

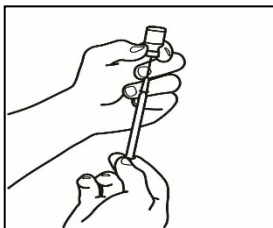
3. Gør injektionssprøjten klar



3.1 Fjern rekonstitutionssprøjten fra rekonstitutionskanylen, som stadig sidder i hætteglasset, og bortskaf sprøjten.

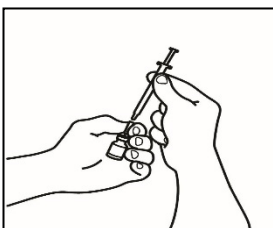


3.2 Tag injektionssprøjten og sæt den på rekonstitutionskanylen, som stadig sidder i hætteglasset.

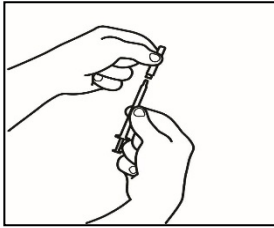


3.3 Vend hætteglasset på hovedet, lad spidsen af rekonstitutionskanylen glide nær proppen og træk al medicinen over i sprøjten ved forsigtigt at trække stemplet tilbage.

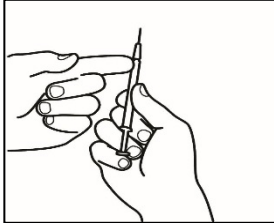
BEMÆRK: Hvis din læge har fortalt dig, at du har brug for to hætteglas, skal du gentage hovedtrin 1 og 2 med en anden fyldt injektionssprøjte med solvens og et andet hætteglas med pulver. Træk al injektionsvæske fra det andet hætteglas op i den samme injektionssprøjte ved at gentage trin 3.



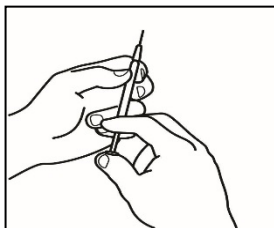
3.4 Fjern injektionssprøjten fra rekonstitutionskanylen og lad kanylen blive siddende i hætteglasset. Bortskaf hætteglasset og rekonstitutionskanylen i affaldsbeholderen til skarpe genstande.



3.5 Tag injektionskanylen, men fjern ikke plastik-kanylehætten. Sæt kanylen på injektionssprøjten med lægemidlet.

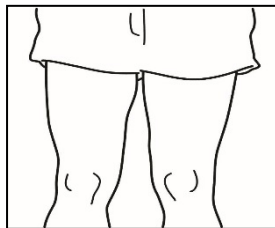
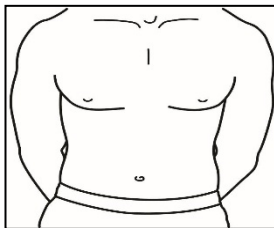


3.6 Tjek for luftbobler. Hvis der er luftbobler til stede, skal du slå let på sprøjten, indtil de stiger til tops. Herefter presses stemplet forsigtigt op for at presse luften ud.



3.7 Din læge har beregnet din dosis i ml. Pres overskydende volumen ud af sprøjten, stadig med kanylehætten påsat, indtil du når til din dosis.

4. Injicer injektionsvæsken

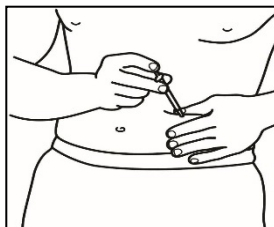


4.1 Find et område på din mave, eller hvis du har smerter, eller vævet på din mave er hårdt, på dit lår, hvor det er let for dig at foretage injektionen (se billedet).

BEMÆRK: Brug ikke det samme område hver dag til hver injektion - skift mellem steder (brug øvre, nedre, og venstre og højre side af din mave) for at undgå ubehag. Undgå områder, som er irriterede, hævede eller arrede eller har skønhedspletter, modermærker eller andre læsioner.



4.2 Rens huden på det valgte injektionssted med en afsprøjtningsserviet, idet du arbejder dig udad i cirkelbevægelser. Lad området lufttørre.



4.3 Fjern plastikhætten fra kanylen på injektionssprøjten med den fremstillede injektionsvæske. Tag forsigtigt fat med den ene hånd om den rensede hud på injektionsstedet. Hold sprøjten med den anden hånd, som du ville holde en blyant. Bøj dit håndled tilbage og stik kanylen ind i en vinkel på 45°.

4.4 Træk stemplet lidt tilbage. Hvis der er blod i sprøjten, skal du fjerne kanylen på injektionssprøjten og skifte den med en ren af samme størrelse. Du kan stadig bruge medicinen, der er i sprøjten. Prøv at injicere et andet sted i det rensede hudområde.

4.5 Injicer medicinen langsomt ved et konstant tryk på stemplet, indtil al medicinen er injiceret, og sprøjten er tom.

4.6 Træk kanylen lige ud ad huden og bortskaf kanylen og sprøjten i affaldsbeholderen til skarpe genstande. Der kan forekomme let blødning. Hvis det er nødvendigt, kan en afspritningsserviet eller et 2x2 gazekompres presses let mod injektionsstedet, indtil blødningen er stoppet.

4.7 Smid alle brugte kanyler og sprøjter i en affaldsbeholder til skarpe genstande eller i en beholder med hård overflade (f.eks. en rengøringsflaske med låg). Beholderen skal være punkteringssikker (i top og sider). Kontakt lægen, hvis du har brug for en affaldsbeholder til skarpe genstande.