

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revestive 1,25 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta sisältää 1,25 mg teduglutidia\*.  
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektioampulli sisältää 1,25 mg teduglutidia 0,5 ml:ssa liuosta (vastaa pitoisuutta 2,5 mg/ml).

\*Glukagonin kaltainen peptidi-2 (GLP-2)-analogi, joka on valmistettu *Escherichia coli* -soluissa käyttämällä rekombinantti-DNA-teknologiaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Kuiva-aine on valkoista ja liuotin on kirkasta ja väritöntä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Revestive-valmiste on tarkoitettu lyhytsuolioireyhtymää (SBS) sairastavien vähintään 1 vuoden ikäisten potilaiden hoitoon. Potilaan tilan pitää olla vakaa leikkauksen jälkeisen suoliston adaptaation suhteen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta lyhytsuolioireyhtymän hoidosta.

Hoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin on perusteltua olettaa, että potilaan tila on vakaa leikkauksen jälkeisen suoliston adaptaation suhteen. Ennen hoidon aloittamista suonensisäinen nesteytys ja ravitsemus pitää optimoida ja stabiloida.

Lääkärin tekemässä kliinisessä arvioissa pitää ottaa huomioon yksilölliset hoitotavoitteet ja potilaan toiveet. Hoito tulee lopettaa, jos potilaan vointi ei kokonaisuudessaan ole parantunut. Hoidon tehoa ja turvallisuutta kaikilla potilailla pitää jatkuvasti seurata huolellisesti kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti.

#### Annostus

##### Pediatriset potilaat ( $\geq 1$ -vuotiaat)

Hoito on aloitettava sellaisen lääketieteen ammattilaisen valvonnassa, jolla on kokemusta lasten lyhytsuolioireyhtymän hoidosta.

Revestive-valmisteen suositeltu annos lapsille ja nuorille (1–17 vuoden ikäisille) on 0,05 mg painokiloa kohden kerran vuorokaudessa. Painoon perustuva injektioampullisuus käytettäessä 1,25 mg:n

injektiopulloa on annettu taulukossa 1 alla. Pediatriisille potilaille, jotka painavat >20 kg, tulee käyttää 5 mg:n injektiopulloa.

Jos annos jää väliin, se pitää pistää mahdollisimman pian samana päivänä. 12 viikon hoitojaksoa suositellaan, ja hoidon tehokkuus pitää arvioida sen jälkeen. Pediatria potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla 12 viikon jälkeen.

*Taulukko 1*

Ruumiinpaino	1,25 mg:n vahvuus Injektiotilavuus
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	Käytä 5 mg:n injektiopulloa

Revestive-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia pediatria potilaita. Jos pediatriisella potilaalla on kohtalainen tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, vuorokausiannosta pitää pienentää 50 %:lla (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia pediatria potilaita (perustuu tutkimukseen, jonka aikuisilla koehenkilöillä oli Child-Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta). Restive-valmistetta ei ole tutkittu vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Antotapa

Käyttökuntoon saatettu liuos annetaan ihonalaisena injektiona kerran vuorokaudessa, vuorotellen vatsan eri neljänneksiin. Jos kipu, arpeutuminen tai kudoksen kovettuminen estää injektion antamisen vatsaan, se voidaan antaa myös reiteen. Restive-valmistetta ei saa antaa laskimoon tai lihakseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai tetrasykliinin jäämillä.

Aktiivinen tai epäilty pahanlaatuinen sairaus (maligniteetti).

Potilaat, joilla on ollut viimeksi kuluneiden viiden vuoden aikana pahanlaatuisia maha-suolikanavan sairauksia, mukaan lukien maksan, sapen tai sappiteiden ja haiman sairauksia.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On erittäin suositeltavaa kirjata ylös valmisteen nimi ja eränumero joka kerta, kun Revestive-valmistetta annetaan potilaalle, jotta potilaan ja valmisteen erän välillä säilyy yhteys.

##### Aikuiset

##### Kolorektaaliset polyypit

Kolonoskopia pitää tehdä ja polyypit pitää poistaa Revestive-hoitoa aloitettaessa. On suositeltavaa, että kolonoskopiakontrolli (tai muu vaihtoehtoinen kuvantaminen) tehdään kerran vuodessa kahden ensimmäisen Revestive-hoitovuoden aikana. Tämän jälkeen on suositeltavaa, että kolonoskopia uusitaan vähintään viiden vuoden välein. Potilaalle pitää tehdä hänen ominaisuuksiinsa (esim. ikä, perussairaudet) perustuva yksilöllinen arvio siitä, tarvitaanko seuranta tavallista useammin. Ks. myös kohta 5.1. Jos tutkimuksessa löydetään polyypit, on suositeltavaa noudattaa voimassa olevia polyypin seurantaohjeita. Jos todetaan pahanlaatuinen sairaus, Revestive-hoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.3).

##### Gastrointestinaalinen neoplasia, myös maksan ja sapen

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin hyvänlaatuisia kasvaimia ohutsuolessa ja maksanulkoisissa sappiteissä. Näitä havaintoja ei vahvistettu yli vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Jos neoplasiaa todetaan, se pitää poistaa. Jos todetaan pahanlaatuinen sairaus, Revestive-hoito pitää lopettaa (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

##### Sappirakko ja sappitiet

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu sappirakkotulehdusta, sappitietulehdusta ja sappikivitaattia. Jos potilaalla on sappirakkoon tai sappiteihin liittyviä oireita, Revestive-hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen.

##### Haiman sairaudet

Haimaan liittyviä haittatapahtumia, kuten kroonista ja akuuttia haimatulehdusta, haimatiehyen stenoosia, haiman infektoita ja suurentuneita veren amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia, on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilaalla on haimaan liittyviä haittatapahtumia, Revestive-hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen.

##### Ohutsuolen, sappirakon ja sappiteiden sekä haiman seuranta

Lyhytsuolioireyhtymää sairastavien tilaa on seurattava huolellisesti kliinisten hoitosuosittelujen mukaan. Tähän sisältyy tavallisesti ohutsuolen toiminnan seuranta sekä sappirakkoon, sappiteihin ja haimaan liittyvien merkkien ja oireiden seuranta. Lisäksi tarvittaessa pitää tehdä laboratoriotutkimuksia ja asianmukaisia kuvantamistutkimuksia.

##### Suolitukos

Suolitukoksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilaalla on toistuvia suolitukoksia, Revestive-hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen.

##### Nesteylimäärä

Nesteylimäärää on havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Nesteylimäärään liittyvät haittatapahtumat esiintyivät useimmiten neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja ne vähenivät ajan myötä.

Koska nesteiden imeytyminen lisääntyy, sydän- ja verisuonitauteja (kuten sydämen vajaatoimintaa ja verenpainetautia) sairastavien potilaiden tilaa pitää seurata nesteylimäärän varalta, erityisesti hoitoa aloitettaessa. Potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille tulee äkillistä painonnousua, nilkkaturvotusta ja/tai hengenahdistusta. Yleisesti ottaen nesteylimäärän syntymistä voidaan estää asianmukaisella ja oikein ajoitetulla parenteraalisen ravitsemuksen tarpeen arvioinnilla. Tämä arvio pitää tehdä useammin ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa on havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilaan sydän- ja verisuonisairaus pahenee merkittävästi, Revestive-hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen.

#### Nestetasapainon ylläpito Revestive-hoidon aikana

Revestive-hoitoa saavien potilaiden parenteraalista tukihoitoa tulee vähentää vähitellen; sitä ei saa lopettaa äkillisesti. Potilaan nestetasapaino tulee arvioida parenteraalisen tukihoidon vähentämisen jälkeen ja asianmukaista säätöä tehdä tarpeen mukaan.

#### Muut samanaikaiset lääkevalmisteet

Jos potilas käyttää samanaikaisesti muuta suun kautta otettavaa lääkitystä, jonka annos vaatii titrausta tai jolla on kapea terapeutti-indeksi, hänen tilaansa pitää seurata tarkasti, sillä lääkkeen imeytyminen voi lisääntyä (ks. kohta 4.5).

#### Tietyt kliiniset tilat

Revestive-valmistetta ei ole tutkittu sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisia vaikeita, kliinisesti epävakaita sairauksia (esim. sydän- ja verenkiertoelimistön, hengitysteiden, munuaisten, maksan tai keskushermoston sairauksia tai infektio- tai endokriinisiä sairauksia) tai joilla on ollut pahanlaatuisia sairauksia viimeksi kuluneiden viiden vuoden aikana (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Revestive-valmistetta tällaisille potilaille.

#### Maksan vajaatoiminta

Revestive-valmistetta ei ole tutkittu vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta saadut tiedot eivät viittaa siihen, että käyttöä pitäisi rajoittaa.

#### Hoidon lopettaminen

Revestive-hoito pitää lopettaa varoen, koska on olemassa elimistön kuivumisen riski.

#### Pediatriset potilaat

Ks. myös yleiset varotoimet aikuisille tämän kohdan alla.

#### Kolorektaaliset polyypit / neoplasia

Ennen Revestive-hoidon aloittamista kaikkien lasten ja nuorten uloste tulee testata piilevän verenvuodon varalta. Testaus tulee tämän jälkeen toistaa vuosittain niin kauan kuin lapsi tai nuori saa Revestive-hoitoa.

Vähintään 12 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille pitää tehdä kolonoskopia/sigmoidoskopia ennen Revestive-hoidon aloittamista, ellei sitä ole jo tehty viimeisen vuoden sisällä. Myös alle 12 vuoden ikäisille lapsille pitää tehdä kyseinen toimenpide, jos heillä on selittämätöntä verta ulosteessaan. Kolonoskopiaa suositellaan kaikille lapsille ja nuorille yhden vuoden hoidon jälkeen ja tämän jälkeen vähintään 5 vuoden välein niin kauan kuin Revestive-hoito jatkuu.

#### Apuaineet

Revestive sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Varovaisuutta pitää noudattaa annettaessa Revestive-valmistetta henkilöille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä tetrasykliinille (ks. kohta 4.3).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia eri lääkeaineiden välillä ei ole tehty. *In vitro* -tutkimuksen perusteella teduglutidi ei estä lääkeaineita metaboloivia sytokromi P450 -entsyymejä. Teduglutidin farmakodynaamisen vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden imeytyminen lisääntyy (ks. kohta 4.4).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Revestive-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Revestive-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö teduglutidi ihmisen rintamaitoon. Rotilla keskimääräinen teduglutidipitoisuus maidossa oli alle 3 % pitoisuudesta emon plasmassa sen jälkeen, kun emolle oli annettu kerta-annos ihonalaisena injektiona (25 mg/kg). Imetettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Varmuuden vuoksi Revestive-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja teduglutidin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa hedelmällisyyden heikkenemiseen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Revestive-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn, pyöräilykykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Pyörtymistä on kuitenkin raportoitu kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Tällaiset oireet voivat vaikuttaa ajokykyyn, pyöräilykykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tietoja haittavaikutuksista kerättiin kahdesta (2) lumekontrolloidusta kliinisestä teduglutiditutkimuksesta, joihin osallistui 109 lyhytsuolioireyhtymää sairastavaa aikuispotilasta. Heitä hoidettiin annoksilla 0,05 mg/kg/vrk ja 0,10 mg/kg/vrk korkeintaan 24 viikon ajan. Noin 52 %:lle teduglutidilla hoidetuista potilaista tuli haittavaikutuksia (verrattuna 36 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat vatsakipu ja vatsan pingottuneisuus (45 %), hengitystieinfektiot (28 %) (mukaan lukien nenänielun tulehdus, influenssa, ylähengitysteiden infektio ja alahengitysteiden infektio), pahoinvointi (26 %), injektiokohdan reaktiot (26 %), päänsärky (16 %) ja oksentelu (14 %). Noin 38 %:lle niistä potilaista, joilla oli avanne, tuli gastrointestinaalisia avanteen komplikaatioita. Suurin osa reaktioista oli lieviä tai kohtalaisia.

Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei tullut esiin pitkäaikaisessa avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa potilaat saivat teduglutidia annoksella 0,05 mg/kg/vrk korkeintaan 30 kuukauden ajan.

### Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinluokittelun ja esiintymistiheyden mukaan.

Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset esitetään kunkin esiintymistiheyden kohdalla niin, että ensin mainitaan vakavimmat. Markkinoille tulon jälkeen ilmenneet haittavaikutukset ovat *kursivoituja*.

Yleisyys	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Elinjärjestelmä</b>				
Infektiot	Hengitystieinfektio*	<i>Influenssaa muistuttava tauti</i>		
<b>Immuunijärjestelmä</b>				<i>Yliherkkyys</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun väheneminen Nesteylimäärä		

Yleisyys Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky			
Sydän		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta		
Verisuonisto			Pyörtyminen	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä Hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö	Vatsan pingottuneisuus Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu	Paksu- ja peräsuolen polyyppi Paksusuolen stenoosi Ilmavaivat Suolitukos Haimatiehyn stenoosi Haimatulehdus <sup>†</sup> Ohutsuolen stenoosi	Pohjukais-suolen polyyppi	<i>Mahalaukun polyyppi</i>
Maksa ja sappi		Sappirakkotulehdus Akuutti sappirakkotulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot <sup>‡</sup>	Ääreisturvotus		<i>Nesteretentio</i>
Vammat ja myrkytykset	Gastrointestinaalisen avanteen komplikaatio			

\*Käsittää seuraavat preferred terms -termit: nenänielun tulehdus, influenssa, ylähengitysteiden infektio ja alahengitysteiden infektio.  
<sup>†</sup>Käsittää seuraavat preferred terms -termit: haimatulehdus, *akuutti haimatulehdus* ja krooninen haimatulehdus.  
<sup>‡</sup>Käsittää seuraavat preferred terms -termit: injektiokohdan verenpurkauma, injektiokohdan punoitus, kipu injektiokohdassa, injektiokohdan turvotus ja injektiokohdan verenvuoto.

### Joidenkin häiritsevä vaikutusreaktioiden kuvaus

#### Immunogeenisuus

Koska peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla voi mahdollisesti olla immunogeenisiä ominaisuuksia, myös Revestive-valmisteen käyttö voi mahdollisesti laukaista vasta-aineiden kehittymisen. Kahden lyhytsuolioireyhtymää sairastaville aikuisille tehdyn tutkimuksen (6 kuukauden pituinen lumekontrolloitu tutkimus, jota seurasi 24 kuukauden pituinen avoin tutkimus) yhdistettyjen tulosten perusteella 0,05 mg/kg teduglutidia ihon alle kerran vuorokaudessa saaneista potilaista 3 %:lle (2/60) oli muodostunut teduglutidin vasta-aineita kuukauden 3 kohdalla, 17 %:lle (13/77) kuukauden 6 kohdalla, 24 %:lle (16/67) kuukauden 12 kohdalla, 33 %:lle (11/33) kuukauden 24 kohdalla ja 48 %:lle (14/29) kuukauden 30 kohdalla. Faasin 3 tutkimuksissa, joissa lyhytsuolioireyhtymää sairastaville potilaille annettiin teduglutidia  $\geq 2$  vuoden ajan, 28 %:lle potilaista kehittyi *E. coli* -proteiinin vasta-aineita (valmistusprosessin isäntäsolujen jäänneproteiini). Vasta-aineiden muodostumiseen ei ole liittynyt kliinisesti merkittäviä turvallisuushavaintoja, tehon heikkenemistä tai Revestive-valmisteen farmakokinetiikan muutoksia.

#### Injektiokohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktioita ilmaantui 26 %:lle teduglutidilla hoidetuista lyhytsuolioireyhtymää sairastavista potilaista ja 5 %:lle lumelääkettä saaneista potilaista. Reaktioita olivat injektiokohdan verenpurkauma, injektiokohdan punoitus, kipu injektiokohdassa, injektiokohdan turvotus ja injektiokohdan verenvuoto (ks. myös kohta 5.3). Suurin osa reaktioista oli vaikeusasteeltaan kohtalaisia, eikä mikään niistä johtanut hoidon lopettamiseen.

### C-reaktiivinen proteiini

Kohtalaista CRP-arvon suurenemista (noin 25 mg/l) on havaittu teduglutidihoidon ensimmäisten seitsemän vuorokauden kuluessa; arvo pieneni jatkuvasti, kun potilaalle annettiin edelleen päivittäisiä injektioita. 24 viikon teduglutidihoidon jälkeen potilaiden CRP-arvo oli kaikkiaan vähän suurentunut, keskimäärin n. 1,5 mg/l. Näihin laboratoriolöydöksiin ei liittynyt muutoksia muiden laboratoriotulosten tuloksissa eikä raportoituja kliinisiä oireita. Korkeintaan 30 kk kestäneen pitkäaikaisen teduglutidihoidon jälkeen CRP-arvon keskimääräinen suurenema lähtötilanteesta ei ollut kliinisesti merkityksellinen.

### Pediatriset potilaat

Yhteen valmistuneeseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 37 pediatrista (1–14 vuoden ikäistä) tutkittavaa, jotka altistettiin teduglutidille 12 viikon ajan. Yksikään tutkittava ei keskeyttänyt osallistumistaan tutkimukseen hättävää vaikutuksen vuoksi. Teduglutidin turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan samanlainen lapsille ja nuorille (1–17 vuoden ikäisille) kuin aikuisille. Seuraavia hättävää vaikutuksia raportoitiin useammin pediatrisilla kuin aikuisilla potilailla: väsymys (hyvin yleinen), kivulias ulostaminen (hyvin yleinen) ja huimaus (yleinen). Lapsia ja nuoria koskeva turvallisuustietokanta on kuitenkin rajallinen.

Pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole vielä saatavilla tästä pediatrisesta potilasryhmästä. Tietoja ei ole saatavilla alle 1 vuoden ikäisistä lapsista.

### Epäillyistä hättävää vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävää vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävää vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Suurin kliinisen kehityksen aikana tutkittu teduglutidiannos oli 86 mg/vrk kahdeksan vuorokauden ajan. Odottamattomia systeemisiä hättävää vaikutuksia ei havaittu (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksissa terveydenhuollon ammattilaisen pitää seurata potilaan tilaa huolellisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX08

#### Vaikutusmekanismi

Ihmisen elimistössä luonnostaan esiintyvä glukagonin kaltainen peptidi-2 (GLP-2) on suoliston L-solujen erittämä peptidi, jonka tiedetään lisäävän suoliston- ja porttiverenkiertoa, estävän mahahapon eritystä ja vähentävän suoliston motiliteettia. Teduglutidi on GLP-2-analogi. Useissa ei-kliinisissä tutkimuksissa teduglutidin on osoitettu säilyttävän limakalvojen eheyttä edistämällä suoliston korjaantumista ja normaalia kasvua lisäämällä nukkalisäkkeen korkeutta ja kryptan syvyyttä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kuten GLP-2, teduglutidi on 33 aminohapon pituinen. N-pään toisessa kohdassa alaniinin tilalla aminohappona on glysiini. Yhden aminohapon substituutio verrattuna luonnostaan elimistössä esiintyvään GLP-2:een saa aikaan resistenssin dipeptidylipeptidaasi-IV (DPP-IV) -entsyymin avulla tapahtuvalle *in vivo* -hajoamiselle, jolloin puoliintumisaika pitenee. Teduglutidi lisää suoliston epiteelin nukkalisäkkeen korkeutta ja syventää kryptaa.



Prekliinisissä tutkimuksissa ilmenneiden löydösten (ks. kohdat 4.4 ja 5.3) ja ehdotetun vaikutusmekanismin (troofiset vaikutukset suoliston limakalvoon) perusteella vaikuttaa siltä, että ohutsuolen ja/tai paksusuolen neoplasian riski on suurentunut. Kliinisissä tutkimuksissa tätä riskiä ei pystytty sulkemaan pois eikä vahvistamaan. Tutkimusten aikana ilmeni useita tapauksia, joissa havaittiin hyvänlaatuisia paksu- ja peräsuolen polyyppeja, mutta niiden ilmaantuvuus ei kuitenkaan ollut suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Potilaille pitää tehdä kolonoskopia ja poistaa polyypit hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 4.4) sekä arvioida, pitääkö potilaiden seurannan olla tavanomaista tiheämpää heidän yksilöllisten ominaisuuksiensa perusteella (esim. ikä ja perussairaudet, aiempi polyyppien esiintyminen).

### Kliininen teho

#### Pediatriset potilaat

Teduglutidia tutkittiin 12 viikkoa kestäneessä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 42 pediatria, 1–14 vuoden ikäistä tutkittavaa, jotka sairastivat lyhytsuolioireyhtymää ja olivat riippuvaisia parenteraalisesta ravitsemuksesta. Tutkimuksen tavoitteina oli arvioida teduglutidin turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa verrattuna standardihoitoon. Kolmea (3) teduglutidiannosta, jotka olivat 0,0125 mg/kg/vrk (n = 8), 0,025 mg/kg/vrk (n = 14) ja 0,05 mg/kg/vrk (n = 15), tutkittiin 12 viikon ajan. Viisi (5) tutkittavaa osallistui standardihoitokohorttiin.

#### *Täydellinen vieroitus*

Kolme tutkittavaa (3/15, 20 %) suositellun teduglutidiannoksen ryhmästä vieroitettiin parenteraalisesta ravitsemuksesta viikkoon 12 mennessä. Neljän viikon poistumisjakson jälkeen kaksi näistä potilaista oli aloittanut parenteraalisen ruokinnan uudelleen.

#### *Parenteraalisen ravitsemuksen määrän vähenemä*

Parenteraalisen ravitsemuksen määrän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 12 ITT-ryhmässä, joka perustui lääkärin määräystietoihin, oli -2,57 ( $\pm 3,56$ ) l/viikko, mikä korreloi -39,11 %:n ( $\pm 40,79$ ) keskiarvoisen vähenemän kanssa, verrattuna 0,43 ( $\pm 0,75$ ) litraan/viikko, mikä korreloi standardihoitokohortin 7,38 %:n ( $\pm 12,76$ ) nousun kanssa. Viikolla 16 (4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen) parenteraalisen ravitsemuksen määrän vähenemät olivat edelleen selviä, mutta vähäisempiä kuin viikolla 12, jolloin tutkittavat vielä käyttivät teduglutidia (-31,80 %:n [ $\pm 39,26$ ] keskimääräinen vähenemä verrattuna standardihoitoryhmän 3,92 %:n [ $\pm 16,62$ ] nousuun).

#### *Parenteraalisen ravitsemuksen kalorimäärän vähenemä*

Viikolla 12 parenteraalisen ravitsemuksen kalorimääräisessä kulutuksessa oli -35,11 %:n ( $\pm 53,04$ ) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ITT-ryhmässä, joka perustui lääkärin määräystietoihin. Vastaava muutos standardihoitokohortissa oli 4,31 % ( $\pm 5,36$ ). Viikolla 16 parenteraalisen ravitsemuksen kaloreiden kulutus väheni edelleen. Prosentuaalinen keskiarvoinen muutos lähtötilanteesta oli -39,15 % ( $\pm 39,08$ ) verrattuna standardihoitokohortin -0,87 %:iin ( $\pm 9,25$ ).

#### *Enteraalisen ravitsemuksen määrän nousu*

Reseptitietojen perusteella enteraalisen ravinnon määrän keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 12 ITT-ryhmässä oli 25,82 % ( $\pm 41,59$ ) verrattuna standardihoitokohortin 53,65 %:iin ( $\pm 57,01$ ). Viikolla 16 sekä teduglutidiryhmässä että standardihoitokohortissa havaittiin enteraalisen ravinnon määrän nousua.

#### *Enteraalisen ravitsemuksen kalorimäärän nousu*

Enteraalisen ravitsemuksen määrän nousut vastasivat enteraalisen kalorimäärän nousuja. Kalorimäärät olivat suurimpia suositellulla annoksella. Viikolla 12 ITT-ryhmässä määrättyjen enteraalisten kaloreiden prosentuaalinen nousu lähtötilanteesta oli 58,80 % ( $\pm 64,20$ ) verrattuna standardihoitokohortin 57,02 %:iin ( $\pm 55,25$ ). Viikolla 16 enteraalisten kaloreiden kulutus nousi edelleen: prosentuaalinen nousu lähtötilanteesta oli 64,57 % ( $\pm 57,53$ ) verrattuna standardihoitokohortin 59,63 %:iin ( $\pm 52,62$ ).

#### *Infuusioajan vähenemä*

Keskimääräinen vähenemä lähtötilanteesta viikkoon 12 niiden päivien/viikkojen määrässä, joina parenteraalista ravitsemusta käytettiin, lääkärin määräämiin tietoihin perustuvassa ITT-ryhmässä,

oli -1,36 ( $\pm 2,37$ ) päivää/viikko, mikä vastaa -24,49 %:n ( $\pm 42,46$ ) prosentuaalista vähenemää. Standardihoitokohortissa ei tapahtunut muutosta lähtötilanteesta. Neljä tutkittavaa (26,7 %) suositeltavan teduglutidiannoksen ryhmästä saavutti vähintään kolmen päivän vähenemän parenteraalisen ravitsemuksen tarpeessa.

Tutkittavien päiväkirjatietojen perusteella tutkittavilla havaittiin viikolla 12 35,55 %:n ( $\pm 35,23$ ) prosentuaalinen vähenemä tunneissa päivää kohden verrattuna lähtötilanteeseen, mikä vastasi parenteraalisen ravitsemuksen käytön vuorokausittaisten tuntimäärien vähenemää -4,18 ( $\pm 4,08$ ), kun standardihoitokohortissa tässä parametrissa havaittiin minimaalinen muutos samana ajankohtana.

Tässä tutkimuksessa ei havaittu uusia odottamattomia varoitusmerkkejä.

### Aikuiset

Teduglutidia tutkittiin 17 lyhytsuolioireyhtymää sairastavalla potilaalla, jotka jaettiin viiteen hoitoryhmään. Niissä käytetyt annokset olivat 0,03, 0,10 tai 0,15 mg/kg teduglutidia kerran vuorokaudessa tai 0,05 tai 0,075 mg/kg teduglutidia kahdesti vuorokaudessa. Tutkimus oli avoin monikeskustutkimus, jossa annokset vaihtelivat ja joka kesti 21 vuorokautta. Hoito tehosti maha-suolikanavassa nesteiden imeytymistä noin 750–1000 ml/vrk ja paransi makroravintoaineiden ja elektrolyyttien imeytymistä, vähensi nesteen ja makroravintoaineiden erittymistä avanteeseen tai ulosteeseen sekä tehosti tärkeimpiä rakenteellisia ja toiminnallisia adaptaatioita suoliston limakalvolla. Rakenteelliset adaptaatiot olivat luonteeltaan ohimeneviä ja palautuivat lähtötilanteen tasolle kolmen viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Keskeisessä faasin 3 kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui parenteraalista ravitsemusta tarvitsevia lyhytsuolioireyhtymää sairastavia potilaita, 43 potilasta satunnaistettiin saamaan teduglutidia 0,05 mg/kg/vrk ja 43 potilasta saamaan lumelääkettä korkeintaan 24 viikon ajan.

Niiden teduglutidia saaneiden koehenkilöiden osuus, joiden parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää 20–100 % viikkojen 20 ja 24 kohdalla, poikkesi tilastollisesti merkitsevästi lumelääkeryhmästä (27 potilasta 43:sta, 62,8 % *versus* 13 potilasta 43:sta, 30,2 %,  $p = 0,002$ ). Viikon 24 kohdalla teduglutidihoito vähensi parenteraalisen ravitsemuksen tarvetta 4,4 l viikossa (tarve ennen hoidon aloittamista oli 12,9 l). Vastaava vähenemä lumeryhmässä oli 2,3 l viikossa (tarve ennen hoidon aloittamista oli 13,2 l). Kaikkiaan 21:lle teduglutidilla hoidetulle potilaalle (48,8 %) verrattuna yhdeksään lumelääkettä saaneeseen (20,9 %) annettiin parenteraalista ravitsemusta vähintään yhden päivän verran vähemmän ( $p = 0,008$ ).

Lumekontrolloituun tutkimukseen osallistuneista potilaista 97 % (37/39 teduglutidilla hoidetuista potilaista) osallistui pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen, jossa kaikki potilaat saivat 0,05 mg/kg Revestive-valmistetta vuorokaudessa enintään kahden lisävuoden ajan. Kaikkiaan 88 potilasta osallistui tähän jatkotutkimukseen. Heistä 39 oli saanut lumelääkettä edellisessä tutkimuksessa ja 12 oli ilmoittautunut mukaan edelliseen tutkimukseen, mutta heitä ei satunnaistettu. Jatkotutkimukseen osallistuneesta 88 potilaasta 65 suoritti tutkimukseen loppuun. Kaikissa ryhmissä, jotka saivat teduglutidia, oli näyttöä enintään 2,5 vuoden ajan parantuneesta hoitovasteesta, jonka ilmenemismuotoja olivat parenteraalisen ravitsemuksen määrän pienentyminen, suurentunut vuorokausimäärä viikossa ilman parenteraalista ravitsemusta ja vieroittuminen parenteraalisesta tukihoidosta.

Jatkotutkimukseen osallistuneesta 43 teduglutidihoitoa saaneesta keskeiseen tutkimukseen osallistuneesta potilaasta 30 oli mukana tutkimuksessa 30 kuukauden ajan. Näistä potilaista 28:lla (93 %) parenteraalista tukihoidoa voitiin vähentää vähintään 20 %. Keskeisessä tutkimuksessa hoitoon reagoineista potilaista, jotka osallistuivat jatkotutkimukseen, 21:lla (96 %) 22:sta vaste teduglutidille jatkui kaksi vuotta yhtäjaksoisesti kestäneen lisähoidon jälkeen.

Parenteraalisen ravitsemuksen ( $n = 30$ ) keskimääräinen vähenemä oli 7,55 l viikossa (65,6 %:n vähenemä lähtötilanteesta). Kymmenen (10) tutkittavaa, jotka saivat 30 kk:n ajan teduglutidihoitoa, vieroitettiin parenteraalisesta tukihoidosta. He saivat edelleen teduglutidia myös silloin, kun

parenteraalisen tukihoidon tarvetta ei enää ollut. Nämä kymmenen tutkittavaa olivat tarvinneet parenteraalista tukihoidoa 1,2–15,5 vuotta ja ennen teduglutidihoitoa heille oli täytynyt antaa parenteraalista ravitsemusta 3,5–13,4 l viikossa. Tutkimukseen osallistuneesta 30 potilaasta parenteraalista tukihoidoa voitiin tutkimuksen lopussa vähentää yksi vrk viikossa 21 (70 %) potilaalla, kaksi vrk viikossa 18 (60 %) potilaalla ja kolme vrk viikossa 18 (60 %) potilaalla.

Lumelääkettä saaneista 39 tutkittavasta 29 sai teduglutidihoitoa 24 kk:n ajan. Parenteraalisen ravitsemuksen keskimääräinen vähenemä oli 3,11 l viikossa (28,3 %:n lisävähennys). Kuudellatoista (16, 55,2 %) 29 osallistujasta parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää vähintään 20 %. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla parenteraalista tukihoidoa voitiin vähentää yksi vrk viikossa 14 (48,3 %) potilaalla, kaksi vrk viikossa seitsemällä (24,1 %) potilaalla ja kolme vrk viikossa viidellä (17,2 %) potilaalla. Kaksi (2) tutkittavaa vieroitettiin parenteraalisesta tukihoidosta teduglutidihoidon aikana.

Niistä 12 tutkittavasta, joita ei satunnaistettu keskeiseen tutkimukseen, kuusi sai teduglutidia 24 kk:n ajan. Parenteraalisen ravitsemuksen keskimääräinen vähenemä oli 4,0 l viikossa (39,4 %:n vähenemä lähtötilanteesta jatkotutkimuksen alkuun), ja neljällä kuudesta (66,7 %) osallistujasta parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää vähintään 20 %. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla parenteraalista tukihoidoa voitiin vähentää yksi vrk viikossa kolmella (50 %) potilaalla, kaksi vrk viikossa kahdella (33 %) potilaalla ja kolme vrk viikossa kahdella (33 %) potilaalla. Yksi tutkittava vieroitettiin parenteraalisesta tukihoidosta teduglutidihoidon aikana.

Toisessa faasin 3 kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui parenteraalista ravitsemusta tarvitsevia lyhytsuolioireyhtymää sairastavia potilaita, potilaat saivat 0,05 mg/kg (n = 35) tai 0,10 mg/kg (n = 32) teduglutidia vuorokaudessa tai lumelääkettä (n = 16) korkeintaan 24 viikon ajan.

Tutkimustulosten ensisijaisessa tehoanalyysissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa 0,10 mg/kg/vrk teduglutidia saaneen ryhmän ja lumeryhmän välillä, kun taas niiden koehenkilöiden osuus, jotka saivat suositellun teduglutidiannoksen (0,05 mg/kg/vrk) ja joiden parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää vähintään 20 % viikon 20 ja 24 kohdalla, oli tilastollisesti merkitsevästi erilainen lumelääkeryhmään verrattuna (46 % *versus* 6,3 %,  $p < 0,01$ ). Viikon 24 kohdalla teduglutidihoito vähensi parenteraalisen ravitsemuksen tarvetta 2,5 l viikossa (tarve ennen hoidon aloittamista oli 9,6 l). Vastaava vähenemä lumeryhmässä oli 0,9 l viikossa (tarve ennen hoidon aloittamista oli 10,7 l).

Teduglutidihoito sai aikaan epiteelin imeytymispinnan laajenemisen lisäämällä merkittävästi nukkalisäkkeen korkeutta ohutsuolessa.

Kuusikymmentäviisi (65) lyhytsuolioireyhtymäpotilasta osallistui jatkotutkimukseen, johon kuului vielä 28 hoitoviikkoa. Teduglutidihoitoa saaneiden potilaiden annokset olivat samat kuin aiemmin koko jatkovaiheen ajan, ja lumelääkettä aiemmin saaneet satunnaistettiin saamaan vaikuttavaa lääkeainetta, joko 0,05 tai 0,10 mg/kg/vrk.

Niistä potilaista, joiden parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää vähintään 20 % viikkojen 20 ja 24 kohdalla alkuperäisessä tutkimuksessa, 75 %:lla säilyi sama vaste teduglutidille korkeintaan vuoden ajan yhtäjaksoisesti jatkuneen hoidon jälkeen.

Keskimääräinen vähenemä viikottaisen parenteraalisen ravitsemuksen määrässä oli 4,9 l viikossa (52 %:n vähenemä lähtötilanteesta) vuoden yhtäjaksoisesti kestäneen teduglutidihoidon jälkeen.

Kaksi (2) suositellun teduglutidiannoksen (0,05 mg/kg/vrk) ryhmään kuuluvista potilaista vieroitettiin parenteraalisesta ravitsemuksesta viikolla 24. Jatkotutkimuksen aikana vielä yksi potilas voitiin vieroittaa parenteraalisesta ravitsemuksesta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Revestive-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän lyhytsuolioireyhtymän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Teduglutidi imeytyi nopeasti ihonalaisista injektiokohdista. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin noin 3–5 tuntia annoksen antamisen jälkeen (kaikkia annoksia käytettäessä). Ihon alle annettavan teduglutidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suuri (88 %). Teduglutidin kumuloitumista ei havaittu toistuvan ihonalaisen annostelun jälkeen.

### Jakautuminen

Ihon alle tapahtuvan annon jälkeen teduglutidin näennäinen jakautumistilavuus lyhytsuolioireyhtymää sairastavilla potilailla on 26 litraa.

### Biotransformaatio

Teduglutidin metaboliaa ei tunneta kokonaan. Koska teduglutidi on peptidi, on todennäköistä, että se noudattelee peptidien metabolian pääasiallista mekanismia.

### Eliminaatio

Teduglutidin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin kaksi tuntia. Laskimonsisäisen annon jälkeen teduglutidin puhdistuma plasmasta oli noin 127 ml/h/kg, mikä vastaa glomerulusten suodatusnopeutta (GFR). Eliminaatio munuaisten kautta vahvistettiin tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä. Teduglutidin kumuloitumista ei havaittu toistuvan ihonalaisen annostelun jälkeen.

### Annosten lineaarisuus

Teduglutidin imeytymisen nopeus ja määrä ovat suhteessa annokseen käytettäessä yksittäisiä ja toistuvia ihonalaisia annoksia (korkeintaan 20 mg).

### Alaryhmien farmakokinetiikka

#### Pediatriset potilaat

Teduglutidin  $C_{\max}$ -arvo ihonalaisen pistoksen jälkeen oli populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella samankaltainen kaikissa ikäryhmissä. Altistus (AUC) oli kuitenkin pienempi ja puoliintumisaika lyhyempi 1–17-vuotilaille pediatriisilla potilailla verrattuna aikuisiin. Teduglutidin farmakokineettinen profiili, joka arvioitiin puhdistumana ja jakautumistilavuutena, erosi tässä pediatriisessa populaatiossa aikuisilla havaitusta, kun erot ruumiinpainossa huomioitiin. Eron syynä on puhdistuma, joka vähenee iän noustessa 1-vuoden iästä aikuisikään. Kohtalaista ja vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia pediatriisia potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla.

#### Sukupuoli

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolten välillä.

#### Iäkkäät potilaat

Faasin 1 tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan eroa teduglutidin farmakokinetiikassa, kun verrattiin terveitä alle 65-vuotiaita ja yli 65-vuotiaita koehenkilöitä. Kokemus 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista koehenkilöistä on vähäistä.

#### Maksan vajaatoiminta

Faasin 1 tutkimuksessa tarkasteltiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta teduglutidin farmakokinetiikkaan 20 mg:n ihonalaisen teduglutidiannoksen antamisen jälkeen. Enimmäisaltistus ja kokonaisaltistus 20 mg:n ihonalaisten teduglutidin kerta-annosten jälkeen olivat pienemmät (10–15 %) kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna vastaaviin terveisiin verrokkeihin.

### Munuaisten vajaatoiminta

Faasin 1 tutkimuksessa tarkasteltiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta teduglutidin farmakokinetiikkaan 10 mg:n ihonalaisen teduglutidiannoksen antamisen jälkeen. Kun tarkasteltiin etenevää munuaisten vajaatoimintaa aina loppuvaiheen munuaissairauteen asti, teduglutidin ensisijaiset farmakokineettiset parametrit suurensivat 2,6- ( $AUC_{inf}$ ) ja 2,1- ( $C_{max}$ ) kertaisiksi terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sappirakon, maksan sappitiehyiden ja haimatiehyiden hyperplasiaa havaittiin subkroonisissa ja kroonisissa toksikologia tutkimuksissa. Nämä havainnot liittyivät mahdollisesti teduglutidin odotettavissa olevaan farmakologiaan ja ne olivat vaihtelevassa määrin palautuvia 8–13 viikon palautumisjakson aikana jatkuvan käytön jälkeen.

#### Injektiokohdan reaktiot

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin pistoskohtiin liittyviä vaikea-asteisia granulomatoottisia inflammaatioita.

#### Karsinogeenisuus/mutageenisuus

Teduglutidilla ei peruskokeiden tulosten perusteella havaittu genotoksisuutta.

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa hoitoon liittyviä hyvänlaatuisia neoplasmoja olivat mm. sapenjohtimen epiteelin kasvaimet uroksilla, jotka altistuivat teduglutidille. Teduglutidipitoisuudet näiden rottien plasmassa olivat 32 (ilmaantuvuus yhdellä rotalla 44 rottaa kohden) ja 155 kertaa (ilmaantuvuus neljällä rotalla 48 rottaa kohden) suurempia kuin suositelluilla vuorokausiannoksilla hoidetuilla potilailla. Jejunumin limakalvon adenoomia havaittiin yhdellä urosrotalla 50:stä, jotka altistuivat noin kymmenen kertaa suuremmille plasman teduglutidipitoisuuksille kuin suositelluilla vuorokausiannoksilla hoidetuilla potilailla saavutetaan, sekä viidellä urosrotalla 50:stä, jotka altistuivat noin 155 kertaa suuremmille plasman teduglutidipitoisuuksille kuin suositelluilla vuorokausiannoksilla hoidetuilla potilailla saavutetaan. Lisäksi havaittiin jejunumin adenokarsinooma yhdellä urosrotalla, joka sai pienintä tutkittua annosta (eläimen:ihmisen altistuksen (teduglutidin pitoisuus plasmassa) marginaali noin 10-kertainen).

#### Lisääntymistoksisuus ja kehitystoksisuus

Teduglutidia tarkastelevia lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia on tehty rotilla ja kaniineilla. Niissä on käytetty ihonalaisia annoksia 0, 2, 10 ja 50 mg/kg/vrk. Teduglutidin käyttöön ei liittynyt lisääntymiskykyyn kohdistuvia vaikutuksia *in utero* eikä kehitysparetereihin liittyviä vaikutuksia hedelmällisyyttä, alkion ja sikiön kehitystä sekä pre- ja postnataalikehitystä mittaavissa tutkimuksissa. Farmakokineettiset tiedot osoittivat, että kaniinien sikiöiden ja imeväisikäisten rotanpoikasten teduglutidialtistus oli hyvin vähäinen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine

L-histidiini

Mannitoli

Natriumfosfaattimonohydraatti

Dinatriumfosfaattiheptahydraatti

#### Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

### Avaamattomat injektiopullot

24 kuukautta.

### Käyttökuntoon saatettu valmiste

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen valmiste pitää käyttää välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamisessa ole käytetty menetelmää, joka sulkee pois mikrobikontaminaation riskin.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä tavallisesti ylitä 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja hyväksytyissä aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

### Kuiva-aine

3 ml:n injektiopullo (lasia), joka sisältää 1,25 mg teduglutidia, kumitulppa (bromobutyyliä).

### Liuotin

Esitätetty ruisku (lasia), joka sisältää 0,5 ml liuotinta, ja männät (bromobutyyliä).

Pakkauskoot: 28 injektiopulloa kuiva-ainetta ja 28 esitätettyä ruiskua.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteen annokseen tarvittavien injektiopullojen lukumäärä määritetään kunkin potilaan painon ja suositellun annoksen (0,05 mg/kg/vrk) perusteella. Lääkäri pitää punnita potilas jokaisella vastaanottokäynnillä, määrittää seuraavaan vastaanottokäyntiin asti käytettävä annos ja neuvoa potilasta asianmukaisesti.

Suosittelun, painon mukaiseen annokseen perustuvat injektio-tilavuudet pediatrialle potilaille on määritetty kohdassa 4.2 olevassa taulukossa.

Esitätettyyn ruiskuun kiinnitetään neula.

Kaikki esitätetyssä ruiskussa oleva liuotin lisätään injektio-tilavuudessa olevaan kuiva-aineseen, jolloin kuiva-aine liukenee siihen.

Injektio-tilavuutta ei saa ravistaa, mutta sitä voi pyöritellä kämmenien välissä ja kääntää varovasti ylösalaisin kerran. Kun injektio-tilavuus on muodostunut kirkas, väritön liuos, se vedetään 1 ml:n

injektioruiskuun (tai 0,5 ml:n tai pienempään injektioruiskuun pediatriassa käytössä), jossa on asteikko korkeintaan 0,02 ml:n välein (ei mukana pakkauksessa).

Jos tarvitaan kaksi injektiopulloa, toisen injektiopullon kuiva-aineen sekoittaminen toteutetaan samalla tavalla ja liuos vedetään samaan ruiskuun, jossa on jo ensimmäisen injektiopullon liuos. Yli jäänyt liuos (ml) poistetaan ruiskusta ja hävitetään.

Liuos pistetään ihon alle puhdistetulle alueelle vatsaan, tai jos tämä ei ole mahdollista, reiteen (ks. kohta 4.2 Antotapa) käyttämällä ohutta, ihonalaisiin injektioihin tarkoitettua neulaa, joka on sopiva pediatrialle potilaille.

Yksityiskohtaiset ohjeet Revestive-valmisteen valmistelusta käyttöön ja pistämisestä löytyvät pakkausselosteesta.

Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai sisältää hiukkasia.

Kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Neulat ja ruiskut pitää hävittää teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/787/003

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. elokuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revestive 5 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 5 mg teduglutidia\*.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 5 mg teduglutidia 0,5 ml:ssa liuosta (vastaa pitoisuutta 10 mg/ml).

\*Glukagonin kaltainen peptidi-2 (GLP-2)-analogi, joka on valmistettu *Escherichia coli* -soluissa käyttämällä rekombinantti-DNA-teknologiaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine on valkoista ja liuotin on kirkasta ja väritöntä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Revestive-valmiste on tarkoitettu lyhytsuolioireyhtymää (SBS) sairastavien vähintään 1 vuoden ikäisten potilaiden hoitoon. Potilaan tilan pitää olla vakaa leikkauksen jälkeisen suoliston adaptaation suhteen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta lyhytsuolioireyhtymän hoidosta.

Hoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin on perusteltua olettaa, että potilaan tila on vakaa leikkauksen jälkeisen suoliston adaptaation suhteen. Ennen hoidon aloittamista suonensisäinen nesteytys ja ravitsemus pitää optimoida ja stabiloida.

Lääkärin tekemässä kliinisessä arvioissa pitää ottaa huomioon yksilölliset hoitotavoitteet ja potilaan toiveet. Hoito tulee lopettaa, jos potilaan vointi ei kokonaisuudessaan ole parantunut. Hoidon tehoa ja turvallisuutta kaikilla potilailla pitää jatkuvasti seurata huolellisesti kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti.

### Annostus

#### Aikuiset

Suosittelu Revestive-valmisteen annos on 0,05 mg painokiloa kohden kerran vuorokaudessa. Painoon perustuva injektioilavuus on annettu taulukossa 1 alla. Koska lyhytsuolioireyhtymää sairastavat ovat heterogeeninen potilasryhmä, annoksen huolellista, valvottua pienentämistä voidaan harkita joidenkin potilaiden hoidossa, jotta hoidon siedettävyyttä olisi optimaalinen. Jos annos jää väliin, se pitää pistää mahdollisimman pian samana päivänä.



Hoidon vaikutus tulee arvioida kuuden kuukauden kuluttua. Hoidon jatkaminen on suositeltavaa potilaille, jotka on vieroitettu parenteraalisesta ravitsemuksesta.

*Taulukko 1*

Ruumiinpaino	<b>5 mg:n vahvuus</b> Injektio-tilavuus
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

Pediatriset potilaat ( $\geq 1$ -vuotiaat)

Hoito on aloitettava sellaisen lääketieteen ammattilaisen valvonnassa, jolla on kokemusta lasten lyhytsuolioireyhtymän hoidosta.

Revestive-valmisteen suositeltu annos lapsille ja nuorille (1–17 vuoden ikäisille) on sama kuin aikuisille (0,05 mg painokiloa kohden kerran vuorokaudessa). Painoon perustuva injektio-tilavuus 5 mg:n injektio-pulloa käytettäessä on annettu taulukossa 2 alla. Lapsia varten on saatavana myös 1,25 mg:n injektio-pullo (<20 kg painavat potilaat).

Jos annos jää väliin, se pitää pistää mahdollisimman pian samana päivänä. 12 viikon hoitojaksoa suositellaan, ja hoidon tehokkuus pitää arvioida sen jälkeen. Pediatrisia potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla 12 viikon jälkeen.

Taulukko 2

Ruumiinpaino	5 mg:n vahvuus Injektioilavuus
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	Ks. taulukko 1 kohdassa ”Aikuiset”.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa yli 65-vuotiaita potilaita.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia aikuisia tai pediatria potilaita. Jos aikuisella tai pediatria potilaalla on kohtalainen tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, vuorokausiannosta pitää pienentää 50 %:lla (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (perustuu tutkimukseen, jonka koehenkilöillä oli Child-Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta). Revestive-valmistetta ei ole tutkittu vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Pediatriiset potilaat*

Revestive-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Käyttökuntoon saatettu liuos annetaan ihonalaisena injektiona kerran vuorokaudessa, vuorotellen vatsan eri neljänneksiin. Jos kipu, arpeutumisen tai kudoksen kovettuminen estää injektion antamisen vatsaan, se voidaan antaa myös reiteen. Revestive-valmistetta ei saa antaa laskimoon tai lihakseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai tetrasykliinien jäämille.

Aktiivinen tai epäilty pahanlaatuinen sairaus (maligniteetti).

Potilaat, joilla on ollut viimeksi kuluneiden viiden vuoden aikana pahanlaatuisia maha-suolikanavan sairauksia, mukaan lukien maksan, sapen tai sappiteiden ja haiman sairauksia.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On erittäin suositeltavaa kirjata ylös valmisteen nimi ja eränumero joka kerta, kun Revestive-valmistetta annetaan potilaalle, jotta potilaan ja valmisteen erän välillä säilyy yhteys.

##### Aikuiset

##### Kolorektaaliset polyypit

Kolonoskopia pitää tehdä ja polyypit pitää poistaa Revestive-hoitoa aloitettaessa. On suositeltavaa, että kolonoskopiakontrolli (tai muu vaihtoehtoinen kuvantaminen) tehdään kerran vuodessa kahden ensimmäisen Revestive-hoitovuoden aikana. Tämän jälkeen on suositeltavaa, että kolonoskopia uusitaan vähintään viiden vuoden välein. Potilaalle pitää tehdä hänen ominaisuuksiinsa (esim. ikä, perussairaudet) perustuva yksilöllinen arvio siitä, tarvitaanko seuranta tavallista useammin. Ks. myös kohta 5.1. Jos tutkimuksessa löydetään polyyppi, on suositeltavaa noudattaa voimassa olevia polyypin seurantaohjeita. Jos todetaan pahanlaatuinen sairaus, Revestive-hoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.3).

##### Gastrointestinaalinen neoplasia, myös maksan ja sapen

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin hyvänlaatuisia kasvaimia ohutsuolessa ja maksanulkoisissa sappiteissä. Näitä havaintoja ei vahvistettu yli vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Jos neoplasiaa todetaan, se pitää poistaa. Jos todetaan pahanlaatuinen sairaus, Revestive-hoito pitää lopettaa (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

##### Sappirakko ja sappitiet

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu sappirakkotulehdusta, sappitietulehdusta ja sappikivitautia. Jos potilaalla on sappirakkoon tai sappiteihin liittyviä oireita, Revestive-hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen.

##### Haiman sairaudet

Haimaan liittyviä haittatapahtumia, kuten kroonista ja akuuttia haimatulehdusta, haimatiehyen stenoosia, haiman infektiota ja suurentuneita veren amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia, on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilaalla on haimaan liittyviä haittatapahtumia, Revestive-hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen.

##### Ohutsuolen, sappirakon ja sappiteiden sekä haiman seuranta

Lyhytsuolioireyhtymää sairastavien tilaa on seurattava huolellisesti kliinisten hoitosuosittelujen mukaan. Tähän sisältyy tavallisesti ohutsuolen toiminnan seuranta sekä sappirakkoon, sappiteihin ja haimaan liittyvien merkkien ja oireiden seuranta. Lisäksi tarvittaessa pitää tehdä laboratoriotutkimuksia ja asianmukaisia kuvantamistutkimuksia.

##### Suolitukos

Suolitukoksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilaalla on toistuvia suolitukoksia, Revestive-hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen.

##### Nesteylimäärä

Nesteylimäärää on havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Nesteylimäärään liittyvät haittatapahtumat esiintyivät useimmiten neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja ne vähenivät ajan myötä.

Koska nesteiden imeytyminen lisääntyy, sydän- ja verisuonitauteja (kuten sydämen vajaatoimintaa ja verenpainetauti) sairastavien potilaiden tilaa pitää seurata nesteylimäärän varalta, erityisesti hoitoa aloitettaessa. Potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille tulee äkillistä painonnousua, nilkkaturvotusta ja/tai hengenahdistusta. Yleisesti ottaen nesteylimäärän syntymistä voidaan estää asianmukaisella ja oikein ajoitetulla parenteraalisen ravitsemuksen tarpeen arvioinnilla. Tämä arvio pitää tehdä useammin ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa on havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilaan sydän- ja verisuonisairaus pahenee merkittävästi, Revestive-hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen.

#### Nestetasapainon ylläpito Revestive-hoidon aikana

Revestive-hoitoa saavien potilaiden parenteraalista tukihoitoa tulee vähentää vähitellen; sitä ei saa lopettaa äkillisesti. Potilaan nestetasapaino tulee arvioida parenteraalisen tukihoidon vähentämisen jälkeen ja asianmukaista säätöä tehdä tarpeen mukaan.

#### Muut samanaikaiset lääkevalmisteet

Jos potilas käyttää samanaikaisesti muuta suun kautta otettavaa lääkitystä, jonka annos vaatii titrausta tai jolla on kapea terapeuttilinen indeksi, hänen tilaansa pitää seurata tarkasti, sillä lääkkeen imeytyminen voi lisääntyä (ks. kohta 4.5).

#### Tietyt kliiniset tilat

Revestive-valmistetta ei ole tutkittu sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisia vaikeita, kliinisesti epävakaita sairauksia (esim. sydän- ja verenkiertoelimistön, hengitysteiden, munuaisten, maksan tai keskushermoston sairauksia tai infektio- tai endokriinisiä sairauksia) tai joilla on ollut pahanlaatuisia sairauksia viimeksi kuluneiden viiden vuoden aikana (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Revestive-valmistetta tällaisille potilaille.

#### Maksan vajaatoiminta

Revestive-valmistetta ei ole tutkittu vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta saadut tiedot eivät viittaa siihen, että käyttöä pitäisi rajoittaa.

#### Hoidon lopettaminen

Revestive-hoito pitää lopettaa varoen, koska on olemassa elimistön kuivumisen riski.

#### Pediatriset potilaat

Ks. myös yleiset varotoimet aikuisille tämän kohdan alla.

#### Kolorektaaliset polyypit / neoplasia

Ennen Revestive-hoidon aloittamista kaikkien lasten ja nuorten uloste tulee testata piilevän verenvuodon varalta. Testaus tulee tämän jälkeen toistaa vuosittain niin kauan kuin lapsi saa Revestive-hoitoa.

Vähintään 12 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille pitää tehdä kolonoskopia/sigmoidoskopia ennen Revestive-hoidon aloittamista, ellei sitä ole jo tehty viimeisen vuoden sisällä. Myös alle 12 vuoden ikäisille lapsille pitää tehdä kyseinen toimenpide, jos heillä on selittämätöntä verta ulosteessaan. Kolonoskopiaa suositellaan kaikille lapsille ja nuorille yhden vuoden hoidon jälkeen ja tämän jälkeen vähintään 5 vuoden välein niin kauan kuin Revestive-hoito jatkuu.

#### Apuaineet

Revestive sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Varovaisuutta pitää noudattaa annettaessa Revestive-valmistetta henkilöille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä tetrasykliinille (ks. kohta 4.3).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia eri lääkeaineiden välillä ei ole tehty. *In vitro* -tutkimuksen perusteella teduglutidi ei estä lääkeaineita metaboloivia sytokromi P450 -entsyymejä. Teduglutidin farmakodynaamisen vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden imeytyminen lisääntyy (ks. kohta 4.4).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Revestive-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Revestive-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö teduglutidi ihmisen rintamaitoon. Rotilla keskimääräinen teduglutidipitoisuus maidossa oli alle 3 % pitoisuudesta emon plasmassa sen jälkeen, kun emolle oli annettu kerta-annos ihonalaisena injektiona (25 mg/kg). Imetettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Varmuuden vuoksi Revestive-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja teduglutidin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa hedelmällisyyden heikkenemiseen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Revestive-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Pyörtymistä on kuitenkin raportoitu kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Tällaiset oireet voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tietoja haittavaikutuksista kerättiin kahdesta (2) lumekontrolloidusta kliinisestä teduglutiditutkimuksesta, joihin osallistui 109 lyhytsuolioireyhtymää sairastavaa potilasta. Heitä hoidettiin annoksilla 0,05 mg/kg/vrk ja 0,10 mg/kg/vrk korkeintaan 24 viikon ajan. Noin 52 %:lle teduglutidilla hoidetuista potilaista tuli haittavaikutuksia (verrattuna 36 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat vatsakipu ja vatsan pingottuneisuus (45 %), hengitystieinfektio (28 %) (mukaan lukien nenänielun tulehdus, influenssa, ylähengitysteiden infektio ja alahengitysteiden infektio), pahoinvointi (26 %), injektiokohdan reaktiot (26 %), päänsärky (16 %) ja oksentelu (14 %). Noin 38 %:lle niistä potilaista, joilla oli avanne, tuli gastrointestinaalisia avanteen komplikaatioita. Suurin osa reaktioista oli lieviä tai kohtalaisia.

Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei tullut esiin pitkäaikaisessa avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa potilaat saivat teduglutidia annoksella 0,05 mg/kg/vrk korkeintaan 30 kuukauden ajan.

### Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinluokittelun ja esiintymistiheyden mukaan.

Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset esitetään kunkin esiintymistiheyden kohdalla niin, että ensin mainitaan vakavimmat. Markkinoille tulon jälkeen ilmenneet haittavaikutukset ovat *kursivoituja*.

Yleisyys	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Elinjärjestelmä</b>				
Infektio	Hengitystieinfektio*	<i>Influenssaa muistuttava tauti</i>		
<b>Immuunijärjestelmä</b>				<i>Yliherkkyys</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun väheneminen Nesteylimäärä		

Yleisyys Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky			
Sydän		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta		
Verisuonisto			Pyörtyminen	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä Hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö	Vatsan pingottuneisuus Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu	Paksu- ja peräsuolen polyyppi Paksusuolen stenoosi Ilmavaivat Suolitukos Haimatiehyn stenoosi Haimatulehdus <sup>†</sup> Ohutsuolen stenoosi	Pohjukaissuolen polyyppi	<i>Mahalaukun polyyppi</i>
Maksa ja sappi		Sappirakkotulehdus Akuutti sappirakkotulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot <sup>‡</sup>	Ääreisturvotus		<i>Nesteretentio</i>
Vammat ja myrkytykset	Gastrointestinaalisen avanteen komplikaatio			

\*Käsittää seuraavat preferred terms -termit: nenänielun tulehdus, influenssa, ylähengitysteiden infektio ja alahengitysteiden infektio.  
<sup>†</sup>Käsittää seuraavat preferred terms -termit: haimatulehdus, *akuutti haimatulehdus* ja krooninen haimatulehdus.  
<sup>‡</sup>Käsittää seuraavat preferred terms -termit: injektiokohdan verenpurkauma, injektiokohdan punoitus, kipu injektiokohdassa, injektiokohdan turvotus ja injektiokohdan verenvuoto.

### Joidenkin haittavaikutusreaktioiden kuvaus

#### Immunogeenisuus

Koska peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla voi mahdollisesti olla immunogeenisiä ominaisuuksia, myös Revestive-valmisteen käyttö voi mahdollisesti laukaista vasta-aineiden kehittymisen. Kahden lyhytsuolioireyhtymää sairastaville aikuisille tehdyn tutkimuksen (6 kuukauden pituinen lumekontrolloitu tutkimus, jota seurasi 24 kuukauden pituinen avoin tutkimus) yhdistettyjen tulosten perusteella 0,05 mg/kg teduglutidia ihon alle kerran vuorokaudessa saaneista potilaista 3 %:lle (2/60) oli muodostunut teduglutidin vasta-aineita kuukauden 3 kohdalla, 17 %:lle (13/77) kuukauden 6 kohdalla, 24 %:lle (16/67) kuukauden 12 kohdalla, 33 %:lle (11/33) kuukauden 24 kohdalla ja 48 %:lle (14/29) kuukauden 30 kohdalla. Faasin 3 tutkimuksissa, joissa lyhytsuolioireyhtymää sairastaville potilaille annettiin teduglutidia  $\geq 2$  vuoden ajan, 28 %:lle potilaista kehittyi *E. coli* -proteiinin vasta-aineita (valmistusprosessin isäntäsolujen jäänneproteiini). Vasta-aineiden muodostumiseen ei ole liittynyt kliinisesti merkittäviä turvallisuushavaintoja, tehon heikkenemistä tai Revestive-valmisteen farmakokinetiikan muutoksia.

#### Injektiokohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktioita ilmaantui 26 %:lle teduglutidilla hoidetuista lyhytsuolioireyhtymää sairastavista potilaista ja 5 %:lle lumelääkettä saaneista potilaista. Reaktioita olivat injektiokohdan verenpurkauma, injektiokohdan punoitus, kipu injektiokohdassa, injektiokohdan turvotus ja injektiokohdan verenvuoto (ks. myös kohta 5.3). Suurin osa reaktioista oli vaikeusasteeltaan kohtalaisia, eikä mikään niistä johtanut hoidon lopettamiseen.

### C-reaktiivinen proteiini

Kohtalaista CRP-arvon suurenemista (noin 25 mg/l) on havaittu teduglutidihoidon ensimmäisten seitsemän vuorokauden kuluessa; arvo pieneni jatkuvasti, kun potilaalle annettiin edelleen päivittäisiä injektioita. 24 viikon teduglutidihoidon jälkeen potilaiden CRP-arvo oli kaikkiaan vähän suurentunut, keskimäärin n. 1,5 mg/l. Näihin laboratoriolöydöksiin ei liittynyt muutoksia muiden laboratoriotulosten tuloksissa eikä raportoituja kliinisiä oireita. Korkeintaan 30 kk kestäneen pitkäaikaisen teduglutidihoidon jälkeen CRP-arvon keskimääräinen suurenema lähtötilanteesta ei ollut kliinisesti merkityksellinen.

### Pediatriset potilaat

Yhteen valmistuneeseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 37 pediatrista (1–14 vuoden ikäistä) tutkittavaa, jotka altistettiin teduglutidille 12 viikon ajan. Yksikään tutkittava ei keskeyttänyt osallistumistaan tutkimukseen hättävää vaikutuksen vuoksi. Teduglutidin turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan samanlainen lapsille ja nuorille (1–17 vuoden ikäisille) kuin aikuisille. Seuraavia hättävää vaikutuksia raportoitiin useammin pediatrisilla kuin aikuisilla potilailla: väsymys (hyvin yleinen), kivulias ulostaminen (hyvin yleinen) ja huimaus (yleinen). Lapsia ja nuoria koskeva turvallisuustietokanta on kuitenkin rajallinen.

Pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole vielä saatavilla tästä pediatrisesta potilasryhmästä. Tietoja ei ole saatavilla alle 1 vuoden ikäisistä lapsista.

### Epäillyistä hättävää vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävää vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävää vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Suurin kliinisen kehityksen aikana tutkittu teduglutidiannos oli 86 mg/vrk kahdeksan vuorokauden ajan. Odottamattomia systeemisiä hättävää vaikutuksia ei havaittu (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksissa terveydenhuollon ammattilaisen pitää seurata potilaan tilaa huolellisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX08

#### Vaikutusmekanismi

Ihmisen elimistössä luonnostaan esiintyvä glukagonin kaltainen peptidi-2 (GLP-2) on suoliston L-solujen erittämä peptidi, jonka tiedetään lisäävän suolisto- ja porttiverenkiertoa, estävän mahahapon eritystä ja vähentävän suoliston motiliteettia. Teduglutidi on GLP-2-analogi. Useissa ei-kliinisissä tutkimuksissa teduglutidin on osoitettu säilyttävän limakalvojen eheyttä edistämällä suoliston korjaantumista ja normaalia kasvua lisäämällä nukkalisäkkeen korkeutta ja kryptan syvyyttä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kuten GLP-2, teduglutidi on 33 aminohapon pituinen. N-pään toisessa kohdassa alaniinin tilalla aminohappona on glysiini. Yhden aminohapon substituutio verrattuna luonnostaan elimistössä esiintyvään GLP-2:een saa aikaan resistenssin dipeptidyylipeptidaasi-IV (DPP-IV) -entsyymin avulla tapahtuvalle *in vivo* -hajoamiselle, jolloin puoliintumisaika pitenee. Teduglutidi lisää suoliston epiteelin nukkalisäkkeen korkeutta ja syventää kryptaa.

Prekliinisissä tutkimuksissa ilmenneiden löydösten (ks. kohdat 4.4 ja 5.3) ja ehdotetun vaikutusmekanismin (troofiset vaikutukset suoliston limakalvoon) perusteella vaikuttaa siltä, että ohutsuolen ja/tai paksusuolen neoplasian riski on suurentunut. Kliinisissä tutkimuksissa tätä riskiä ei pystytty sulkemaan pois eikä vahvistamaan. Tutkimusten aikana ilmeni useita tapauksia, joissa havaittiin hyvänlaatuisia paksu- ja peräsuolen polyyppeja, mutta niiden ilmaantuvuus ei kuitenkaan ollut suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Potilaille pitää tehdä kolonoskopia ja poistaa polyypit hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 4.4) sekä arvioida, pitääkö potilaiden seurannan olla tavanomaista tiheämpää heidän yksilöllisten ominaisuuksiensa perusteella (esim. ikä ja perussairaudet, aiempi polyypin esiintyminen).

### Kliininen teho

#### Aikuiset

Teduglutidia tutkittiin 17 lyhytsuolioireyhtymää sairastavalla potilaalla, jotka jaettiin viiteen hoitoryhmään. Niissä käytetyt annokset olivat 0,03, 0,10 tai 0,15 mg/kg teduglutidia kerran vuorokaudessa tai 0,05 tai 0,075 mg/kg teduglutidia kahdesti vuorokaudessa. Tutkimus oli avoin monikeskustutkimus, jossa annokset vaihtelivat ja joka kesti 21 vuorokautta. Hoito tehosti maha-suolikanavassa nesteiden imeytymistä noin 750–1000 ml/vrk ja paransi makroravintoaineiden ja elektrolyyttien imeytymistä, vähensi nesteen ja makroravintoaineiden erittymistä avanteeseen tai ulosteeseen sekä tehosti tärkeimpiä rakenteellisia ja toiminnallisia adaptaatioita suoliston limakalvolla. Rakenteelliset adaptaatiot olivat luonteeltaan ohimeneviä ja palautuivat lähtötilanteen tasoille kolmen viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Keskeisessä faasin 3 kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui parenteraalista ravitsemusta tarvitsevia lyhytsuolioireyhtymää sairastavia potilaita, 43 potilasta satunnaistettiin saamaan teduglutidia 0,05 mg/kg/vrk ja 43 potilasta saamaan lumelääkettä korkeintaan 24 viikon ajan.

Niiden teduglutidia saaneiden koehenkilöiden osuus, joiden parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää 20–100 % viikkojen 20 ja 24 kohdalla, poikkesi tilastollisesti merkitsevästi lumelääkeryhmästä (27 potilasta 43:sta, 62,8 % *versus* 13 potilasta 43:sta, 30,2 %,  $p = 0,002$ ). Viikon 24 kohdalla teduglutidihoito vähensi parenteraalisen ravitsemuksen tarvetta 4,4 l viikossa (tarve ennen hoidon aloittamista oli 12,9 l). Vastaava vähenemä lumeryhmässä oli 2,3 l viikossa (tarve ennen hoidon aloittamista oli 13,2 l). Kaikkiaan 21:lle teduglutidilla hoidetulle potilaalle (48,8 %) verrattuna yhdeksään lumelääkettä saaneeseen (20,9 %) annettiin parenteraalista ravitsemusta vähintään yhden päivän verran vähemmän ( $p = 0,008$ ).

Lumekontrolloituun tutkimukseen osallistuneista potilaista 97 % (37/39 teduglutidilla hoidetuista potilaista) osallistui pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen, jossa kaikki potilaat saivat 0,05 mg/kg Revestive-valmistetta vuorokaudessa enintään kahden lisävuoden ajan. Kaikkiaan 88 potilasta osallistui tähän jatkotutkimukseen. Heistä 39 oli saanut lumelääkettä edellisessä tutkimuksessa ja 12 oli ilmoittautunut mukaan edelliseen tutkimukseen, mutta heitä ei satunnaistettu. Jatkotutkimukseen osallistuneesta 88 potilaasta 65 suoritti tutkimukseen loppuun. Kaikissa ryhmissä, jotka saivat teduglutidia, oli näyttöä enintään 2,5 vuoden ajan parantuneesta hoitovasteesta, jonka ilmenemismuotoja olivat parenteraalisen ravitsemuksen määrän pienentyminen, suurentunut vuorokausimäärä viikossa ilman parenteraalista ravitsemusta ja vieroittuminen parenteraalisesta tukihoidosta.

Jatkotutkimukseen osallistuneesta 43 teduglutidihoitoa saaneesta keskeiseen tutkimukseen osallistuneesta potilaasta 30 oli mukana tutkimuksessa 30 kuukauden ajan. Näistä potilaista 28:lla (93 %) parenteraalista tukihoidoa voitiin vähentää vähintään 20 %. Keskeisessä tutkimuksessa hoitoon reagoineista potilaista, jotka osallistuivat jatkotutkimukseen, 21:lla (96 %) 22:sta vaste teduglutidille jatkui kaksi vuotta yhtäjaksoisesti kestäneen lisähoidon jälkeen.

Parenteraalisen ravitsemuksen ( $n = 30$ ) keskimääräinen vähenemä oli 7,55 l viikossa (65,6 %:n vähenemä lähtötilanteesta). Kymmenen (10) tutkittavaa, jotka saivat 30 kk:n ajan teduglutidihoitoa, vieroitettiin parenteraalisesta tukihoidosta. He saivat edelleen teduglutidia myös silloin, kun parenteraalisen tukihoidon tarvetta ei enää ollut. Nämä kymmenen tutkittavaa olivat tarvinneet



parenteraalista tukihoidoa 1,2–15,5 vuotta ja ennen teduglutidihoitoa heille oli täytynyt antaa parenteraalista ravitsemusta 3,5–13,4 l viikossa. Tutkimukseen osallistuneesta 30 potilaasta parenteraalista tukihoidoa voitiin tutkimuksen lopussa vähentää yksi vrk viikossa 21 (70 %) potilaalla, kaksi vrk viikossa 18 (60 %) potilaalla ja kolme vrk viikossa 18 (60 %) potilaalla.

Lumelääkettä saaneista 39 tutkittavasta 29 sai teduglutidihoitoa 24 kk:n ajan. Parenteraalisen ravitsemuksen keskimääräinen vähenemä oli 3,11 l viikossa (28,3 %:n lisävähennys). Kuudellatoista (16, 55,2 %) 29 osallistujasta parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää vähintään 20 %. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla parenteraalista tukihoidoa voitiin vähentää yksi vrk viikossa 14 (48,3 %) potilaalla, kaksi vrk viikossa seitsemällä (24,1 %) potilaalla ja kolme vrk viikossa viidellä (17,2 %) potilaalla. Kaksi tutkittavaa vieroitettiin parenteraalisesta tukihoidosta teduglutidihoidon aikana.

Niistä 12 tutkittavasta, joita ei satunnaistettu keskeiseen tutkimukseen, kuusi sai teduglutidia 24 kk:n ajan. Parenteraalisen ravitsemuksen keskimääräinen vähenemä oli 4,0 l viikossa (39,4 %:n vähenemä lähtötilanteesta jatkotutkimuksen alkuun), ja neljällä kuudesta (66,7 %) osallistujasta parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää vähintään 20 %. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla parenteraalista tukihoidoa voitiin vähentää yksi vrk viikossa kolmella (50 %) potilaalla, kaksi vrk viikossa kahdella (33 %) potilaalla ja kolme vrk viikossa kahdella (33 %) potilaalla. Yksi tutkittava vieroitettiin parenteraalisesta tukihoidosta teduglutidihoidon aikana.

Toisessa faasin 3 kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui parenteraalista ravitsemusta tarvitsevia lyhytsuolioireyhtymää sairastavia potilaita, potilaat saivat 0,05 mg/kg (n = 35) tai 0,10 mg/kg (n = 32) teduglutidia vuorokaudessa tai lumelääkettä (n = 16) korkeintaan 24 viikon ajan.

Tutkimustulosten ensisijaisessa tehoanalyysissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa 0,10 mg/kg/vrk teduglutidia saaneen ryhmän ja lumeryhmän välillä, kun taas niiden koehenkilöiden osuus, jotka saivat suositellun teduglutidiannoksen (0,05 mg/kg/vrk) ja joiden parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää vähintään 20 % viikon 20 ja 24 kohdalla, oli tilastollisesti merkitsevästi erilainen lumelääkeryhmään verrattuna (46 % *versus* 6,3 %,  $p < 0,01$ ). Viikon 24 kohdalla teduglutidihoito vähensi parenteraalisen ravitsemuksen tarvetta 2,5 l viikossa (tarve ennen hoidon aloittamista oli 9,6 l). Vastaava vähenemä lumeryhmässä oli 0,9 l viikossa (tarve ennen hoidon aloittamista oli 10,7 l).

Teduglutidihoito sai aikaan epiteelin imeytymispinnan laajenemisen lisäämällä merkittävästi nukkalisäkkeen korkeutta ohutsuolessa.

Kuusikymmentäviisi (65) lyhytsuolioireyhtymäpotilasta osallistui jatkotutkimukseen, johon kuului vielä 28 hoitoviikkoa. Teduglutidihoitoa saaneiden potilaiden annokset olivat samat kuin aiemmin koko jatkovaiheen ajan, ja lumelääkettä aiemmin saaneet satunnaistettiin samaan vaikuttavaa lääkeainetta, joko 0,05 tai 0,10 mg/kg/vrk.

Niistä potilaista, joiden parenteraalista ravitsemusta voitiin vähentää vähintään 20 % viikkojen 20 ja 24 kohdalla alkuperäisessä tutkimuksessa, 75 %:lla säilyi sama vaste teduglutidille korkeintaan vuoden ajan yhtäjaksoisesti jatkuneen hoidon jälkeen.

Keskimääräinen vähenemä viikottaisen parenteraalisen ravitsemuksen määrässä oli 4,9 l viikossa (52 %:n vähenemä lähtötilanteesta) vuoden yhtäjaksoisesti kestäneen teduglutidihoidon jälkeen.

Kaksi (2) suositellun teduglutidiannoksen (0,05 mg/kg/vrk) ryhmään kuuluvista potilaista vieroitettiin parenteraalisesta ravitsemuksesta viikolla 24. Jatkotutkimuksen aikana vielä yksi potilas voitiin vieroittaa parenteraalisesta ravitsemuksesta.

#### Pediatriset potilaat

Teduglutidia tutkittiin 12 viikkoa kestäneessä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 42 pediatrista, 1–14 vuoden ikäistä tutkittavaa, jotka sairastivat lyhytsuolioireyhtymää ja olivat

riippuvaisia parenteraalisesta ravitsemuksesta. Tutkimuksen tavoitteina oli arvioida teduglutidin turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa verrattuna standardihoitoon. Kolmea (3) teduglutidiannosta, jotka olivat 0,0125 mg/kg/vrk (n = 8), 0,025 mg/kg/vrk (n = 14) ja 0,05 mg/kg/vrk (n = 15), tutkittiin 12 viikon ajan. Viisi (5) tutkittavaa osallistui standardihoitokohorttiin.

#### *Täydellinen vieroitus*

Kolme tutkittavaa (3/15, 20 %) suositellun teduglutidiannoksen ryhmästä vieroitettiin parenteraalisesta ravitsemuksesta viikkoon 12 mennessä. Neljän viikon poistumisjakson jälkeen kaksi näistä potilaista oli aloittanut parenteraalisen ruokinnan uudelleen.

#### *Parenteraalisen ravitsemuksen määrän vähenemä*

Parenteraalisen ravitsemuksen määrän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 12 ITT-ryhmässä, joka perustui lääkärin määräystietoihin, oli -2,57 ( $\pm 3,56$ ) l/viikko, mikä korreloi -39,11 %:n ( $\pm 40,79$ ) keskiarvoisen vähenemän kanssa, verrattuna 0,43 ( $\pm 0,75$ ) litraan/viikko, mikä korreloi standardihoitokohortin 7,38 %:n ( $\pm 12,76$ ) nousun kanssa. Viikolla 16 (4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen) parenteraalisen ravitsemuksen määrän vähenemät olivat edelleen selviä, mutta vähäisempiä kuin viikolla 12, jolloin tutkittavat vielä käyttivät teduglutidia (-31,80 %:n [ $\pm 39,26$ ] keskimääräinen vähenemä verrattuna standardihoitoryhmän 3,92 %:n [ $\pm 16,62$ ] nousuun).

#### *Parenteraalisen ravitsemuksen kalorimäärän vähenemä*

Viikolla 12 parenteraalisen ravitsemuksen kalorimääräisessä kulutuksessa oli -35,11 %:n ( $\pm 53,04$ ) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ITT-ryhmässä, joka perustui lääkärin määräystietoihin. Vastaava muutos standardihoitokohortissa oli 4,31 % ( $\pm 5,36$ ). Viikolla 16 parenteraalisen ravitsemuksen kaloreiden kulutus väheni edelleen. Prosentuaalinen keskiarvoinen muutos lähtötilanteesta oli -39,15 % ( $\pm 39,08$ ) verrattuna standardihoitokohortin 0,87 %:iin ( $\pm 9,25$ ).

#### *Enteraalisen ravitsemuksen määrän nousu*

Reseptitietojen perusteella enteraalisen ravinnon määrän keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 12 ITT-ryhmässä oli 25,82 % ( $\pm 41,59$ ) verrattuna standardihoitokohortin 53,65 %:iin ( $\pm 57,01$ ). Viikolla 16 sekä teduglutidiryhmässä että standardihoitokohortissa havaittiin enteraalisen ravinnon määrän nousua.

#### *Enteraalisen ravitsemuksen kalorimäärän nousu*

Enteraalisen ravitsemuksen määrän nousut vastasivat enteraalisen kalorimäärän nousuja. Kalorimäärät olivat suurimpia suositellulla annoksella. Viikolla 12 ITT-ryhmässä määrättyjen enteraalisten kaloreiden prosentuaalinen nousu lähtötilanteesta oli 58,80 % ( $\pm 64,20$ ) verrattuna standardihoitokohortin 57,02 %:iin ( $\pm 55,25$ ). Viikolla 16 enteraalisten kaloreiden kulutus nousi edelleen: prosentuaalinen nousu lähtötilanteesta oli 64,57 % ( $\pm 57,53$ ) verrattuna standardihoitokohortin 59,63 %:iin ( $\pm 52,62$ ).

#### *Infuusioajan vähenemä*

Keskimääräinen vähenemä lähtötilanteesta viikkoon 12 niiden päivien/viikkojen määrässä, joina parenteraalista ravitsemusta käytettiin, lääkärin määräämiin tietoihin perustuvassa ITT-ryhmässä oli -1,36 ( $\pm 2,37$ ) päivää/viikko, mikä vastaa -24,49 %:n ( $\pm 42,46$ ) prosentuaalista vähenemää. Standardihoitokohortissa ei tapahtunut muutosta lähtötilanteesta. Neljä tutkittavaa (26,7 %) suositeltavan teduglutidiannoksen ryhmästä saavutti vähintään kolmen päivän vähenemän parenteraalisen ravitsemuksen tarpeessa.

Tutkittavien päiväkirjatietojen perusteella tutkittavilla havaittiin viikolla 12 35,55 %:n ( $\pm 35,23$ ) prosentuaalinen vähenemä tunneissa päivää kohden verrattuna lähtötilanteeseen, mikä vastasi parenteraalisen ravitsemuksen käytön vuorokausittaisten tuntimäärien vähenemää -4,18 ( $\pm 4,08$ ), kun standardihoitokohortissa tässä parametrissa havaittiin minimaalinen muutos samana ajankohtana.

Tässä tutkimuksessa ei havaittu uusia odottamattomia varoitusmerkkejä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Revestive-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän lyhytsuolioireyhtymän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Teduglutidi imeytyi nopeasti ihonalaisista injektiokohdista. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin noin 3–5 tuntia annoksen antamisen jälkeen (kaikkia annoksia käytettäessä). Ihon alle annettavan teduglutidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suuri (88 %). Teduglutidin kumuloitumista ei havaittu toistuvan ihonalaisen annostelun jälkeen.

### Jakautuminen

Ihon alle tapahtuvan annon jälkeen teduglutidin näennäinen jakautumistilavuus lyhytsuolioireyhtymää sairastavilla potilailla on 26 litraa.

### Biotransformaatio

Teduglutidin metaboliaa ei tunneta kokonaan. Koska teduglutidi on peptidi, on todennäköistä, että se noudattelee peptidien metabolian pääasiallista mekanismia.

### Eliminaatio

Teduglutidin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin kaksi tuntia. Laskimonsisäisen annon jälkeen teduglutidin puhdistuma plasmasta oli noin 127 ml/h/kg, mikä vastaa glomerulusten suodatusnopeutta (GFR). Eliminaatio munuaisten kautta vahvistettiin tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä. Teduglutidin kumuloitumista ei havaittu toistuvan ihonalaisen annostelun jälkeen.

### Annosten lineaarisuus

Teduglutidin imeytymisen nopeus ja määrä ovat suhteessa annokseen käytettäessä yksittäisiä ja toistuvia ihonalaisia annoksia (korkeintaan 20 mg).

### Alaryhmien farmakokinetiikka

#### Pediatriset potilaat

Teduglutidin  $C_{max}$ -arvo ihonalaisen pistoksen jälkeen oli populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella samankaltainen kaikissa ikäryhmissä. Altistus (AUC) oli kuitenkin pienempi ja puoliintumisaika lyhyempi 1–17-vuotilaille pediatriisilla potilailla verrattuna aikuisiin. Teduglutidin farmakokineettinen profiili, joka arvioitiin puhdistumana ja jakautumistilavuutena, erosi tässä pediatriisessa populaatiossa aikuisilla havaitusta, kun erot ruumiinpainossa huomioitiin. Eron syynä on puhdistuma, joka vähenee iän noustessa 1-vuoden iästä aikuisikään. Kohtalaista ja vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia pediatriisia potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla.

#### Sukupuoli

Kliinissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolten välillä.

#### Iäkkäät potilaat

Faasin 1 tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan eroa teduglutidin farmakokinetiikassa, kun verrattiin terveitä alle 65-vuotiaita ja yli 65-vuotiaita koehenkilöitä. Kokemus 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista koehenkilöistä on vähäistä.

#### Maksan vajaatoiminta

Faasin 1 tutkimuksessa tarkasteltiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta teduglutidin farmakokinetiikkaan 20 mg:n ihonalaisen teduglutidiannoksen antamisen jälkeen. Enimmäisaltistus ja kokonaisaltistus 20 mg:n ihonalaisten teduglutidin kerta-annosten jälkeen olivat pienemmät (10–15 %) kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna vastaaviin terveisiin verrokkeihin.

### Munuaisten vajaatoiminta

Faasin 1 tutkimuksessa tarkasteltiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta teduglutidin farmakokinetiikkaan 10 mg:n ihonalaisen teduglutidiannoksen antamisen jälkeen. Kun tarkasteltiin etenevää munuaisten vajaatoimintaa aina loppuvaiheen munuaissairauteen asti, teduglutidin ensisijaiset farmakokineettiset parametrit suurensivat 2,6- ( $AUC_{inf}$ ) ja 2,1- ( $C_{max}$ ) kertaisiksi terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Sappirakon, maksan sappitiehyiden ja haimatiehyiden hyperplasiaa havaittiin subkroonisissa ja kroonisissa toksikologia tutkimuksissa. Nämä havainnot liittyivät mahdollisesti teduglutidin odotettavissa olevaan farmakologiaan ja ne olivat vaihtelevassa määrin palautuvia 8–13 viikon palautumisjakson aikana jatkuvan käytön jälkeen.

#### Injektiokohdan reaktiot

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin pistoskohtiin liittyviä vaikea-asteisia granulomatoottisia inflammaatioita.

#### Karsinogeenisuus/mutageenisuus

Teduglutidilla ei peruskokeiden tulosten perusteella havaittu genotoksisuutta.

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa hoitoon liittyviä hyvänlaatuisia neoplasmoja olivat mm. sapenjohtimen epiteelin kasvaimet uroksilla, jotka altistuivat teduglutidille. Teduglutidipitoisuudet näiden rottien plasmassa olivat 32 (ilmaantuvuus yhdellä rotalla 44 rottaa kohden) ja 155 kertaa (ilmaantuvuus neljällä rotalla 48 rottaa kohden) suurempia kuin suositelluilla vuorokausiannoksilla hoidetuilla potilailla. Jejunumin limakalvon adenoomia havaittiin yhdellä urosrotalla 50:stä, jotka altistuivat noin kymmenen kertaa suuremmille plasman teduglutidipitoisuuksille kuin suositelluilla vuorokausiannoksilla hoidetuilla potilailla saavutetaan, sekä viidellä urosrotalla 50:stä, jotka altistuivat noin 155 kertaa suuremmille plasman teduglutidipitoisuuksille kuin suositelluilla vuorokausiannoksilla hoidetuilla potilailla saavutetaan. Lisäksi havaittiin jejunumin adenokarsinooma yhdellä urosrotalla, joka sai pienintä tutkittua annosta (eläimen:ihmisen altistuksen (teduglutidin pitoisuus plasmassa) marginaali noin 10-kertainen).

#### Lisääntymistoksisuus ja kehitystoksisuus

Teduglutidia tarkastelevia lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia on tehty rotilla ja kaniineilla. Niissä on käytetty ihonalaisia annoksia 0, 2, 10 ja 50 mg/kg/vrk. Teduglutidin käyttöön ei liittynyt lisääntymiskykyyn kohdistuvia vaikutuksia *in utero* eikä kehitysparetereihin liittyviä vaikutuksia hedelmällisyyttä, alkion ja sikiön kehitystä sekä pre- ja postnataalikehitystä mittaavissa tutkimuksissa. Farmakokineettiset tiedot osoittivat, että kaniinien sikiöiden ja imeväisikäisten rotanpoikasten teduglutidialtistus oli hyvin vähäinen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine

L-histidiini

Mannitoli

Natriumfosfaattimonohydraatti

Dinatriumfosfaattiheptahydraatti

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Kloorivetyhappo (suolahappo)(pH:n säätämiseen)

#### Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

### Avaamattomat injektio pullot

4 vuotta.

### Käyttökuntoon saatettu valmiste

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen valmiste pitää käyttää välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamisessa ole käytetty menetelmää, joka sulkee pois mikrobikontaminaation riskin.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä tavallisesti ylitä 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja hyväksytyissä aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

### Kuiva-aine

3 ml:n injektio pullo (lasia), joka sisältää 5 mg teduglutidia, kumitulppa (bromobutyyliä).

### Liutin

Esitäytetty ruisku (lasia), joka sisältää 0,5 ml liuotinta, ja männät (bromobutyyliä).

Pakkaus koot: 1 injektio pullo kuiva-ainetta ja 1 esitäytetty ruisku tai 28 injektio pulloa kuiva-ainetta ja 28 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittely ohjeet

Yhteen annokseen tarvittavien injektio pullojen lukumäärä määritetään kunkin potilaan painon ja suositellun annoksen (0,05 mg/kg/vrk) perusteella. Lääkärin pitää punnita potilas jokaisella vastaanottokäynnillä, määrittää seuraavaan vastaanottokäyntiin asti käytettävä annos ja neuvoa potilasta asianmukaisesti.

Suositteltoon, painon mukaiseen annokseen perustuvat injektio tilavuudet aikuisille ja pediatri sille potilaille on määritetty kohdassa 4.2 olevissa taulukoissa.

Esitäytettyyn ruiskuun kiinnitetään neula.

Kaikki esitäytetyssä ruiskussa oleva liuotin lisätään injektio pullossa olevaan kuiva-aineeseen, jolloin kuiva-aine liukenee siihen.

Injektiopulloa ei saa ravistaa, mutta sitä voi pyöritellä kämmenien välissä ja kääntää varovasti ylösalaisin kerran. Kun injektiopulloon on muodostunut kirkas, väritön liuos, se vedetään 1 ml:n injektioruiskuun (tai 0,5 ml:n tai pienempään injektioruiskuun pediatriassa käytössä), jossa on asteikko korkeintaan 0,02 ml:n välein (ei mukana pakkauksessa).

Jos tarvitaan kaksi injektiopulloa, toisen injektiopullon kuiva-aineen sekoittaminen toteutetaan samalla tavalla ja liuos vedetään samaan ruiskuun, jossa on jo ensimmäisen injektiopullon liuos. Yli jäänyt liuos (ml) poistetaan ruiskusta ja hävitetään.

Liuos pistetään ihon alle puhdistetulle alueelle vatsaan, tai jos tämä ei ole mahdollista, reiteen (ks. kohta 4.2 Antotapa) käyttämällä ohutta, ihonalaisiin injektioihin tarkoitettua neulaa.

Yksityiskohtaiset ohjeet Revestive-valmisteen valmistelusta käyttöön ja pistämisestä löytyvät pakkausselosteesta.

Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai sisältää hiukkasia.

Kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Neulat ja ruiskut pitää hävittää teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. elokuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Kansainvälinen lyhytsuolioireyhtymärekisteri</p> <p>Ei-interventiotutkimus, jolla kerätään lisätietoa turvallisuudesta, jotta pystytään paremmin selvittämään riskinhallintasuunnitelmassa määriteltyä potentiaalista ja tunnistettua riskiä. Tutkimus perustuu CHMP:n hyväksymään tutkimussuunnitelmaan.</p> <p>Välitietoja ei-interventiotutkimuksesta annetaan joka toinen vuosi.</p>	<p>Neljä väliraporttia annetaan kuuden kuukauden kuluessa tietojen lukituspisteistä (eli Q4 2016, Q4 2018, Q4 2020 ja Q4 2022).</p>
<p>Lopullinen tutkimusraportti</p>	<p>Q3 2031</p>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **KOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Revestive 1,25 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
teduglutidi  
Lapsille ja nuorille

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 1,25 mg teduglutidia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 1,25 mg teduglutidia 0,5 ml:ssa liuosta (vastaa pitoisuutta 2,5 mg/ml).

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kuiva-aine: L-histidiini, mannitoli, natriumfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattiheptahydraatti.  
Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

28 kuiva-aineinjektiopulloa, jotka sisältävät 1,25 mg teduglutidia

28 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml liuotinta

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.  
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos pitää käyttää välittömästi.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/787/003 28 injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Revestive 1,25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Revestive 5 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
teduglutidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 5 mg teduglutidia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 5 mg teduglutidia 0,5 ml:ssa liuosta (vastaa pitoisuutta 10 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kuiva-aine: L-histidiini, mannitoli, natriumfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).  
Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, joka sisältää 5 mg teduglutidia

1 esitäytetty ruisku, joka sisältää 0,5 ml liuotinta

28 kuiva-aineinjektiopulloa, jotka sisältävät 5 mg teduglutidia

28 esitäytettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml liuotinta

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSE), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätää.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos pitää käyttää välittömästi.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

5 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/787/002 1 injektiopullo

EU/1/12/787/001 28 injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Revestive 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Revestive 1,25 mg, injektiokuiva-aine, liuosta varten  
teduglutidi  
Ihon alle

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1,25 mg

**6. MUUTA**



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Revestive 5 mg, injektiokuiva-aine, liuosta varten  
teduglutidi  
Ihon alle

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 mg

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETYN LIUOTINRUISKUN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Revestive-valmisteen liuotin

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,5 ml

**6. MUUTA**

Käyttökuntoon saattamiseen

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Revestive 1,25 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten teduglutidi Lapsille ja nuorille

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen antamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos lapsellasi esiintyy haittavaikutuksia, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Revestive on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Revestive-valmistetta
3. Miten Revestive-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Revestive-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Revestive on ja mihin sitä käytetään

Revestive sisältää vaikuttavana aineena teduglutidia. Se parantaa ravintoaineiden ja nesteiden imeytymistä lapsesi jäljellä olevasta maha-suolikanavasta (suolistosta).

Revestive-valmistetta käytetään lyhytsuolioireyhtymää sairastavien lasten ja nuorten (vähintään yhden vuoden ikäisten) hoitoon. Lyhytsuolioireyhtymä on häiriö, joka aiheutuu siitä, että ravintoaineet ja nesteet eivät imeydy suolistosta. Sen aiheuttaa usein ohutsuolen osan tai koko ohutsuolen poistaminen kirurgisesti.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Revestive-valmistetta

##### Älä käytä Revestive-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen teduglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai tetrasykliinin jäämille
- jos lapsellasi on tai hänellä epäillään olevan syöpä
- jos lapsellasi on ollut syöpä maha-suolikanavassa, mukaan lukien maksan, sappirakon, sappiteiden ja haiman syöpä, viimeksi kuluneiden viiden vuoden aikana.

##### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin annat Revestive-valmistetta

- jos lapsesi sairastaa vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa. Lääkäri ottaa tämän huomioon lääketta määrätessään lapsellesi.
- jos lapsellasi on tietty sydän- tai verisuonisairaus, kuten kohonnut verenpaine tai sydämen vajaatoiminta. Sen oireita ovat mm. äkillinen painonnousu, nilkkojen turvotus ja/tai hengästyneisyys.

- jos lapsellasi on muita vaikeita sairauksia, jotka eivät ole hyvässä hoitotasapainossa. Lääkäri ottaa tämän huomioon lääkettä määrätessään lapsellesi.
- jos lapsesi sairastaa munuaisten vajaatoimintaa. Lääkäri määrää lapsellesi ehkä pienemmän annoksen tätä lääketta.

Kun Revestive-hoito aloitetaan sekä hoidon aikana lapsesi lääkäri saattaa säätää lapsesi saaman laskimonsisäisen nesteiden tai ravinnon määrää.

#### Lääkärintarkastukset ennen Revestive-hoitoa ja hoidon aikana

Ennen tämän lääkehoidon aloittamista silloin kun lapsesi on vähintään 12 vuoden ikäinen, lapsellesi on täytynyt tehdä äskettäin (vuoden sisällä) kolonoskopia (toimenpide, jossa katsotaan lapsesi paksusuolen ja peräsuolen sisään), jossa on tarkistettu, onko lapsellasi polyyppeja (pieniä poikkeavia limakalvopullistumia) ja jossa mahdolliset polyypit on poistettu. Tämä toimenpide tehdään myös, jos lapsesi on alle 12 vuoden ikäinen ja hänellä on selittämätöntä verta ulosteissa. Jos polyyppeja löydetään ennen Revestive-hoitoa, lääkäri päättää, pitääkö lapsesi käyttää tätä lääketta. Revestive-valmistetta ei pidä käyttää, jos kolonoskopiassa havaitaan syöpä. Lääkäri jatkaa kolonoskopioiden tekemistä niin kauan kuin lapsesi jatkaa Revestive-hoitoa.

Lääkäri seuraa huolellisesti ohutsuolen toimintaa sekä tarkkailee merkkejä ja oireita, jotka viittaavat sappirakkoon, sapenjohtimiin ja haimaan liittyviin ongelmiin.

#### **Lapset ja nuoret**

##### Alle 1 vuoden ikäiset lapset

Tätä valmistetta ei pidä käyttää alle yhden vuoden ikäisille lapsille, sillä Revestive-valmisteen käyttöä tälle ryhmälle ei ole tutkittu.

#### **Muut lääkevalmisteet ja Revestive**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä.

Revestive saattaa vaikuttaa siihen, miten muut lääkkeet imeytyvät suolistosta eli siihen, kuinka hyvin ne tehoavat. Lapsesi lääkäri saattaa joutua muuttamaan muiden lääkkeiden annostusta lapsellesi.

#### **Raskaus ja imetys**

Revestive-valmisteen käyttöä ei suositella, jos lapsesi on raskaana tai imettää.

Jos lapsesi on raskaana tai imettää, saattaa olla raskaana tai jos lapsesi suunnittelee lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

#### **Ajaminen, pyöräily ja koneiden käyttö**

Tämä lääke voi aiheuttaa lapsellesi huimausta. Jos huimausta esiintyy lapsellasi, hänen ei pidä ajaa autoa, pyörällä tai käyttää koneita ennen kuin hänellä on parempi olo.

#### **Tärkeää tietoa Revestive-valmisteen sisältämistä aineista**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Jos lapsesi on allerginen tetrasykliinille, hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta (ks. kohta **Älä käytä Revestive-valmistetta**).

### **3. Miten Revestive-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääketta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

### Annos

Suositteltu vuorokausiannos lapsellesi on 0,05 mg painokiloa kohden. Annos annetaan millilitroina (ml) liuosta.

Lapsesi lääkäri päättää lapsellesi sopivan annoksen lapsesi painon perusteella ja kertoo, minkä verran lääkettä sinun pitää pistää lapseesi. Jos olet epävarma, kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

### Miten Revestive-valmistetta käytetään

Revestive-liuosta pistetään ihon alle kerran vuorokaudessa. Voit antaa pistoksen lapsellesi itse tai sen voi antaa joku muu, esimerkiksi lapsesi lääkäri, hoitaja tai kotisairaanhoitaja. Jos pistät lääkettä lapseesi itse tai huoltajasi pistää sitä, lääkäri tai sairaanhoitaja kouluttaa sinut tai huoltajasi antamaan pistoksen oikein. Tämän pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtaiset ohjeet pistoksen antamiseen.

On erittäin suositeltavaa kirjata ylös valmisteen nimi ja eränumero joka kerta, kun lapsesi saa Revestive-valmistetta, jotta käytetyistä eristä jää tallenne.

### **Jos käytät enemmän Revestive-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos pistät lapseesi enemmän Revestive-valmistetta kuin lapsesi lääkäri on määrännyt, ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

### **Jos unohdat käyttää Revestive-valmistetta**

Jos unohdat pistää lääkettä (tai et voi antaa pistosta lapsellesi tavanomaiseen aikaan), anna annos mahdollisimman pian samana päivänä. Anna aina korkeintaan yksi pistos päivässä. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Revestive-valmisteen käytön**

Jatka tämän lääkkeen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää sitä lapsellesi. Älä lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta lapsesi lääkärin kanssa, sillä käytön äkillinen lopettaminen voi muuttaa lapsesi nestetasapainoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lapsesi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee joitakin seuraavista haittavaikutuksista:**

**Yleiset** (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Ota yhteys lääkäriin, jos lapsellasi esiintyy väsymystä, hengästyneisyyttä tai nilkkojen tai säärien turvotusta.
- Haimatulehdus. Ota yhteys lapsesi lääkäriin tai ensiapupoliklinikkaan, jos lapsellasi esiintyy vaikeaa vatsakipua ja kuumetta.
- Suolitukos. Ota yhteys lapsesi lääkäriin tai ensiapupoliklinikkaan, jos lapsellasi esiintyy vaikeaa vatsakipua, oksentelua ja ummetusta.
- Sappinesteen erityksen väheneminen sappirakosta ja/tai sappirakon tulehdus. Ota yhteys lapsesi lääkäriin tai ensiapupoliklinikkaan, jos lapsellasi esiintyy ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta, kutinaa, virtsan tummumista ja ulosteiden värin vaalenemista tai kipua ylävatsan oikealla puolella tai vatsan keskellä.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä sadasta):

- Pyörtyminen. Jos syke ja hengitys ovat normaalit ja lapsesi herää nopeasti, keskustele asiasta lapsesi lääkärin kanssa. Muissa tapauksissa vie lapsesi hoitoon mahdollisimman pian.

**Muita haittavaikutuksia ovat:****Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Hengitystietulehdus (poskionteloiden, kurkun, ilmasteiden tai keuhkojen tulehdukset)
- Päänsärky
- Vatsakipu, vatsan turvotus, pahoinvointi, avanteen turvotus, oksentelu
- Pistoskohdan punoitus, kipu tai turvotus

**Yleiset** (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Influenssa tai influenssan kaltaiset oireet
- Ruokahalun väheneminen
- Käsien ja/tai jalkaterien turvotus
- Univaikeudet, ahdistuneisuus
- Yskä, hengästyneisyys
- Paksusuolen polyypit (pienet poikkeavat limakalvopullistumat)
- Ilmavaivat
- Haimatiehyn ahtauma tai tukos, mikä voi aiheuttaa haimatulehduksen
- Sappirakkotulehdus

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä sadasta):

- Ohutsuolen polyypit (pienet poikkeavat limakalvopullistumat)

**Tuntemattomat** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Allerginen reaktio (yliherkkyys)
- Nesteen kerääntyminen elimistöön
- Polyypit (pienet poikkeavat limakalvopullistumat) vatsalaukussa.

**Käyttö lapsille ja nuorille**

Lasten ja nuorten haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen samanlaisia kuin aikuisten haittavaikutukset. Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin useammin lapsilla ja nuorilla kliinisessä tutkimuksessa: väsymys (hyvin yleinen), kivulias ulostaminen (hyvin yleinen) ja huimaus tai heikotus (yleinen).

Alle yhden vuoden ikäisiä lapsia koskevia tutkimustietoja ei ole.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteeseen turvallisuudesta.

**5. Revestive-valmisteiden säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, injektiopullossa ja esitäytetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen liuos pitää käyttää välittömästi. Sen on kuitenkin osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fyysisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että liuos on sameaa tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa. Hävitä kaikki neulat ja ruiskut teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Revestive sisältää**

- Vaikuttava aine on teduglutidi.–Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 1,25 mg teduglutidia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 1,25 mg teduglutidia 0,5 ml:ssa liuosta (vastaa pitoisuutta 2,5 mg/ml).
- Muut aineet ovat L-histidiini, mannitoli, natriumfosfaattimonohydraatti ja dinatriumfosfaattiheptahydraatti.
- Liuotin sisältää injektioneiteisiin käytettävää vettä.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Revestive on kuiva-aine ja liuotin liuosta varten (1,25 mg teduglutidia injektiopullossa, 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa.

Kuiva-aine on valkoista ja liuotin kirkasta ja väritöntä.

Revestiven pakkauskoko on 28 injektiopulloa kuiva-ainetta ja 28 esitäytettyä ruiskua.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

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

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

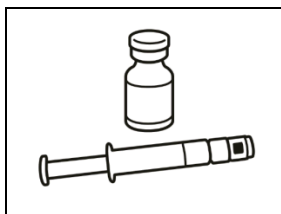
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.



## Ohjeet Revestive-valmisteen valmisteluun käyttöä varten ja pistämiseen

### Tärkeää tietoa:

- Lue pakkausseloste ennen Revestive-valmisteen käyttöä.
- Revestive otetaan ihonalaisena pistoksena.
- Älä pistä Revestive-valmistetta laskimoon (verisuoneen) tai lihakseen.
- Pidä Revestive-valmiste poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Älä käytä Revestive-valmistetta kotelossa, injektiopullossa ja esitäytetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Käyttökuntoon saattamisen jälkeen mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen liuos pitää käyttää välittömästi. Tuotteen on kuitenkin osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fyysisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa.
- Älä käytä Revestive-valmistetta, jos huomaat, että liuos on sameaa tai sisältää hiukkasia.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.
- Hävitä kaikki neulat ja ruiskut terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun jäteastiaan.



### Pakkaus sisältää:

- 28 injektiopulloa, joissa on 1,25 mg teduglutidia kuiva-aineena
- 28 esitäytettyä liuotinruiskua

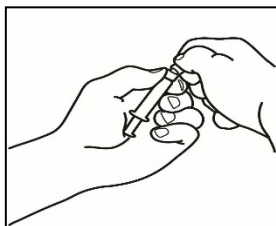
### Muut tarvittavat välineet, jotka eivät sisälly pakkaukseen:

- Valmisteluun tarvittavat neulat (koko 22G, pituus 1½ tuumaa (0,7 x 40 mm))
- 0,5 tai 1 ml:n injektioruiskut (joissa on asteikko 0,02 ml:n välein tai tiheämmin). **Lapsille saatetaan käyttää 0,5 ml:n (tai pienempää) injektioruiskua**
- Ohuet injektioneulat ihonalaisen pistoksen ottamista varten (esim. koko 26G, pituus 5/8 tuumaa (0,45 x 16 mm) tai tarvittaessa pienemmät neulat lapsille)
- Alkoholipyyhkeitä
- Alkoholiin kostutettuja taitoksia
- Käytettyjen ruiskujen ja neulojen turvalliseen hävittämiseen sopiva jäteastia

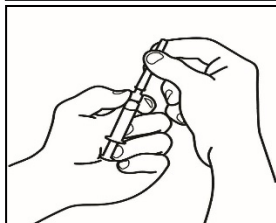
**HUOM:** Varmista ennen aloittamista, että käytettävissäsi on puhdas työtaso. Varmista, että olet pesseyt kätesi, ennen kuin jatkat eteenpäin.

### 1. Kokoa esitäytetty ruisku

Kun kaikki tarvikkeet ovat esillä, kokoa esitäytetty ruisku. Tämä tapahtuu seuraavasti:



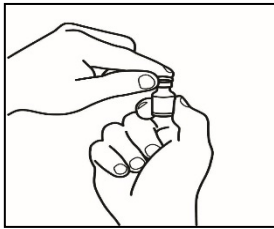
1.1 Irrota esitäytetyn ruiskun valkoinen, muovinen yläosa, jotta voit kiinnittää ruiskuun neulan.



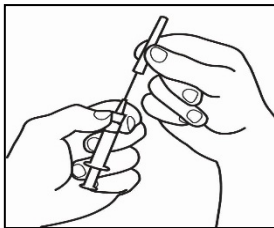
1.2 Kiinnitä neula (22G, 1½ tuumaa (0,7 x 40 mm)) esitäytettyyn ruiskuun myötäpäivään kiertämällä.

## 2. Liuota kuiva-aine

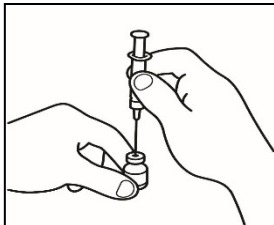
Nyt voit liuottaa kuiva-aineen liuottimeen.



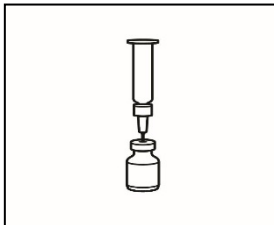
2.1 Irrota kuiva-ainepullosta sininen suojus, pyyhi injektiopullon suu alkoholilapulla ja anna kuivua. Älä koske injektiopullon suuhun.



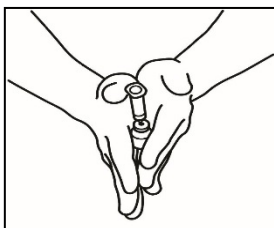
2.2 Poista suojus esitäytettyyn liuotinruiskuun kiinnittämästäsi neulasta. Älä koske neulan kärkeen.



2.3 Ota kuiva-ainepullo käteesi ja työnnä esitäytettyyn liuotinruiskuun kiinnittämäsi neula kumitulpan keskeltä injektiopullon sisään. Lisää ruiskussa oleva liuotin injektiopulloon painamalla liuotinruiskun mäntä varovasti kokonaan alas.

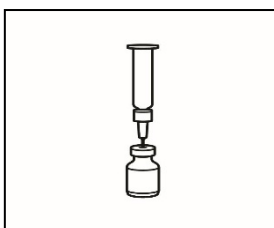


2.4 Jätä neula ja tyhjä ruisku injektiopulloon. Anna injektiopullon olla paikallaan noin 30 sekunnin ajan.



2.5 Pyöritä injektiopulloa varovasti kämmeniesi välissä noin 15 sekunnin ajan. Käännä pullo sen jälkeen kerran varovasti ylösalaisin siten, että neula ja tyhjä ruisku ovat edelleen injektiopullossa.

**HUOM:** Älä ravista injektiopulloa. Jos ravistat pulloa, siihen saattaa muodostua vaahtoa, mikä hankaloittaa liuoksen pois saamista pullosta.



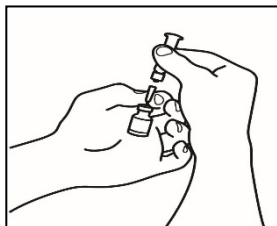
2.6 Anna injektiopullon seistä noin kahden minuutin ajan.

2.7 Tarkasta, onko injektiopullossa liukenematonta kuiva-ainetta. Jos havaitset kuiva-ainetta, toista vaiheet 2.5 ja 2.6. Älä ravista injektiopulloa. Jos pullossa on edelleen liukenematonta kuiva-ainetta, hävitä injektiopullo, ota uusi injektiopullo ja aloita valmistelu uudelleen alusta.

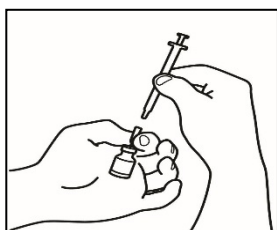
**HUOM:** Valmiin liuoksen pitää olla kirkasta. Jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia, älä pistä sitä itseesi.

**HUOM:** Käyttöä varten valmistettu liuos pitää käyttää välittömästi. Liuosta voi säilyttää alle 25 °C:ssa korkeintaan 24 tuntia.

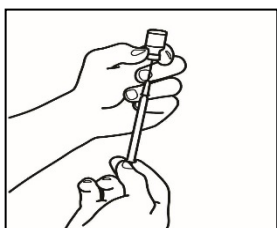
### 3. Valmistele injektioruisku



3.1 Irrota valmisteluun tarvittava ruisku neulasta, joka on edelleen injektiopullossa, ja hävitä ruisku.

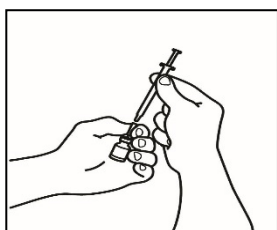


3.2 Ota injektioruisku ja kiinnitä se neulaan, joka on edelleen injektiopullossa.

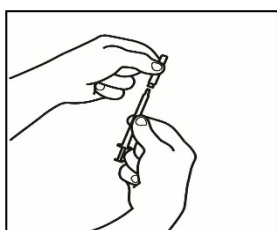


3.3 Käännä injektiopullo ylösalaisin, liu'uta neulan kärki tulpan lähelle ja ime kaikki lääke pullosta ruiskuun vetämällä mäntää varovasti taaksepäin.

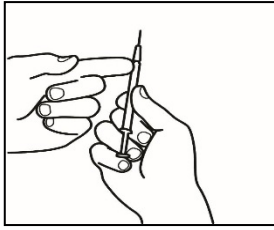
**HUOM:** Jos lapsesi lääkäri on sanonut, että tarvitset kaksi injektiopullollista lääkettä, valmistele toinen esitetytty liuotinruisku ja kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo käyttöä varten vaiheiden 1 ja 2 mukaisesti. Vedä toisen injektiopullon liuos samaan injektioruiskuun toistamalla vaihe 3.



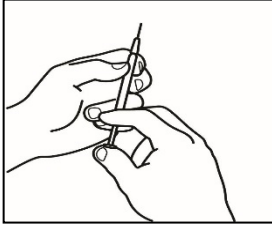
3.4 Irrota injektioruisku neulasta ja jätä valmisteluun tarkoitettu neula injektiopulloon. Hävitä injektiopullo ja valmisteluun tarkoitettu neula yhdessä terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun jätteenastiaan.



3.5 Ota injektioneula, mutta älä poista muovista neulansuojusta. Kiinnitä neula injektioruiskuun, jossa on lääke.

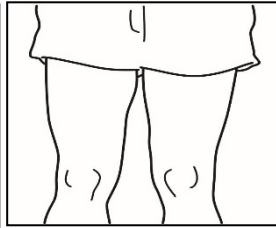
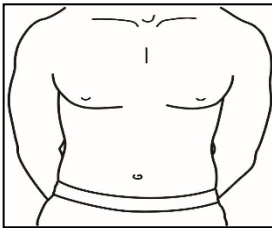


3.6 Tarkista, näkyykö liuksessa ilmakuplia. Jos ruiskussa näkyy kuplia, naputa ruiskua varovasti, kunnes kuplat nousevat pintaan. Paina sen jälkeen mäntää varovasti, jotta ilma tulee ulos.



3.7 Lapsesi lääkäri on laskenut, montako millilitraa on lapsellesi sopiva annos. Poista ruiskusta ylimääräinen liuos siten, että neulansuojus on edelleen paikoillaan, kunnes jäljellä on sinulle määrätty annos.

#### 4. Pistä liuos

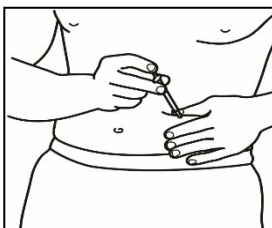


4.1 Valitse lapsen vatsan alueelta (tai reidestä, jos vatsan kudoksissa on kipua tai kovettumia) kohta, johon sinun on helppo pistää lääke (ks. kuvaa).

**HUOM:** Älä pistä lääkettä samalle alueelle joka päivä – käytä eri kohtia (vatsan yläosa, alaosa, vasen tai oikea puoli), jotta pistoksen antaminen lapsellesi ei tuntuisi epämiellyttävältä. Vältä ihoalueita, joissa on tulehdusta, turvotusta, arpeutumaa tai luomia, syntymämerkkejä tai muita poikkeamia).



4.2 Puhdista valitsemasi pistoskohdan iho alkoholiin kostutetulla tupolla pyöriävin liikkein ja pistoskohdasta ulospäin. Anna kohdan kuivua.



4.3 Poista käyttöä varten valmistellusta injektioruiskusta muovinen neulansuojus. Ota toisella kädellä varovasti kiinni puhdistetusta ihosta. Pidä toisessa kädessä ruiskua samalla tavalla kuin pitäisit kynää. Taivuta rannetta taakse ja pistä neula ihon alle nopeasti 45 asteen kulmassa.

4.4 Vedä mäntää vähän taakse. Jos ruiskussa näkyy verta, ota neula pois ihosta ja laita sen tilalle injektioruiskuun puhdas samankokoinen neula. Voit edelleen käyttää ruiskussa olevaa lääkettä. Pistä neula ihoon toiseen kohtaan puhdistetulla alueella.

4.5 Pistä lääke ihon alle hitaasti painamalla mäntää tasaisesti, kunnes koko annos on annettu ja ruisku on tyhjä.

4.6 Vedä neula suoraan pois ihosta ja hävitä neula ja ruisku yhdessä terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun jäteastiaan. Pistoskohdasta voi tulla vähän verta. Paina tarvittaessa pistoskohtaa alkoholiin kostutetulla tupolla tai 2 x 2 -kokoisella sideharsolla kunnes verenvuoto on loppunut.

4.7 Laita kaikki neulat ja ruiskut terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun jäteastiaan tai kovaseinäiseen astiaan (esim. kannelliseen pesuainepulloon). Astian pitää olla joka puolelta sellainen, että siihen ei tule neulasta reikää. Jos tarvitset terävien esineiden hävittämiseen tarkoitetun jäteastian, ota yhteys lapsesi lääkäriin.

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Revestive 5 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten teduglutidi**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Revestive on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Revestive-valmistetta
3. Miten Revestive-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Revestive-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Revestive on ja mihin sitä käytetään**

Revestive sisältää vaikuttavana aineena teduglutidia. Se parantaa ravintoaineiden ja nesteiden imeytymistä jäljellä olevasta maha-suolikanavastasi (suolistostasi).

Revestive-valmistetta käytetään lyhytsuolioireyhtymää sairastavien aikuisten, lasten ja nuorten (vähintään yhden vuoden ikäisten) hoitoon. Lyhytsuolioireyhtymä on häiriö, joka aiheutuu siitä, että ravintoaineet ja nesteet eivät imeydy suolistosta. Sen aiheuttaa usein ohutsuolen osan tai koko ohutsuolen poistaminen kirurgisesti.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Revestive-valmistetta**

##### **Älä käytä Revestive-valmistetta**

- jos olet allerginen teduglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai tetrasykliinin jäämille
- jos sinulla on tai sinulla epäillään olevan syöpä
- jos sinulla on ollut syöpä maha-suolikanavassa, mukaan lukien maksan, sappirakon, sappiteiden ja haiman syöpä, viimeksi kuluneiden viiden vuoden aikana.

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Revestive-valmistetta

- jos sairastat vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa. Lääkäri ottaa tämän huomioon lääkettä määrätessään.
- jos sinulla on tietty sydän- tai verisuonisairaus, kuten kohonnut verenpaine tai sydämen vajaatoiminta. Sen oireita ovat mm. äkillinen painonnousu, nilkkojen turvotus ja/tai hengästyneisyys.
- jos sinulla on muita vaikeita sairauksia, jotka eivät ole hyvässä hoitotasapainossa. Lääkäri ottaa tämän huomioon lääkettä määrätessään.
- jos sairastat munuaisten vajaatoimintaa. Lääkäri määrää sinulle ehkä pienemmän annoksen tätä lääkettä.

Kun Revestive-hoito aloitetaan sekä hoidon aikana lääkäri saattaa säätää saamasi laskimonsisäisen nesteen tai ravinnon määrää.

### Lääkärintarkastukset ennen Revestive-hoitoa ja hoidon aikana

Ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön, lääkäri tekee sinulle paksusuolen tähytystutkimuksen (toimenpide, jolla pystytään näkemään paksusuolen ja peräsuolen sisälle) selvittääkseen, onko sinulla polyyppeja (pieniä poikkeavia limakalvopullistumia) ja poistaakseen ne. On suositeltavaa, että lääkäri tekee tämän tutkimuksen kerran vuodessa ensimmäisen kahden vuoden aikana hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen vähintään viiden vuoden välein. Jos sinulta löydetään polyyppejä joko ennen Revestive-hoidon aloittamista tai hoidon aikana, lääkärisi päättää, kannattaako sinun jatkaa tämän lääkkeen käyttöä. Revestive-valmistetta ei pidä käyttää, jos tähytystutkimuksessa havaitaan syöpä.

Lääkäri seuraa huolellisesti ohutsuolen toimintaa sekä tarkkailee merkkejä ja oireita, jotka viittaavat sappirakkoon, sapenjohtimiin ja haimaan liittyviin ongelmiin.

### **Lapset ja nuoret**

#### Terveystarkastukset ennen Revestive-hoitoa ja sen aikana

Jos olet vähintään 12 vuoden ikäinen, sinulle pitää ennen tämän lääkehoidon aloittamista olla tehty äskettäin (vuoden sisällä) kolonoskopia (toimenpide, jossa katsotaan paksusuolesi ja peräsuolesi sisään), jossa on tarkistettu, onko sinulla polyyppeja (pieniä poikkeavia limakalvopullistumia) ja jossa mahdolliset polyypit on poistettu. Tämä toimenpide tehdään myös, jos olet alle 12 vuoden ikäinen ja sinulla on selittämätöntä verta ulosteissasi. Jos polyyppeja löydetään ennen Revestive-hoitoa, lääkäri päättää, pitääkö sinun käyttää tätä lääkettä. Revestive-valmistetta ei pidä käyttää, jos kolonoskopiassa havaitaan syöpä. Lääkäri jatkaa kolonoskopioiden tekemistä niin kauan kuin jatkat Revestive-hoitoa.

#### Alle 1 vuoden ikäiset lapset

Tätä valmistetta ei pidä käyttää alle yhden vuoden ikäisille lapsille, sillä Revestive-valmisteen käyttöä tälle ryhmälle ei ole tutkittu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Revestive**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Revestive saattaa vaikuttaa siihen, miten muut lääkkeet imeytyvät suolistosta eli siihen, kuinka hyvin ne tehoavat. Lääkäri saattaa joutua muuttamaan muiden lääkkeiden annostusta.

### **Raskaus ja imetys**

Revestive-valmisteen käyttöä ei suositella, jos olet raskaana tai imetät.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasti raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta. Jos niin käy, älä aja autoa tai käytä koneita ennen kuin sinulla on parempi olo.

### **Tärkeää tietoa Revestive-valmisteen sisältämistä aineista**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Jos olet allerginen tetrasykliinille, hoidossa pitää noudattaa varovaisuutta (ks. kohta **Älä käytä Revestive-valmistetta**).

## **3. Miten Revestive-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

### Annos

Suosittelun vuorokausiannos on 0,05 mg painokiloa kohden. Annos otetaan millilitroina (ml) liuosta.

Lääkärisi päättää sinulle sopivan annoksen painosi perusteella ja kertoo, minkä verran lääkettä sinun pitää pistää itseesi. Jos olet epävarma, kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

### Käyttö lapsille ja nuorille

Revestive-valmistetta voidaan käyttää lapsille ja nuorille (vähintään yhden vuoden ikäisille). Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

### Miten Revestive-valmistetta käytetään

Revestive-liuosta pistetään ihon alle kerran vuorokaudessa. Voit ottaa pistoksen itse tai sen voi antaa joku muu, esimerkiksi lääkäri, hoitaja tai kotisairaanhoitaja. Jos pistät lääkettä itse tai huoltajasi pistää sitä, lääkäri tai sairaanhoitaja kouluttaa sinut tai huoltajasi ottamaan pistoksen oikein. Tämän pakkausselosteen lopussa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistoksen ottamiseen.

On erittäin suositeltavaa kirjata ylös valmisteen nimi ja eränumero joka kerta, kun saat tai lapsesi saa Revestive-valmistetta, jotta käytetyistä eristä jää tallenne.

### **Jos käytät enemmän Revestive-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos pistät itseesi enemmän Revestive-valmistetta kuin lääkäri on määrännyt, ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

### **Jos unohdat käyttää Revestive-valmistetta**

Jos unohdat pistää lääkettä (tai et voi ottaa pistosta tavanomaiseen aikaan), ota annos mahdollisimman pian samana päivänä. Ota aina korkeintaan yksi pistos päivässä. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Revestive-valmisteen käytön**

Jatka tämän lääkkeen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa, sillä käytön äkillinen lopettaminen voi muuttaa nestetasapainoasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.



#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee joitakin seuraavista haittavaikutuksista:**

**Yleiset** (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla on väsymystä, hengästyneisyyttä tai nilkkojen tai säärien turvotusta.
- Haimatulehdus. Ota yhteys lääkäriin tai ensiapupoliklinikkaan, jos sinulla on vaikeaa vatsakipua ja kuumetta.
- Suolitukos. Ota yhteys lääkäriin tai ensiapupoliklinikkaan, jos sinulla on vaikeaa vatsakipua, oksentelua ja ummetusta.
- Sappinesteen erityksen väheneminen sappirakosta ja/tai sappirakon tulehdus. Ota yhteys lääkärin tai ensiapupoliklinikkaan, jos sinulla on ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta, kutinaa, virtsan tummumista ja ulosteiden värin vaalenemista tai kipua ylävatsan oikealla puolella tai vatsan keskellä.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä sadasta):

- Pyörtyminen. Jos syke ja hengitys ovat normaalit ja heräät nopeasti, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Muissa tapauksissa hakeudu hoitoon mahdollisimman pian.

#### **Muita haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Hengitystietulehdus (poskionteloiden, kurkun, ilmasteiden tai keuhkojen tulehdukset)
- Päänsärky
- Vatsakipu, vatsan turvotus, pahoinvointi, avanteen turvotus, oksentelu
- Pistoskohdan punoitus, kipu tai turvotus

**Yleiset** (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Influenssa tai influenssan kaltaiset oireet
- Ruokahalun väheneminen
- Käsien ja/tai jalkaterien turvotus
- Univaikeudet, ahdistuneisuus
- Yskä, hengästyneisyys
- Paksusuolen polyypit (pienet poikkeavat limakalvopullistumat)
- Ilmavaivat
- Haimatiehyn ahtauma tai tukos, mikä voi aiheuttaa haimatulehduksen
- Sappirakkotulehdus

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä sadasta):

- Ohutsuolen polyypit (pienet poikkeavat limakalvopullistumat)

**Tuntemattomat** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Allerginen reaktio (yliherkkyys)
- Nesteen kerääntyminen elimistöön
- Polyypit (pienet poikkeavat limakalvopullistumat) vatsalaukussa.

#### **Käyttö lapsille ja nuorille**

Lasten ja nuorten haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen samanlaisia kuin aikuisten haittavaikutukset.

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin useammin lapsilla ja nuorilla kliinisessä tutkimuksessa:

väsymys (hyvin yleinen), kivulias ulostaminen (hyvin yleinen) ja huimaus tai heikotus (yleinen).

Alle yhden vuoden ikäisiä lapsia koskevia tutkimustietoja ei ole.

### **Haettavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Revestive-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, injektiopullossa ja esitäytetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen liuos pitää käyttää välittömästi. Sen on kuitenkin osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fyysisesti stabiilina kolme tuntia 25 °C:ssa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että liuos on sameaa tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa. Hävitä kaikki neulat ja ruiskut teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Revestive sisältää**

- Vaikuttava aine on teduglutidi–Yksi injektiopullollinen kuiva-ainetta sisältää 5 mg teduglutidia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 5 mg teduglutidia 0,5 ml:ssa liuosta (vastaa pitoisuutta 10 mg/ml).
- Muut aineet ovat L-histidiini, mannitoli, natriumfosfaattimonohydraatti ja dinatriumfosfaattiheptahydraatti, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).
- Liuotin sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Revestive on kuiva-aine ja liuotin liuosta varten (5 mg teduglutidia injektiopullossa, 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa).

Kuiva-aine on valkoista ja liuotin kirkasta ja väritöntä.

Revestiven pakkauskoko on 1 injektiopullo kuiva-ainetta ja 1 esitäytetty ruisku tai 28 injektiopulloa kuiva-ainetta ja 28 esitäytettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**  
Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
5 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanti

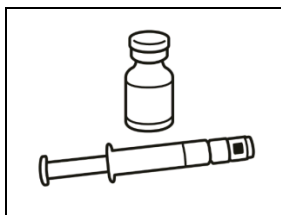
**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

## Ohjeet Revestive-valmisteen valmisteluun käyttöä varten ja pistämiseen

### Tärkeää tietoa:

- Lue pakkausseloste ennen Revestive-valmisteen käyttöä.
- Revestive otetaan ihonalaisena pistoksena.
- Älä pistä Revestive-valmistetta laskimoon (verisuoneen) tai lihakseen.
- Pidä Revestive-valmiste poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Älä käytä Revestive-valmistetta kotelossa, injektiopullossa ja esitäytetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25 °C.
- Ei saa jäätyä.
- Käyttökuntoon saattamisen jälkeen mikrobiologisesta näkökulmasta katsoen liuos pitää käyttää välittömästi. Tuotteen on kuitenkin osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fyysisesti stabiilina kolme tuntia 25 °C:ssa.
- Älä käytä Revestive-valmistetta, jos huomaat, että liuos on sameaa tai sisältää hiukkasia.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.
- Hävitä kaikki neulat ja ruiskut terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun jäteastiaan.



### Pakkaus sisältää:

- 1 injektiopullo tai 28 injektiopulloa, joissa on 5 mg teduglutidia kuiva-aineena
- 1 esitäytetty liuotinruisku tai 28 esitäytettyä liuotinruiskua

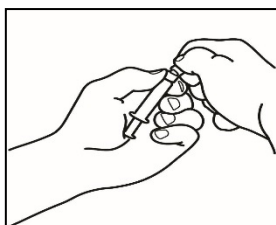
### Muut tarvittavat välineet, jotka eivät sisälly pakkaukseen:

- Valmisteluun tarvittavat neulat (koko 22G, pituus 1½ tuumaa (0,7 x 40 mm))
- 0,5 tai 1 ml:n injektioruiskut (joissa on asteikko 0,02 ml:n välein tai tiheämmin). **Lapsille saatetaan käyttää 0,5 ml:n (tai pienempää) injektioruiskua**
- Ohuet injektioneulat ihonalaisen pistoksen ottamista varten (esim. koko 26G, pituus 5/8 tuumaa (0,45 x 16 mm) tai tarvittaessa pienemmät neulat lapsille)
- Alkoholipyyhkeitä
- Alkoholiin kostutettuja taitoksia
- Käytettyjen ruiskujen ja neulojen turvalliseen hävittämiseen sopiva jäteastia

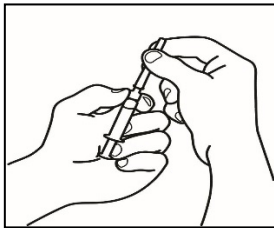
**HUOM:** Varmista ennen aloittamista, että käytettävissäsi on puhdas työtaso. Varmista, että olet pessyt kätesi, ennen kuin jatkat eteenpäin.

## 1. Kokoa esitäytetty ruisku

Kun kaikki tarvikkeet ovat esillä, kokoa esitäytetty ruisku. Tämä tapahtuu seuraavasti:



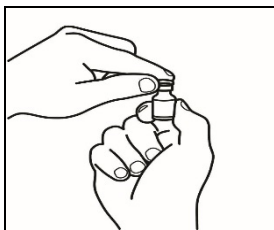
1.1 Ota esitäytetty liuotinruisku ja irrota esitäytetyn ruiskun valkoinen, muovinen yläosa, jotta voit kiinnittää ruiskuun neulan.



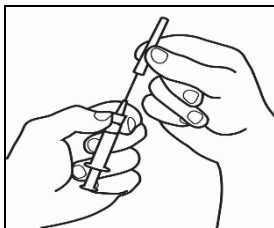
1.2 Kiinnitä neula (22G, 1½ tuumaa (0,7 x 40 mm)) esitäytettyyn ruiskuun myötäpäivään kiertämällä.

## 2. Liuota kuiva-aine

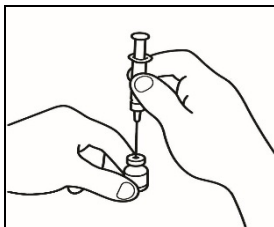
Nyt voit liuottaa kuiva-aineen liuottimeen.



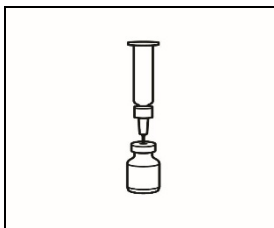
2.1 Irrota kuiva-ainepullostä vihreä suojuä, pyyhi injektiopullon suu alkoholilapulla ja anna kuivua. Älä koske injektiopullon suuhun.



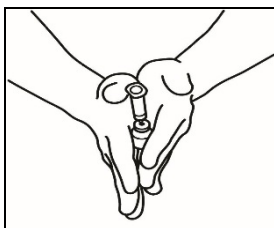
2.2 Poista suojuä esitäytettyyn liuotinruiskuun kiinnittämästäsi neulasta. Älä koske neulan kärkeen.



2.3 Ota kuiva-ainepullo käteesi ja työnnä esitäytettyyn liuotinruiskuun kiinnittämäsi neula kumitulpan keskeltä injektiopullon sisään. Lisää ruiskussa oleva liuotin injektiopulloon painamalla liuotinruiskun mäntä varovasti kokonaan alas.

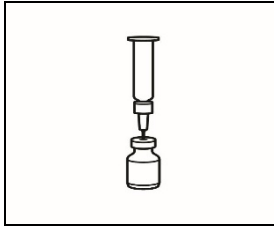


2.4 Jätä neula ja tyhjä ruisku injektiopulloon. Anna injektiopullon olla paikallaan noin 30 sekunnin ajan.



2.5 Pyöritä injektiopulloa varovasti kämmeniesi välissä noin 15 sekunnin ajan. Käännä pullo sen jälkeen kerran varovasti ylösalaisin siten, että neula ja tyhjä ruisku ovat edelleen injektiopullossa.

**HUOM:** Älä ravista injektiopulloa. Jos ravistat pulloa, siihen saattaa muodostua vaahtoa, mikä hankaloittaa liuoksen pois saamista pullostä.



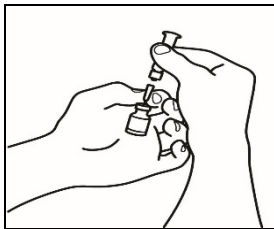
2.6 Anna injektiopullon seistä noin kahden minuutin ajan.

2.7 Tarkasta, onko injektiopullossa liukenematonta kuiva-ainetta. Jos havaitset kuiva-ainetta, toista vaiheet 2.5 ja 2.6. Älä ravista injektiopulloa. Jos pullossa on edelleen liukenematonta kuiva-ainetta, hävitä injektiopullo, ota uusi injektiopullo ja aloita valmistelu uudelleen alusta.

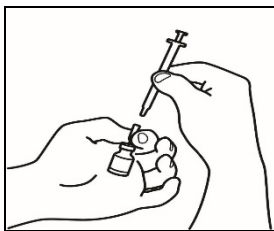
**HUOM:** Valmiin liuoksen pitää olla kirkasta. Jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia, älä pistä sitä itseesi.

**HUOM:** Käyttöä varten valmistettu liuos pitää käyttää välittömästi. Liuosta voi säilyttää alle 25 °C:ssa korkeintaan kolme tuntia.

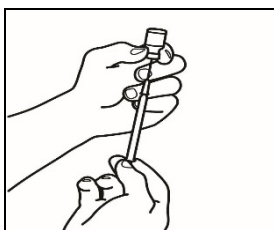
### 3. Valmistele injektioruisku



3.1 Irrota valmisteluun tarvittava ruisku neulasta, joka on edelleen injektiopullossa, ja hävitä ruisku.

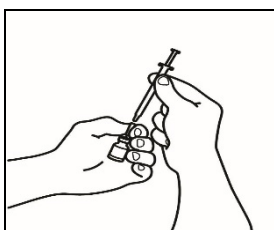


3.2 Ota injektioruisku ja kiinnitä se neulaan, joka on edelleen injektiopullossa.

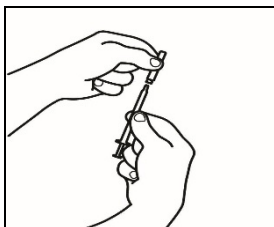


3.3 Käännä injektiopullo ylösalaisin, liu'uta neulan kärki tulpan lähelle ja ime kaikki lääke pullosta ruiskuun vetämällä mäntää varovasti taaksepäin.

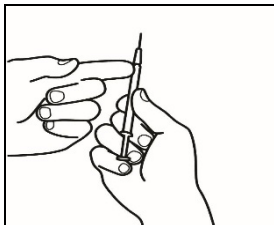
**HUOM:** Jos lääkärisi on sanonut, että tarvitset kaksi injektiopullollista lääkettä, valmistele toinen esitäytetty liuotinruisku ja kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo käyttöä varten vaiheiden 1 ja 2 mukaisesti. Vedä toisen injektiopullon liuos samaan injektioruiskuun toistamalla vaihe 3.



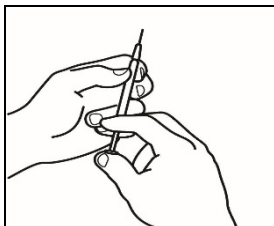
3.4 Irrota injektioruisku neulasta ja jätä valmisteluun tarkoitettu neula injektiopulloon. Hävitä injektiopullo ja valmisteluun tarkoitettu neula yhdessä terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun jäteastiaan.



3.5 Ota injektioneula, mutta älä poista muovista neulansuojusta. Kiinnitä neula injektioruiskuun, jossa on lääke.

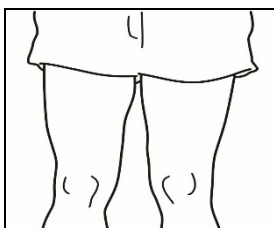
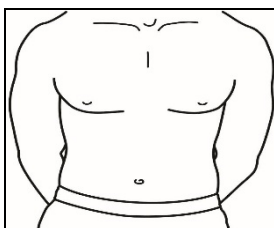


3.6 Tarkista, näkyykö liuoksessa ilmakuplia. Jos ruiskussa näkyy kuplia, naputa ruiskua varovasti, kunnes kuplat nousevat pintaan. Paina sen jälkeen mäntää varovasti, jotta ilma tulee ulos.



3.7 Lääkärisi on laskenut, montako millilitraa on sinulle sopiva annos. Poista ruiskusta ylimääräinen liuos siten, että neulansuojus on edelleen paikoillaan, kunnes jäljellä on sinulle määrätty annos.

#### 4. Pistä liuos

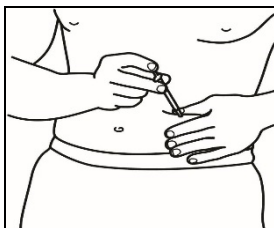


4.1 Valitse vatsan alueelta (tai reidestä, jos vatsan kudoksissa on kipua tai kovettumia) kohta, johon sinun on helppo pistää lääke (ks. kuvaa).

**HUOM:** Älä pistä lääkettä samalle alueelle joka päivä – käytä eri kohtia (vatsan yläosa, alaosa, vasen tai oikea puoli), jotta pistoksen ottaminen ei tuntuisi epämiellyttävältä. Vältä ihoalueita, joissa on tulehdusta, turvotusta, arpeutumaa tai luomia, syntymämerkkejä tai muita poikkeamia).



4.2 Puhdista valitsemasi pistoskohdan iho alkoholiin kostutetulla tupolla pyöriävin liikkein ja pistoskohdasta ulospäin. Anna kohdan kuivua.



4.3 Poista käyttöä varten valmistellusta injektioruiskusta muovinen neulansuojus. Ota toisella kädellä varovasti kiinni puhdistetusta ihosta. Pidä toisessa kädessä ruiskua samalla tavalla kuin pitäisit kynää. Taivuta rannetta taakse ja pistä neula ihon alle nopeasti 45 asteen kulmassa.

4.4 Vedä mäntää vähän taakse. Jos ruiskussa näkyy verta, ota neula pois ihosta ja laita sen tilalle injektioruiskuun puhdas samankokoinen neula. Voit edelleen käyttää ruiskussa olevaa lääkettä. Pistä neula ihoon toiseen kohtaan puhdistetulla alueella.

4.5 Pistä lääke ihon alle hitaasti painamalla mäntää tasaisesti, kunnes koko annos on annettu ja ruisku on tyhjä.

4.6 Vedä neula suoraan pois ihosta ja hävitä neula ja ruisku yhdessä terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun jäteastiaan. Pistoskohdasta voi tulla vähän verta. Paina tarvittaessa pistoskohtaa alkoholiin kostutetulla tupolla tai 2 x 2 -kokoisella sideharsolla kunnes verenvuoto on loppunut.

4.7 Laita kaikki neulat ja ruiskut terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun jäteastiaan tai kovaseinäiseen astiaan (esim. kannelliseen pesuainepulloon). Astian pitää olla joka puolelta sellainen, että siihen ei tule neulasta reikää. Jos tarvitset terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettua jäteastian, ota yhteys lääkäriin.