

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revestive 1,25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 1,25 mg teduglutide*.

Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 1,25 mg teduglutide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 2,5 mg/ml.

*Een *glucagon-like-peptide-2* (GLP-2-)analoog geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Revestive is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in de gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 maanden en ouder met kortedarmsyndroom (SBS). Na chirurgie dienen patiënten stabiel te zijn na een periode van intestinale aanpassing.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient gestart te worden onder het toezicht van een medische beroepsbeoefenaar met ervaring in de behandeling van SBS.

De behandeling dient niet gestart te worden totdat het redelijk is aan te nemen dat de patiënt stabiel is na een periode van intestinale aanpassing. Vóór de start van de behandeling dient een optimalisatie en stabilisatie te gebeuren van de intraveneuze vocht- en voedingsondersteuning.

Bij een klinische beoordeling door de arts dienen de doelstellingen van de behandeling op individueel niveau en de voorkeuren van de patiënt in overweging te worden genomen. De behandeling moet stopgezet worden wanneer geen algemene verbetering van de toestand van de patiënt bereikt wordt. De werkzaamheid en veiligheid dienen bij alle patiënten op continue basis nauwlettend gevolgd te worden volgens de klinische behandelingsrichtlijnen.

Dosering

Pediatrische patiënten (≥ 4 maanden)

De behandeling moet worden ingesteld onder toezicht van een medische beroepsbeoefenaar die ervaren is in de behandeling van pediatriese SBS.

De aanbevolen dosis Revestive bij kinderen en adolescenten (in de gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 maanden tot 17 jaar) is 0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags. Het injectievolume per lichaamsgewicht wanneer de injectieflacon met een sterkte van 1,25 mg wordt gebruikt, wordt weergegeven in Tabel 1 hieronder. Voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van > 20 kg moet de injectieflacon met een sterkte van 5 mg worden gebruikt.

Als een dosis wordt vergeten, dan dient deze dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag geïnjecteerd te worden. Er wordt een behandelingsperiode van 6 maanden aanbevolen, waarna het behandelingseffect moet worden geëvalueerd. Bij kinderen onder de 2 jaar, dient de behandeling na 12 weken te worden geëvalueerd.

Tabel 1

Lichaamsgewicht	Sterkte van 1,25 mg Te injecteren volume
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	Gebruik de injectieflacon met een sterkte van 5 mg*

*Voor pediatrische patiënten die meer dan 20 kg wegen, moet de injectieflacon met een sterkte van 5 mg worden gebruikt. Raadpleeg voor informatie over de dosering de Samenvatting van de productkenmerken van Revestive 5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Volwassenen

De aanbevolen dosis Revestive voor volwassenen is 0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per dag. Voor volwassen patiënten moet de injectieflacon met een sterkte van 5 mg worden gebruikt. Raadpleeg voor informatie over de dosering de Samenvatting van de productkenmerken van Revestive 5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Bij pediatrische patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring minder dan 50 ml/min), en terminale nierziekte, dient de dagelijkse dosis gereduceerd te worden met 50% (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten met lichte en matige leverfunctiestoornissen, gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij volwassen personen met Child-Pugh graad B. Revestive werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten (< 4 maanden)

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan de gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 maanden.

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing dient eenmaal per dag toegediend te worden via subcutane injectie. Hierbij dient de plaats van toediening afgewisseld te worden tussen 1 van de 4 kwadranten van het abdomen. Als een injectie in het abdomen belemmerd wordt door pijn, littekens of verhard weefsel kan ook de dij worden gebruikt. Revestive dient niet intraveneus of intramusculair toegediend te worden.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of restsporen van tetracycline.

Actieve of vermoede kwaadaardige aandoeningen.

Patiënten met een voorgeschiedenis, gedurende de voorgaande 5 jaar, van kwaadaardige aandoeningen in het maag-darmstelsel, waaronder het hepatobiliaire systeem en de pancreas.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt sterk aanbevolen om, telkens wanneer Revestive bij een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te noteren zodat een verband wordt bijgehouden tussen de patiënt en de partij van het product.

Volwassenen

Colorectale poliepen

Een colonoscopie met verwijdering van poliepen dient uitgevoerd te worden bij de start van een behandeling met Revestive. Tijdens de eerste 2 jaar van behandeling met Revestive worden eenmaal per jaar colonoscopieën (of andere beeldvorming) ter opvolging aanbevolen. Volgende colonoscopieën worden aangeraden met een minimuminterval van 5 jaar. Er dient een individuele beoordeling uitgevoerd te worden van de noodzaak voor een hogere controlefrequentie gebaseerd op de kenmerken van de patiënt (bv. leeftijd, onderliggende ziekte). Zie ook rubriek 5.1. Als een poliep wordt gevonden, wordt het aanbevolen zich te houden aan de huidige richtlijnen omtrent de opvolging van poliepen. In geval van een kwaadaardige aandoening, moet de behandeling met Revestive gestopt worden (zie rubriek 4.3).

Neoplasieën van het maag-darmstelsel, inclusief het hepatobiliaire kanaal

In een carcinogeniciteitsonderzoek uitgevoerd op ratten werden goedaardige tumoren gevonden in de dunne darm en de extrahepatische galwegen. Deze waarnemingen werden niet bevestigd in klinische onderzoeken die langer dan één jaar duurden. Als een neoplasie gevonden wordt, dient deze verwijderd te worden. In geval van een kwaadaardige aandoening, moet de behandeling met Revestive gestopt worden (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Galblaas en galwegen

In klinische onderzoeken werden gevallen van cholecystitis, cholangitis en cholelithiasis gerapporteerd. In geval van symptomen gerelateerd aan de galblaas of de galwegen dient de noodzaak van een voortgezette behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Pancreasaandoeningen

Bijwerkingen gerelateerd aan de pancreas, zoals chronische en acute pancreatitis, stenose van de pancreaswegen, pancreasinfectie en verhoogde bloedwaarden van amylase en lipase, werden gerapporteerd in klinische onderzoeken. In geval van bijwerkingen gerelateerd aan de pancreas dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Monitoring van de dunne darm, galblaas en galwegen, en pancreas

Patiënten met SBS dienen nauwgezet gevolgd te worden volgens de klinische behandelingsrichtlijnen. Dit omvat gewoonlijk het controleren van de werking van de dunne darm, galblaas en galwegen, en pancreas, op klachten en symptomen en, indien aangewezen, bijkomende laboratoriumonderzoeken en geschikte beeldvormingstechnieken.

Intestinale obstructie

In klinische onderzoeken werden gevallen van intestinale obstructie gerapporteerd. In geval van terugkerende intestinale obstructies dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Overvulling met vocht en elektrolytenevenwicht

Om een overvulling met vocht of dehydratatie te voorkomen, dient de parenterale ondersteuning bij patiënten die Revestive nemen zorgvuldig aangepast te worden. Het elektrolytenevenwicht en de vochtstatus moeten zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de behandeling, vooral tijdens de initiële therapeutische respons en de stopzetting van de behandeling met Revestive.

Overvulling met vocht:

In klinische onderzoeken is overvulling met vocht waargenomen. Bijwerkingen van overvulling met vocht kwamen het vaakst voor tijdens de eerste 4 weken van de therapie en namen geleidelijk aan af.

Door een toename van de vochtabsorptie dienen patiënten met cardiovasculaire ziekten, zoals hartinsufficiëntie en hypertensie, gecontroleerd te worden op overvulling met vocht, met name in het begin van de behandeling. Patiënten dienen geadviseerd te worden contact op te nemen met hun arts in geval van plotse gewichtstoename, een opgezwollen gezicht, opgezwollen enkels en/of dyspneu. In het algemeen kan overvulling met vocht worden voorkomen door geschikte en tijdige beoordeling van de behoefte aan parenterale voeding. Deze beoordeling dient frequenter uitgevoerd te worden gedurende de eerste maanden van de behandeling.

In klinische onderzoeken is congestief hartfalen waargenomen. In geval van een significante verslechtering van de cardiovasculaire aandoening dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Dehydratatie:

Patiënten met SBS zijn vatbaar voor dehydratatie die kan leiden tot acuut nierfalen.

Bij patiënten die Revestive toegediend krijgen, moet de parenterale ondersteuning voorzichtig worden verlaagd en mag deze niet abrupt worden stopgezet. Nadat de parenterale ondersteuning is verlaagd, moet de vochtstatus van de patiënt worden gecontroleerd en moeten, indien nodig, overeenkomstige aanpassingen worden uitgevoerd.

Gelijktijdige geneesmiddelen

Patiënten die gelijktijdig orale geneesmiddelen krijgen die titratie vereisen of met een nauwe therapeutische index dienen nauwlettend gevolgd te worden wegens het potentiële risico op verhoogde absorptie (zie rubriek 4.5).

Speciale klinische aandoeningen

Revestive werd niet bestudeerd bij patiënten met gelijktijdig aanwezige ernstige, klinisch onstabiele aandoeningen (bv. cardiovasculair, respiratoir, renaal, infectieus, endocrien, hepatisch of CZS) of bij patiënten die de voorgaande 5 jaar kwaadaardige aandoeningen hadden (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Revestive.

Leverfunctiestoornissen

Revestive is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. De gegevens van het gebruik bij personen met een matige leverfunctiestoornis duiden niet op de noodzaak van beperking van het gebruik.

Stopzetten van de behandeling

Het stopzetten van de behandeling met Revestive dient voorzichtig te gebeuren wegens het risico op dehydratatie.

Pediatrische patiënten

Zie ook algemene voorzorgen voor volwassenen in deze rubriek.

Colorectale poliepen/neoplasie

Voordat de behandeling met Revestive wordt ingesteld, moet voor elk kind en elke adolescent een test op fecaal occult bloed worden gedaan. Colonoscopie/sigmoïdoscopie is vereist als er tekenen zijn van onverklaard bloed in de ontlasting. Vervolgens moet jaarlijks worden getest op fecaal occult bloed bij kinderen en adolescenten terwijl zij Revestive krijgen.

Bij elk kind en elke adolescent wordt een colonoscopie/sigmoïdoscopie aanbevolen na één jaar behandeling, vervolgens om de 5 jaar terwijl zij continu worden behandeld met Revestive en als zij nieuwe of onverklaarde gastro-intestinale bloedingen hebben.

Hulpstoffen

Revestive bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Revestive aan personen met bekende overgevoeligheid voor tetracycline (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Een in-vitro-onderzoek geeft aan dat teduglutide geneesmiddelmetaboliserende cytochroom-P450-enzymen niet remt. Gebaseerd op het farmacodynamische effect van teduglutide is er sprake van een mogelijk verhoogde absorptie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Revestive bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Revestive te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of teduglutide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten was de gemiddelde teduglutideconcentratie in de melk minder dan 3% van de plasmaconcentratie bij de moeder na een enkele subcutane injectie van 25 mg/kg. Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Revestive te vermijden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van teduglutide op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens uit dieronderzoek duiden niet op verminderde vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Revestive heeft geringe invloed op de rijvaardigheid, op de fietsvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gevallen van syncope werden echter gerapporteerd in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Zulke voorvallen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid, op de fietsvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 2 placebogecontroleerde klinische onderzoeken met teduglutide, bij 109 volwassen patiënten met SBS die met doses van 0,05 mg/kg/dag en 0,10 mg/kg/dag gedurende 24 weken werden behandeld, werden bijwerkingen gezien. Ongeveer 52% van de patiënten behandeld met teduglutide heeft bijwerkingen ervaren (*versus* 36% van de patiënten die placebo ontvingen). De meest frequent voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd, waren abdominale pijn en opgeblazen gevoel (45%), luchtweginfecties (28%) (waaronder nasofaryngitis, griep, infectie van de bovenste luchtwegen en infectie van de onderste luchtwegen), misselijkheid (26%), reacties op de plaats van injectie (26%), hoofdpijn (16%) en braken (14%). Ongeveer 38% van de behandelde patiënten met een stoma had gastro-intestinale stomacomplicaties. De meerderheid van deze reacties was licht tot matig.

Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aangetroffen bij patiënten die in een *open-label* langetermijnvervolgonderzoek gedurende 30 maanden aan 0,05 mg/kg/dag teduglutide zijn blootgesteld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder vermeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Alle bijwerkingen die tijdens de ervaring na het in de handel brengen zijn vastgesteld, zijn *schuin gedrukt*.

Frequentie	Ze ^e r vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Systeem/ orgaanklasse				
Infecties en parasitaire aandoeningen	Luchtweginfectie*	<i>Griepachtige ziekte</i>		
Immuunsysteem- aandoeningen				<i>Overgevoeligheid</i>
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Verminderde eetlust Overvulling		
Psychische stoornissen		Angst Insomnia		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn			
Hartaandoeningen		Congestief hartfalen		
Bloedvataandoeningen			Syncope	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Hoesten Dyspneu		
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Abdominale distensie Abdominale pijn Nausea Braken	Colorectale poliep Dikkedarmstenose Flatulentie Intestinale obstructie Ductus pancreaticus stenose Pancreatitis [†] Dunnedarmstenose	Dunnedarmpoliep	<i>Maagpoliep</i>

Lever- en galaandoeningen		Cholecystitis Cholecystitis acuut		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie [‡]	Oedeem perifeer		<i>Vochtreëntie</i>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Complicatie ten gevolge van gastro-intestinaal stoma			
<p>*Omvat de volgende voorkeurstermen: nasofaryngitis, griep, infectie van de bovenste luchtwegen en infectie van de onderste luchtwegen.</p> <p>†Omvat de volgende voorkeurstermen: pancreatitis, <i>pancreatitis acuut</i> en pancreatitis chronisch.</p> <p>‡Omvat de volgende voorkeurstermen: injectieplaatshematoom, injectieplaatserythem, injectieplaatspijn, zwelling van injectieplaats en injectieplaatshemorragie.</p>				

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Toediening van Revestive kan mogelijk de aanzet geven tot de ontwikkeling van antistoffen, wat consistent is met de potentieel immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die peptiden bevatten. Op basis van geïntegreerde gegevens van twee onderzoeken bij volwassenen met SBS (een 6 maanden durend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, gevolgd door een 24 maanden durend, *open-label* onderzoek) bedroeg de ontwikkeling van antistoffen tegen teduglutide bij personen bij wie eenmaal daags 0,05 mg/kg teduglutide subcutaan werd toegediend 3% (2/60) in maand 3, 17% (13/77) in maand 6, 24% (16/67) in maand 12, 33% (11/33) in maand 24 en 48% (14/29) in maand 30. In fase 3-onderzoeken bij patiënten met SBS die gedurende ≥ 2 jaar teduglutide kregen, ontwikkelde 28% van de patiënten antistoffen tegen *E. coli*-eiwit (gasheercelproteïne achtergebleven na de vervaardiging). Deze vorming van antistoffen werd niet geassocieerd met klinisch relevante veiligheidsbevindingen, verminderde werkzaamheid of gewijzigde farmacokinetiek van Revestive.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats traden op bij 26% van de SBS-patiënten behandeld met teduglutide, ten opzichte van 5% van de patiënten in de placebogroep. De reacties omvatten hematoom, erythem, pijn, zwelling en hemorragie op de injectieplaats (zie ook rubriek 5.3). De meerderheid van de reacties was matig ernstig en geen enkel geval leidde tot stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel.

C-reactief proteïne

Matige toenames (ongeveer 25 mg/l) van C-reactief proteïne werden gezien in de eerste zeven dagen van de behandeling met teduglutide. Bij verdere dagelijkse injecties namen deze continu af. Na 24 weken behandeling met teduglutide vertoonden de patiënten een kleine algemene toename in C-reactief proteïne van gemiddeld ongeveer 1,5 mg/l. Deze veranderingen gingen niet gepaard met enige andere wijzigingen in laboratoriumparameters noch met gerapporteerde klinische symptomen. Er waren geen klinisch relevante gemiddelde toenames van C-reactief proteïne vanaf baseline na een langetermijnbehandeling van 30 maanden met teduglutide.

Pediatrie patiënten

In twee afgeronde klinische onderzoeken werden 87 pediatrie proefpersonen (in de leeftijd van 1 tot 17 jaar) opgenomen en gedurende een periode van maximaal 6 maanden blootgesteld aan teduglutide. Geen enkele proefpersoon verliet de onderzoeken als gevolg van een bijwerking. Het veiligheidsprofiel van teduglutide (inclusief type en frequentie van bijwerkingen, en immunogeniciteit) voor kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 – 17 jaar) was over het algemeen vergelijkbaar met dat voor volwassenen.

In drie afgeronde klinische onderzoeken bij pediatrie proefpersonen (gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 tot < 12 maanden) stemde het gerapporteerde veiligheidsprofiel in deze onderzoeken overeen

met het veiligheidsprofiel vastgesteld in de eerdere pediatrie onderzoeken en werden er geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen.

Voor pediatrie patiënten zijn er beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn. Voor kinderen jonger dan 4 maanden zijn er geen gegevens beschikbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De maximale dosis teduglutide bestudeerd tijdens de klinische ontwikkeling was 86 mg/dag gedurende 8 dagen. Er werden geen onverwachte systemische bijwerkingen gezien (zie rubriek 4.8).

In het geval van een overdosis dient de patiënt zorgvuldig te worden gevolgd door de medische beroepsbeoefenaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, diverse spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, ATC-code: A16AX08

Werkingsmechanisme

Het natuurlijk voorkomend humaan *glucagon-like-peptide-2* (GLP-2) is een peptide dat uitgescheiden wordt door de L-cellen van de darm waarvan bekend is dat het de intestinale en portale bloeddoorstroming verhoogt, de maagzuursecretie remt en de maag-darmpmotiliteit vermindert. Teduglutide is een analoog van GLP-2. In verschillende niet-klinische onderzoeken werd aangetoond dat teduglutide de mucosale integriteit behoudt door herstel en normale groei van de darm te bevorderen door een toename van de villushoogte en de cryptediepte.

Farmacodynamische effecten

Vergelijkbaar met GLP-2 bestaat teduglutide uit 33 aminozuren met een aminozuursubstitutie van alanine door glycine op de tweede positie van de N-terminus. Het vervangen van dit ene aminozuur ten opzichte van het natuurlijk voorkomende GLP-2 resulteert in resistentie tegen in-vivodegradatie door het dipeptidylpeptidase-IV-(DPP-IV)-enzym. Dit resulteert in een verlengde halfwaardetijd. Teduglutide verhoogt de villushoogte en de cryptediepte van het intestinale epitheel.

Gebaseerd op de bevindingen afgeleid uit preklinische onderzoeken (zie rubrieken 4.4 en 5.3) en het voorgestelde werkingsmechanisme met de trofische effecten op de intestinale mucosa, lijkt er een risico te zijn op bevordering van neoplasie van de dunne darm en/of het colon. De uitgevoerde klinische onderzoeken konden een dergelijk toegenomen risico niet uitsluiten noch bevestigen. Er was sprake van verscheidene gevallen van goedaardige colorectale poliepen gedurende de onderzoeken; de frequentie was echter niet hoger dan bij patiënten behandeld met placebo. Naast de noodzaak om een colonoscopie met verwijdering van poliepen uit te voeren bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.4), dient iedere patiënt geëvalueerd te worden op de noodzaak tot een versterkt controleschema, gebaseerd op de patiëntkenmerken (bv. leeftijd en onderliggende ziekte, eerder voorkomen van poliepen, enz.).

Klinische werkzaamheid

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot jonger dan 12 maanden

De weergegeven werkzaamheidsgegevens zijn afkomstig van 1 gecontroleerde en 1 niet-gecontroleerde kernstudie van 28 weken en 2 vervolgstudies van niet meer dan 9 cycli (24 weken per cyclus) van behandeling met teduglutide. In deze studies waren zuigelingen opgenomen in de gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 maanden tot < 12 maanden: 10 zuigelingen (2 zuigelingen van 4 tot < 6 maanden oud, 8 van 6 tot < 12 maanden oud) in de gecontroleerde studie (5 in de behandelingsgroep met teduglutide en 5 in de standaardzorggroep), 2 zuigelingen in de niet-gecontroleerde studie (beiden behandeld). Zes van de 10 zuigelingen in de gecontroleerde kernstudie ronden de studie af en gingen verder in de vervolgstudie (5 behandeld en 1 niet-behandeld). Twee zuigelingen in de ongecontroleerde kernstudie ronden de studie af en gingen verder in de tweede vervolgstudie (beiden behandeld). De zuigelingen in deze studies werden behandeld met teduglutide 0,05 mg/kg/dag. Ondanks de beperkte steekproefgrootte in de kern- en vervolgstudies werden klinisch significante kwantitatieve dalingen in de behoefte aan parenterale ondersteuning waargenomen.

De gecontroleerde kernstudie

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Geen enkele proefpersoon bereikte enterale autonomie, d.w.z. volledige beëindiging van PS gedurende de kern- of vervolgstudies.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van de dagboekgegevens van proefpersonen in de gecontroleerde kernstudie vertoonden 3 (60,0%) van de proefpersonen in de TED-groep en 1 (20,0%) van de proefpersonen in de SOC-groep een minimale reductie van 20% in het volume parenterale voeding (PS-volume) aan het eind van de behandeling (EOT) t.o.v. de uitgangswaarde (van 2 proefpersonen in de SOC-groep ontbraken de gegevens). De gemiddelde verandering in PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dag (-24,8%) in de TED-groep. De gemiddelde verandering in PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dag (-16,8%) in de SOC-groep.

Reductie van calorieën in parenterale voeding

Op basis van de dagboekgegevens van proefpersonen in de gecontroleerde kernstudie was de gemiddelde procentuele verandering in de calorie-inname uit PS bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde $-27,0 \pm 29,47\%$ voor proefpersonen in de TED-groep en $-13,7 \pm 21,87\%$ in de SOC-groep.

Reductie van de infusietijd

In de gecontroleerde kernstudie was de gemiddelde verandering in het dagelijkse PS-gebruik bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde $-3,1 \pm 3,31$ uur/dag (-28,9%) en $-1,9 \pm 2,01$ dagen/week (-28,5%) in de TED-groep. In de SOC-groep was de gemiddelde verandering in het dagelijkse PS-gebruik bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde $-0,3 \pm 0,63$ uur/dag (-1,9%) en werd er geen verandering waargenomen op de dagen per week van de PS-infusietijd.

De ongecontroleerde kernstudie

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Bij geen van de zuigelingen werd de parenterale voeding volledig gestaakt.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Van de 2 geïncludeerde zuigelingen die de studie afronden, werd bij 1 zuigeling een afname van $\geq 20\%$ van het PS-volume waargenomen tijdens de behandeling met teduglutide. De gemiddelde verandering in het PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dag (-26,7%).

Reductie van calorieën in parenterale voeding

De gemiddelde procentuele verandering in de calorie-inname uit PS bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde bedroeg bij zuigelingen $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dag ($-25,7\%$).

Reductie van de infusietijd

Er was geen verandering in het aantal dagelijkse uren PS-gebruik bij de 2 zuigelingen tijdens de studie.

Pediatrische patiënten tussen 1 en 17 jaar

De weergegeven werkzaamheidsgegevens zijn afkomstig van 2 gecontroleerde studies met pediatrische patiënten die tot 24 weken duurde. Bij deze studies waren 101 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen opgenomen: 5 patiënten 1-2 jaar, 56 patiënten 2 tot < 6 jaar, 32 patiënten 6 tot < 12 jaar, 7 patiënten 12 tot < 17 jaar en 1 patiënt 17 tot < 18 jaar. Ondanks de beperkte steekproefgrootte, die geen statistische vergelijkingen van betekenis toeliet, werden in alle leeftijdsgroepen klinisch betekenisvolle, numerieke verminderingen in de behoefte aan parenterale ondersteuning waargenomen.

Teduglutide werd onderzocht in een *open-label*, klinisch onderzoek van 12 weken met 42 pediatrische proefpersonen met SBS in de leeftijd van 1 jaar tot en met 14 jaar die afhankelijk waren van parenterale voeding. De doelstellingen van het onderzoek bestonden uit het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van teduglutide vergeleken met standaardzorg. Gedurende 12 weken werden drie (3) doses teduglutide, 0,0125 mg/kg/dag ($n = 8$), 0,025 mg/kg/dag ($n = 14$) en 0,05 mg/kg/dag ($n = 15$) onderzocht. Vijf (5) personen werden opgenomen in een cohort met standaardzorg.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Bij drie personen (3/15; 20%) op de aanbevolen dosis teduglutide werd de parenterale voeding volledig beëindigd tegen week 12. Na een wash-outperiode van 4 weken werd bij twee van deze patiënten de parenterale voedingsondersteuning hervat.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen bedroeg de gemiddelde verandering in het volume aan parenterale voeding in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde $-2,57 (\pm 3,56)$ l/week bij de ITT-populatie, wat overeenkomt met een gemiddelde daling van $-39,11\% (\pm 40,79)$, vergeleken met $0,43 (\pm 0,75)$ l/week, wat overeenkomt met een stijging van $7,38\% (\pm 12,76)$ bij de cohort met standaardzorg. In week 16 (4 weken na het einde van de behandeling) waren de reducties in het volume aan parenterale voeding nog steeds aantoonbaar, maar in mindere mate dan de reducties die in week 12 werden waargenomen, toen de personen nog teduglutide ontvingen (gemiddelde daling van $-31,80\% [\pm 39,26]$ vergeleken met een stijging van $3,92\% [\pm 16,62]$ in de groep met standaardzorg).

Reductie van calorieën in parenterale voeding

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen was er bij de ITT-populatie in week 12 een gemiddelde verandering in calorie-inname uit parenterale voeding van $-35,11\% (\pm 53,04)$ t.o.v. de uitgangswaarde. De overeenkomstige verandering bij de cohort met standaardzorg bedroeg $4,31\% (\pm 5,36)$. In week 16 bleef de calorie-inname uit parenterale voeding dalen met gemiddelde procentuele veranderingen van $-39,15\% (\pm 39,08)$ t.o.v. de uitgangswaarde vergeleken met $-0,87\% (\pm 9,25)$ voor de cohort met standaardzorg.

Toename in het volume aan enterale voeding en enterale calorieën

Op basis van voorgeschreven gegevens bedroeg de gemiddelde procentuele verandering in enteraal volume in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde $25,82\% (\pm 41,59)$ bij de ITT-populatie, vergeleken met $53,65\% (\pm 57,01)$ bij de cohort met standaardzorg. De overeenkomende toename in enterale calorieën was $58,80\% (\pm 64,20)$, vergeleken met $57,02\% (\pm 55,25)$ in de cohort met standaardzorg.

Reductie van de infusietijd

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen bedroeg de gemiddelde reductie in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde van het aantal dagen/week met parenterale voeding $-1,36 (\pm 2,37)$ dagen/week bij de ITT-populatie, wat overeenkomt met een procentuele reductie van $-24,49\% (\pm 42,46)$. Bij de cohort met standaardzorg was er geen verandering t.o.v. de uitgangswaarde. Vier personen (26,7%) op de aanbevolen dosis teduglutide bereikten minstens een reductie in parenterale voedingsbehoeften van drie dagen.

Op basis van gegevens afkomstig van dagboeken van proefpersonen vertoonden de proefpersonen in week 12 gemiddelde procentuele reducties van $35,55\% (\pm 35,23)$ uur per dag vergeleken met de uitgangswaarde. Dit kwam overeen met reducties van $-4,18 (\pm 4,08)$ in het aantal uren/dag dat parenterale voeding werd gebruikt, terwijl personen in de cohort met standaardzorg op hetzelfde tijdstip slechts een minimale verandering vertoonden voor deze parameter.

Er werd een aanvullend gerandomiseerd, dubbelblind, multicenteronderzoek van 24 weken uitgevoerd met 59 pediatrie proefpersonen in de leeftijd van 1 jaar tot en met 17 jaar die afhankelijk waren van parenterale ondersteuning. Het doel was om de veiligheid/verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van teduglutide te evalueren. Er werden twee doses van teduglutide onderzocht: $0,025 \text{ mg/kg/dag}$ ($n=24$) en $0,05 \text{ mg/kg/dag}$ ($n=26$); 9 proefpersonen werden opgenomen in een groep met standaardzorg (SOC, *standard of care*). Randomisatie was gestratificeerd naar leeftijd binnen de dosisgroepen. De hieronder beschreven resultaten komen overeen met de ITT-populatie bij de aanbevolen dosis van $0,05 \text{ mg/kg/dag}$.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Drie (3) pediatrie proefpersonen in de groep met $0,05 \text{ mg/kg/dag}$ bereikten het aanvullende eindpunt van enterale autonomie in week 24.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen bereikten 18 proefpersonen (69,2%) in de groep met $0,05 \text{ mg/kg/dag}$ het primaire eindpunt van $\geq 20\%$ reductie in het PV/IV-volume aan het einde van de behandeling, ten opzichte van de uitgangswaarde; in de SOC-groep bereikte 1 proefpersoon (11,1%) dit eindpunt.

De gemiddelde verandering in het volume aan parenterale voeding was in week 24, ten opzichte van de uitgangswaarde, op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen, $-23,30 (\pm 17,50) \text{ ml/kg/dag}$, overeenkomend met $-41,57\% (\pm 28,90)$; de gemiddelde verandering was in de SOC-groep $-6,03 (\pm 4,5) \text{ ml/kg/dag}$ (overeenkomend met $-10,21\% [\pm 13,59]$).

Reductie van infusietijd

In week 24 was er een afname van de infusietijd van $-3,03 (\pm 3,84)$ uur/dag in de groep met $0,05 \text{ mg/kg/dag}$, overeenkomend met een procentuele verandering van $-26,09\% (\pm 36,14)$. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was in de SOC-cohort $-0,21 (\pm 0,69)$ uur/dag ($-1,75\% [\pm 5,89]$).

De gemiddelde afname van het aantal dagen/week met parenterale voeding in week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde was, op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen, $-1,34 (\pm 2,24)$ dagen/week, overeenkomend met een procentuele afname van $-21,33\% (\pm 34,09)$. Er was geen reductie van het aantal dagen per week met PV/IV-infusie in de SOC-groep.

Volwassenen

Teduglutide werd bestudeerd bij 17 patiënten met SBS verdeeld over vijf behandelingsgroepen gebruikmakend van doses van $0,03$; $0,10$ of $0,15 \text{ mg/kg}$ teduglutide eenmaal per dag of $0,05$ of $0,075 \text{ mg/kg}$ tweemaal per dag in een 21 dagen durend *open-label*, multicenter onderzoek met variabele dosis. Behandeling leidde tot een verhoogde gastro-intestinale vochtabsorptie van ongeveer $750\text{--}1.000 \text{ ml/dag}$ met verbeteringen in de absorptie van macronutriënten en elektrolyten, verminderde excretie van macronutriënten en van vocht via de stoma of de feces, en verbetering van cruciale

structurele en functionele aanpassingen in de intestinale mucosa. De structurele aanpassingen waren van voorbijgaande aard en keerden terug naar basislijnwaarden binnen 3 weken na het stopzetten van de behandeling.

In het dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-hoofdonderzoek bij patiënten met SBS die parenterale voeding nodig hadden, werden 43 patiënten gerandomiseerd naar een dosis teduglutide van 0,05 mg/kg/dag en 43 patiënten naar placebo gedurende maximaal 24 weken.

Het deel van de personen die behandeld werden met teduglutide bij wie 20% tot 100% reductie aan parenterale voeding in week 20 en 24 werd bereikt, was statistisch significant verschillend van placebo (27 op 43 personen; 62,8% *versus* 13 op 43 patiënten; 30,2%; $p = 0,002$). Behandeling met teduglutide resulteerde in een reductie van 4,4 l/week in parenterale voedingsvereisten (van een uitgangswaarde vóór de behandeling van 12,9 liter) *versus* 2,3 l/week (van een uitgangswaarde vóór behandeling van 13,2 liter) voor placebo na 24 weken. 21 patiënten behandeld met teduglutide (48,8%) *versus* 9 met placebo (20,9%) bereikten ten minste 1 dag reductie in toediening van parenterale voeding ($p = 0,008$).

97% van de patiënten (37 op 39 patiënten behandeld met teduglutide) die het placebogecontroleerde onderzoek afmaakten, werd opgenomen in een langetermijnvervolgonderzoek waar alle patiënten een dosis Revestive van 0,05 mg/kg per dag kregen gedurende nog eens 2 jaar. In totaal namen 88 patiënten deel aan dit vervolgonderzoek, van wie 39 in het eerdere onderzoek behandeld waren met placebo en 12 in het eerdere onderzoek waren opgenomen maar niet gerandomiseerd; 65 van de 88 patiënten voltooiden het vervolgonderzoek. Er bleef bewijs van een verhoogde reactie op de behandeling gedurende 2,5 jaar in alle aan teduglutide blootgestelde groepen voor wat betreft een vermindering van de hoeveelheid parenterale voeding, met een toename van extra dagen zonder parenterale voeding per week en het bereiken van beëindiging van de parenterale ondersteuning.

Dertig (30) van de 43 met teduglutide behandelde patiënten uit het hoofdonderzoek die in het vervolgonderzoek werden opgenomen, hebben in totaal 30 maanden van behandeling voltooid. Hiervan bereikten 28 patiënten (93%) een reductie van 20% of meer aan parenterale ondersteuning. Van de respondenten in het hoofdonderzoek die het vervolgonderzoek voltooiden, behielden 21 van de 22 (96%) hun reactie op teduglutide na nog eens 2 jaar aanvullende behandeling.

De gemiddelde reductie van parenterale voeding ($n = 30$) was 7,55 l/week (een reductie van 65,6% vanaf baseline). Tien (10) personen werden van hun parenterale ondersteuning afgehaald tijdens een behandeling van 30 maanden met teduglutide. Personen bleven op teduglutide, ook als ze niet langer parenterale voeding nodig hadden. Deze 10 personen hadden gedurende 1,2 tot 15,5 jaar behoefte gehad aan parenterale voedingsondersteuning, en vóór de behandeling met teduglutide behoefte aan 3,5 l/week tot 13,4 l/week aan parenterale voedingsondersteuning. Aan het eind van het onderzoek bereikten 21 (70%), 18 (60%) en 18 (60%) van de 30 deelnemers die het onderzoek voltooiden een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning.

Van de 39 placebopersonen voltooiden 29 een behandeling met teduglutide van 24 maanden. De gemiddelde reductie in parenterale voeding was 3,11 l/week (een extra reductie van 28,3%). Zestien (16; 55,2%) van de 29 personen die het onderzoek voltooiden, bereikten een reductie van 20% of meer aan parenterale voeding. Aan het eind van het onderzoek bereikten 14 (48,3%), 7 (24,1%) en 5 (17,2%) patiënten een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning. Twee (2) personen werden tijdens de behandeling met teduglutide van hun parenterale ondersteuning afgehaald.

Van de 12 personen die niet werden gerandomiseerd in het hoofdonderzoek voltooiden 6 behandeling met teduglutide van 24 maanden. De gemiddelde reductie in parenterale voeding was 4,0 l/week (39,4% reductie vanaf baseline – de start van het vervolgonderzoek) en 4 van de 6 personen die het onderzoek voltooiden (66,7%) bereikten een reductie van 20% of meer aan parenterale ondersteuning. Aan het eind van het onderzoek bereikten 3 (50%), 2 (33%) en 2 (33%) een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning. Eén persoon werd tijdens de behandeling met teduglutide van de parenterale ondersteuning afgehaald.

In een ander dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met SBS, die parenterale voeding nodig hadden, kregen de patiënten een dosis van 0,05 mg/kg/dag teduglutide (n=35), een dosis van 0,10 mg/kg/dag teduglutide (n=32) of placebo (n=16) gedurende 24 weken.

De analyse van de resultaten van de primaire werkzaamheid liet geen statistisch significant verschil zien tussen de groep met 0,10 mg/kg/dag teduglutide en de placebogroep, terwijl het deel van de personen die de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag teduglutide kregen, bij wie minstens 20% reductie aan parenterale voeding in week 20 en 24 werd bereikt, statistisch significant verschillend was t.o.v. placebo (46% *versus* 6,3%; $p < 0,01$). Behandeling met teduglutide resulteerde in een vermindering van de behoefte aan parenterale voeding met 2,5 l/week (van een uitgangswaarde van 9,6 liter vóór de behandeling) *versus* 0,9 l/week (van een uitgangswaarde van 10,7 liter vóór de behandeling) voor placebo na 24 weken.

Behandeling met teduglutide induceerde het uitbreiden van het absorberende epitheel door significant de villushoogte in de dunne darm te doen toenemen.

65 patiënten namen deel aan een follow-uponderzoek naar SBS gedurende een behandeling van nog eens 28 weken. Patiënten op teduglutide behielden gedurende de verlengde fase de dosis zoals hun voordien toegewezen, terwijl placebopatiënten gerandomiseerd werden naar actieve behandeling, ofwel 0,05 of 0,10 mg/kg/dag.

Van de patiënten die ten minste 20% reductie aan parenterale voeding bereikten in week 20 en week 24 in het initiële onderzoek, behield 75% deze respons op teduglutide tot na 1 jaar van continue behandeling.

De gemiddelde reductie van het wekelijkse volume aan parenterale voeding was 4,9 l/week (52% reductie t.o.v. de uitgangswaarde) na één jaar van continue behandeling met teduglutide.

Twee (2) patiënten op de aanbevolen dosis teduglutide werden na 24 weken van de parenterale voeding afgehaald. In het follow-uponderzoek werd één bijkomende patiënt van de parenterale voeding afgehaald.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Revestive in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van SBS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Teduglutide werd snel geabsorbeerd van subcutane injectieplaatsen met maximale plasmawaarden ongeveer 3–5 uur na de toediening van de dosis op alle dosisniveaus. De absolute biologische beschikbaarheid van subcutane teduglutide is hoog (88%). Er werd geen stapeling van teduglutide waargenomen na herhaalde subcutane toediening.

Distributie

Na subcutane toediening had teduglutide een schijnbaar distributievolume van 26 liter bij patiënten met SBS.

Biotransformatie

Het metabolisme van teduglutide is niet volledig bekend. Aangezien teduglutide een peptide is, is het waarschijnlijk dat het hoofdmechanisme voor peptidemetabolisme wordt gevolgd.

Eliminatie

Teduglutide heeft een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Na intraveneuze toediening was de plasmaklaring van teduglutide, die equivalent is aan de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), ongeveer 127 ml/h/kg. Renale eliminatie werd bevestigd in een onderzoek dat

de farmacokinetiek bestudeerde in personen met nierfunctiestoornissen. Er werd geen stapeling van teduglutide gezien na herhaalde subcutane toedieningen.

Dosislineariteit

De snelheid en omvang van de absorptie van teduglutide zijn dosisafhankelijk na enkelvoudige en herhaalde subcutane doses tot 20 mg.

Farmacokinetiek in subpopulaties

Pediatrische patiënten

Na subcutane toediening werd met een farmacokinetisch populatiemodel op basis van in de populatie afgenomen PK-monsters na een dagelijkse s.c. dosis van 0,05 mg/kg, een vergelijkbare C_{max} (die de werkzaamheidsrespons bepaalt) van teduglutide aangetoond in de verschillende leeftijdsgroepen (gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 maanden tot 17 jaar). Bij patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot 17 jaar werden echter een lagere blootstelling (AUC) en een kortere halfwaardetijd vastgesteld in vergelijking met volwassenen. Het farmacokinetisch profiel van teduglutide bij deze pediatrie populatie, beoordeeld op basis van klaring en distributievolume, verschilde van het profiel dat bij volwassenen werd waargenomen na correctie voor lichaamsgewicht. De klaring daalt specifiek met een toenemende leeftijd, van 4 maanden tot volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor pediatrie patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis en terminale nierziekte (ESRD, *end-stage renal disease*).

Geslacht

In klinische onderzoeken werden geen klinisch relevante verschillen tussen de geslachten gezien.

Ouderen

In een fase 1-onderzoek konden geen verschillen in de farmacokinetiek van teduglutide worden gedetecteerd tussen gezonde personen jonger dan 65 jaar *versus* personen ouder dan 65 jaar. De ervaring bij personen van 75 jaar en ouder is beperkt.

Leverfunctiestoornissen

In een fase 1-onderzoek werd het effect van leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van teduglutide na subcutane toediening van 20 mg teduglutide onderzocht. De maximale blootstelling en de algemene omvang van de blootstelling aan teduglutide na enkelvoudige subcutane doses van 20 mg waren lager (10–15%) bij personen met matige leverfunctiestoornissen dan bij gezonde controlepersonen.

Nierfunctiestoornissen

In een fase 1-onderzoek werd het effect van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van teduglutide na subcutane toediening van 10 mg teduglutide onderzocht. Bij progressieve nierfunctiestoornissen tot en met terminale nierziekte namen de primaire farmacokinetische parameters toe met maximaal een factor 2,6 (AUC_{inf}) en 2,1 (C_{max}) in vergelijking met gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hyperplasie in de galblaas en gal- en pancreaswegen werd waargenomen in subchronisch en chronisch toxicologisch onderzoek. Deze waarnemingen waren mogelijk geassocieerd met de verwachte bedoelde farmacologie van teduglutide en waren in wisselende mate binnen een herstelperiode van 8-13 weken reversibel na chronische toediening.

Reacties op de injectieplaats

In preklinische onderzoeken werden ernstige granulomateuze ontstekingen gezien geassocieerd met de injectieplaatsen.

Carcinogeniciteit/mutageniciteit

Teduglutide was negatief wanneer getest in een standaard reeks testen op genotoxiciteit.

In een carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten waren aan de behandeling gerelateerde goedaardige neoplasmata onder meer tumoren van het epitheel van de galwegen bij mannetjes blootgesteld aan plasmawaarden van teduglutide die ongeveer 32 en 155 keer hoger waren dan die bij patiënten die de aanbevolen dagelijkse dosis kregen toegediend (incidentie van respectievelijk 1 op 44 en 4 op 48). Adenomen van de mucosa van het jejunum werden waargenomen bij 1 op 50 en 5 op 50 mannetjes blootgesteld aan plasmawaarden van teduglutide die ongeveer 10 en 155 keer hoger waren dan die bij patiënten die de aanbevolen dagelijkse dosis kregen toegediend. Daarnaast werd een jejunaal adenocarcinoom waargenomen in een mannetjesrat die de laagst geteste dosis kreeg toegediend (plasmablootstellingsmarge dierlijk: humaan van ongeveer 10).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Bij ratten en konijnen werden onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd die teduglutide evalueerden bij doses van 0, 2, 10 en 50 mg/kg/dag subcutaan. Teduglutide werd niet geassocieerd met effecten op de reproductiviteit, in-utero- of ontwikkelingsparameters gemeten in onderzoeken naar fertiliteit, embryofoetale ontwikkeling en pre- en postnatale ontwikkeling. Farmacokinetische gegevens toonden aan dat de blootstelling aan teduglutide bij foetale konijnen en gezoogde ratjes zeer laag was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

L-histidine

Mannitol

Natriumfosfaatmonohydraat

Dinatriumfosfaatheptahydraat

Oplosmiddel

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

4 jaar.

Gereconstitueerd product

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij maximaal 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode van reconstitutie het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn ze normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

Injectieflacon (glas) van 3 ml met een rubberen stop (broombutyl) die 1,25 mg teduglutide bevat.

Oplosmiddel

Voorgevulde spuit (glas) met zuigers (broombutyl) die 0,5 ml oplosmiddel bevat.

Verpakkingsgrootten van 28 injectieflacons met poeder met 28 voorgevulde spuiten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bepaling van het aantal injectieflacons nodig voor toediening van één dosis moet gebaseerd zijn op het gewicht van de individuele patiënt en de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag. De arts dient bij ieder bezoek de patiënt te wegen, de dagelijks toe te dienen dosis tot het volgende bezoek te bepalen en de patiënt hiervan op de hoogte te brengen.

Een tabel met de injectievolumes op basis van de aanbevolen dosis per lichaamsgewicht voor pediatrische patiënten wordt in rubriek 4.2 weergegeven.

De reconstitutie moet op de voorgevulde spuit worden bevestigd.

Het poeder in de injectieflacon moet vervolgens opgelost worden door het toevoegen van al het oplosmiddel uit de voorgevulde spuit.

De injectieflacon mag niet geschud worden, maar kan tussen de handpalmen gerold worden en eenmaal voorzichtig ondersteboven worden gedraaid. Zuig de injectievloeistof op in een 1ml-injectiespuit (of een 0,5ml-injectiespuit of kleiner voor pediatrisch gebruik) met een schaalverdeling in stappen van 0,02 ml of kleiner (niet aanwezig in de verpakking) zodra een heldere, kleurloze oplossing is gevormd in de injectieflacon.

Herhaal de procedure voor een tweede injectieflacon als er twee injectieflacons nodig zijn en zuig de bijkomende injectievloeistof op in de injectiespuit met de oplossing van de eerste injectieflacon. Verwijder het volume dat de voorgeschreven dosis in ml overschrijdt en gooi het weg.

De oplossing moet subcutaan geïnjecteerd worden met een voor pediatrisch gebruik geschikte dunne naald voor subcutane injectie in een schoon gedeelte van het abdomen, of als dat niet mogelijk is, van de dij (zie rubriek 4.2 Wijze van toediening).

Gedetailleerde instructies over de bereiding en injectie van Revestive staan vermeld in de bijsluiters.

De oplossing mag niet gebruikt worden als deze troebel is of deeltjes bevat.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle naalden en spuiten moeten worden verwijderd in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/787/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 augustus 2012
Datum van laatste verlenging: 23 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revestive 5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 5 mg teduglutide*.

Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 5 mg teduglutide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 10 mg/ml.

*Een *glucagon-like-peptide-2* (GLP-2-)analoog geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Revestive is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in de gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 maanden en ouder met kortedarmsyndroom (SBS). Na chirurgie dienen patiënten stabiel te zijn na een periode van intestinale aanpassing.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient gestart te worden onder het toezicht van een medische beroepsbeoefenaar met ervaring in de behandeling van SBS.

De behandeling dient niet gestart te worden totdat het redelijk is aan te nemen dat de patiënt stabiel is na een periode van intestinale aanpassing. Vóór de start van de behandeling dient een optimalisatie en stabilisatie te gebeuren van de intraveneuze vocht- en voedingsondersteuning.

Bij een klinische beoordeling door de arts dienen de doelstellingen van de behandeling op individueel niveau en de voorkeuren van de patiënt in overweging te worden genomen. De behandeling moet stopgezet worden wanneer geen algemene verbetering van de toestand van de patiënt bereikt wordt. De werkzaamheid en veiligheid dienen bij alle patiënten op continue basis nauwlettend gevolgd te worden volgens de klinische behandelingsrichtlijnen.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis Revestive is 0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per dag. Het injectievolume per lichaamsgewicht wordt hieronder in Tabel 1 weergegeven. Wegens de heterogeniteit in de

SBS-populatie kan voor sommige patiënten overwogen worden een zorgvuldig gevolgde neerwaartse titratie van de dagelijkse dosis toe te passen om de verdraagbaarheid van de behandeling te optimaliseren. Als een dosis wordt vergeten, dan dient deze dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag geïnjecteerd te worden.

Het behandelingseffect moet na 6 maanden geëvalueerd worden. Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat het bij sommige patiënten langer kan duren voor zij op de behandeling reageren (d.w.z. de patiënten met continuïteit van het colon of distaal/terminaal ileum); wanneer er na 12 maanden geen algemene verbetering is bereikt, dient het nut van voortzetting van de behandeling opnieuw overwogen te worden.

Voortgezette behandeling wordt aanbevolen voor patiënten die van parenterale voeding afgehaald zijn.

Tabel 1

Lichaamsgewicht	Sterkte van 5 mg Te injecteren volume
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

Pediatrische patiënten (≥ 1 jaar)

De behandeling moet worden ingesteld onder toezicht van een medische beroepsbeoefenaar die ervaren is in de behandeling van pediatrische SBS.

De aanbevolen dosis Revestive bij kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 tot 17 jaar) is dezelfde als die voor volwassenen (0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags). Het injectievolume per lichaamsgewicht wanneer de injectieflacon met een sterkte van 5 mg wordt gebruikt, wordt weergegeven in Tabel 2 hieronder. Een injectieflacon met een sterkte van 1,25 mg is ook verkrijgbaar voor pediatrisch gebruik (patiënten met een lichaamsgewicht van < 20 kg).

Als een dosis wordt vergeten, dan dient deze dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag geïnjecteerd te worden. Er wordt een behandelingsperiode van 6 maanden aanbevolen, waarna het behandelingseffect moet worden geëvalueerd. Bij kinderen onder de 2 jaar, dient de behandeling na 12 weken te worden geëvalueerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten na 6 maanden (zie rubriek 5.1).

Tabel 2

Lichaamsgewicht	Sterkte van 5 mg Te injecteren volume
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	Zie Tabel 1 onder de rubriek 'Volwassenen'.

Pediatrische patiënten (in de leeftijd van 4 maanden tot jonger dan 12 maanden)

Voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot jonger dan 12 maanden moet de Revestive injectieflacon van 1,25 mg worden gebruikt. Raadpleeg voor informatie over de dosering de Samenvatting van de productkenmerken van Revestive 1,25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten boven de 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor volwassen of pediatrische patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Bij volwassen of pediatriche patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring minder dan 50 ml/min), en terminale nierziekte, dient de dagelijkse dosis gereduceerd te worden met 50% (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte en matige leverfunctiestoornissen, gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij Child-Pugh graad B-persoon. Revestive werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatriche patiënten (< 4 maanden)

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan de gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 maanden.

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing dient eenmaal per dag toegediend te worden via subcutane injectie. Hierbij dient de plaats van toediening afgewisseld te worden tussen 1 van de 4 kwadranten van het abdomen. Als een injectie in het abdomen belemmerd wordt door pijn, littekens of verhard weefsel kan ook de dij worden gebruikt. Revestive dient niet intraveneus of intramusculair toegediend te worden.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of restsporen van tetracycline.

Actieve of vermoede kwaadaardige aandoeningen.

Patiënten met een voorgeschiedenis, gedurende de voorgaande 5 jaar, van kwaadaardige aandoeningen in het maag-darmstelsel, waaronder het hepatobiliaire systeem en de pancreas.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt sterk aanbevolen om, telkens wanneer Revestive bij een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te noteren zodat een verband wordt bijgehouden tussen de patiënt en de partij van het product.

Volwassenen

Colorectale poliepen

Een colonoscopie met verwijdering van poliepen dient uitgevoerd te worden bij de start van een behandeling met Revestive. Tijdens de eerste 2 jaar van behandeling met Revestive worden eenmaal per jaar colonoscopieën (of andere beeldvorming) ter opvolging aanbevolen. Volgende colonoscopieën worden aangeraden met een minimuminterval van 5 jaar. Er dient een individuele beoordeling uitgevoerd te worden van de noodzaak voor een hogere controlefrequentie gebaseerd op de kenmerken van de patiënt (bv. leeftijd, onderliggende ziekte). Zie ook rubriek 5.1. Als een poliep wordt gevonden, wordt het aanbevolen zich te houden aan de huidige richtlijnen omtrent de opvolging van poliepen. In geval van een kwaadaardige aandoening, moet de behandeling met Revestive gestopt worden (zie rubriek 4.3).

Neoplasieën van het maagdarmstelsel, inclusief het hepatobiliaire kanaal

In een carcinogeniciteitsonderzoek uitgevoerd op ratten werden goedaardige tumoren gevonden in de dunne darm en de extrahepatische galwegen. Deze waarnemingen werden niet bevestigd in klinische onderzoeken die langer dan één jaar duurden. Als een neoplasie gevonden wordt, dient deze verwijderd te worden. In geval van een kwaadaardige aandoening, moet de behandeling met Revestive gestopt worden (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Galblaas en galwegen

In klinische onderzoeken werden gevallen van cholecystitis, cholangitis en cholelithiasis gerapporteerd. In geval van symptomen gerelateerd aan de galblaas of de galwegen dient de noodzaak van een voortgezette behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Pancreasaandoeningen

Bijwerkingen gerelateerd aan de pancreas, zoals chronische en acute pancreatitis, stenose van de pancreaswegen, pancreasinfectie en verhoogde bloedwaarden van amylase en lipase, werden gerapporteerd in klinische onderzoeken. In geval van bijwerkingen gerelateerd aan de pancreas dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Monitoring van de dunne darm, galblaas en galwegen, en pancreas

Patiënten met SBS dienen nauwgezet gevolgd te worden volgens de klinische behandelingsrichtlijnen. Dit omvat gewoonlijk het controleren van de werking van de dunne darm, galblaas en galwegen, en pancreas, op klachten en symptomen en, indien aangewezen, bijkomende laboratoriumonderzoeken en geschikte beeldvormingstechnieken.

Intestinale obstructie

In klinische onderzoeken werden gevallen van intestinale obstructie gerapporteerd. In geval van terugkerende intestinale obstructies dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Overvulling met vocht en elektrolytenevenwicht

Om een overvulling met vocht of dehydratatie te voorkomen, dient de parenterale ondersteuning bij patiënten die Revestive nemen zorgvuldig aangepast te worden. Het elektrolytenevenwicht en de vochtstatus moeten zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de behandeling, vooral tijdens de initiële therapeutische respons en de stopzetting van de behandeling met Revestive.

Overvulling met vocht:

In klinische onderzoeken is overvulling met vocht waargenomen. Bijwerkingen van overvulling met vocht kwamen het vaakst voor tijdens de eerste 4 weken van de therapie en namen geleidelijk aan af.

Door een toename van de vochtabsorptie dienen patiënten met cardiovasculaire ziekten, zoals hartinsufficiëntie en hypertensie, gecontroleerd te worden op overvulling met vocht, met name in het begin van de behandeling. Patiënten dienen geadviseerd te worden contact op te nemen met hun arts in geval van plotse gewichtstoename, een opgezwollen gezicht, opgezwollen enkels en/of dyspneu. In het algemeen kan overvulling met vocht worden voorkomen door geschikte en tijdige beoordeling van de behoefte aan parenterale voeding. Deze beoordeling dient frequenter uitgevoerd te worden gedurende de eerste maanden van de behandeling.

In klinische onderzoeken is congestief hartfalen waargenomen. In geval van een significante verslechtering van de cardiovasculaire aandoening dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Dehydratatie:

Patiënten met SBS zijn vatbaar voor dehydratatie die kan leiden tot acuut nierfalen.

Bij patiënten die Revestive toegediend krijgen, moet de parenterale ondersteuning voorzichtig worden verlaagd en mag deze niet abrupt worden stopgezet. Nadat de parenterale ondersteuning is verlaagd, moet de vochtstatus van de patiënt worden gecontroleerd en moeten, indien nodig, overeenkomstige aanpassingen worden uitgevoerd.

Gelijktijdige geneesmiddelen

Patiënten die gelijktijdig orale geneesmiddelen krijgen die titratie vereisen of met een nauwe therapeutische index dienen nauwlettend gevolgd te worden wegens het potentiële risico op verhoogde absorptie (zie rubriek 4.5).

Speciale klinische aandoeningen

Revestive werd niet bestudeerd bij patiënten met gelijktijdig aanwezige ernstige, klinisch onstabiele aandoeningen (bv. cardiovasculair, respiratoir, renaal, infectieus, endocrien, hepatisch of CZS) of bij patiënten die de voorgaande 5 jaar kwaadaardige aandoeningen hadden (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Revestive.

Leverfunctiestoornissen

Revestive is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. De gegevens van het gebruik bij personen met een matige leverfunctiestoornis duiden niet op de noodzaak van beperking van het gebruik.

Stopzetten van de behandeling

Het stopzetten van de behandeling met Revestive dient voorzichtig te gebeuren wegens het risico op dehydratatie.

Pediatrische patiënten

Zie ook algemene voorzorgen voor volwassenen in deze rubriek.

Colorectale poliepen/neoplasie

Voordat de behandeling met Revestive wordt ingesteld, moet voor elk kind en elke adolescent een test op fecaal occult bloed worden gedaan. Colonoscopie/sigmoidoscopie is vereist als er tekenen zijn van

onverklaard bloed in de ontlasting. Vervolgens moet jaarlijks worden getest op fecaal occult bloed bij kinderen en adolescenten terwijl zij Revestive krijgen.

Bij elk kind en elke adolescent wordt een colonoscopie/sigmoïdoscopie aanbevolen na één jaar behandeling, vervolgens om de 5 jaar terwijl zij continu worden behandeld met Revestive en als zij nieuwe of onverklaarde gastro-intestinale bloedingen hebben.

Hulpstoffen

Revestive bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Revestive aan personen met bekende overgevoeligheid voor tetracycline (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Een in-vitro-onderzoek geeft aan dat teduglutide geneesmiddelmetaboliserende cytochroom-P450-enzymen niet remt. Gebaseerd op het farmacodynamische effect van teduglutide is er sprake van een mogelijk verhoogde absorptie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Revestive bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Revestive te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of teduglutide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten was de gemiddelde teduglutideconcentratie in de melk minder dan 3% van de plasmaconcentratie bij de moeder na een enkele subcutane injectie van 25 mg/kg. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Revestive te vermijden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van teduglutide op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens bij uit dieronderzoek duiden niet op verminderde vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Revestive heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gevallen van syncope werden echter gerapporteerd in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Zulke voorvallen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 2 placebogecontroleerde klinische onderzoeken met teduglutide, bij 109 patiënten met SBS die met doses van 0,05 mg/kg/dag en 0,10 mg/kg/dag gedurende 24 weken werden behandeld, werden bijwerkingen gezien. Ongeveer 52% van de patiënten behandeld met teduglutide heeft bijwerkingen ervaren (*versus* 36% van de patiënten die placebo ontvingen). De meest frequent voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd, waren abdominale pijn en opgeblazen gevoel (45%), luchtweginfecties (28%) (waaronder nasofaryngitis, griep, infectie van de bovenste luchtwegen en infectie van de onderste luchtwegen), misselijkheid (26%), reacties op de plaats van injectie (26%),

hoofdpijn (16%) en braken (14%). Ongeveer 38% van de behandelde patiënten met een stoma had gastro-intestinale stomacomplicaties. De meerderheid van deze reacties was licht tot matig.

Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aangetroffen bij patiënten die in een *open-label* langetermijnvervolgonderzoek gedurende 30 maanden aan 0,05 mg/kg/dag teduglutide zijn blootgesteld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder vermeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Alle bijwerkingen die tijdens de ervaring na het in de handel brengen zijn vastgesteld, zijn *schuin gedrukt*.

Frequentie	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Systeem/ orgaanklasse				
Infecties en parasitaire aandoeningen	Luchtweginfectie*	<i>Griepachtige ziekte</i>		
Immuunsysteem-aandoeningen				<i>Overgevoeligheid</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust Overvulling		
Psychische stoornissen		Angst Insomnia		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn			
Hartaandoeningen		Congestief hartfalen		
Bloedvataandoeningen			Syncope	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten Dyspneu		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Abdominale distensie Abdominale pijn Nausea Braken	Colorectale poliep Dikkedarmstenose Flatulentie Intestinale obstructie Ductus pancreaticus stenose Pancreatitis [†] Dunnedarmstenose	Dunnedarm poliep	<i>Maagpoliep</i>
Lever- en galaandoeningen		Cholecystitis Cholecystitis acuut		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie [‡]	Oedeem perifeer		<i>Vochtretentie</i>

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Complicatie ten gevolge van gastro-intestinaal stoma			
<p>*Omvat de volgende voorkeurstermen: nasofaryngitis, griep, infectie van de bovenste luchtwegen en infectie van de onderste luchtwegen.</p> <p>†Omvat de volgende voorkeurstermen: pancreatitis, <i>pancreatitis acut</i> en pancreatitis chronisch.</p> <p>‡Omvat de volgende voorkeurstermen: injectieplaatshematoom, injectieplaatserytheem, injectieplaatspijn, zwelling van injectieplaats en injectieplaatshemorragie.</p>				

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Toediening van Revestive kan mogelijk de aanzet geven tot de ontwikkeling van antistoffen, wat consistent is met de potentieel immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die peptiden bevatten. Op basis van geïntegreerde gegevens van twee onderzoeken bij volwassenen met SBS (een 6 maanden durend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, gevolgd door een 24 maanden durend, *open-label* onderzoek) bedroeg de ontwikkeling van antistoffen tegen teduglutide bij personen bij wie eenmaal daags 0,05 mg/kg teduglutide subcutaan werd toegediend 3% (2/60) in maand 3, 17% (13/77) in maand 6, 24% (16/67) in maand 12, 33% (11/33) in maand 24 en 48% (14/29) in maand 30. In fase 3-onderzoeken bij patiënten met SBS die gedurende ≥ 2 jaar teduglutide kregen, ontwikkelde 28% van de patiënten antistoffen tegen *E. coli*-eiwit (gastheercelproteïne achtergebleven na de vertering). Deze vorming van antistoffen werd niet geassocieerd met klinisch relevante veiligheidsbevindingen, verminderde werkzaamheid of gewijzigde farmacokinetiek van Revestive.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats traden op bij 26% van de SBS-patiënten behandeld met teduglutide ten opzichte van 5% van de patiënten in de placebogroep. De reacties omvatten hematoom, erytheem, pijn, zwelling en hemorragie op de injectieplaats (zie ook rubriek 5.3). De meerderheid van de reacties was matig ernstig en geen enkel geval leidde tot stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel.

C-reactief proteïne

Matige toenames (ongeveer 25 mg/l) van C-reactief proteïne werden gezien in de eerste zeven dagen van de behandeling met teduglutide. Bij verdere dagelijkse injecties namen deze continu af. Na 24 weken behandeling met teduglutide vertoonden de patiënten een kleine algemene toename in C-reactief proteïne van gemiddeld ongeveer 1,5 mg/l. Deze veranderingen gingen niet gepaard met enige andere wijzigingen in laboratoriumparameters noch met gerapporteerde klinische symptomen. Er waren geen klinisch relevante gemiddelde toenames van C-reactief proteïne vanaf baseline na een langetermijnbehandeling van 30 maanden met teduglutide.

Pediatrische patiënten

In twee afgeronde klinische onderzoeken werden 87 pediatrische proefpersonen (in de leeftijd van 1 tot 17 jaar) opgenomen en gedurende een periode van maximaal 6 maanden blootgesteld aan teduglutide. Geen enkele proefpersoon verliet de onderzoeken als gevolg van een bijwerking. Het veiligheidsprofiel van teduglutide (inclusief type en frequentie van bijwerkingen, en immunogeniciteit) voor kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 – 17 jaar) was over het algemeen vergelijkbaar met dat voor volwassenen.

In drie afgeronde klinische onderzoeken bij pediatriese proefpersonen (gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 tot < 12 maanden) stemde het gerapporteerde veiligheidsprofiel in deze onderzoeken overeen met het veiligheidsprofiel vastgesteld in de eerdere pediatriese onderzoeken en werden er geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor pediatriese patiënten zijn er beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn. Voor kinderen jonger dan 4 maanden zijn er geen gegevens beschikbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De maximale dosis teduglutide bestudeerd tijdens de klinische ontwikkeling was 86 mg/dag gedurende 8 dagen. Er werden geen onverwachte systemische bijwerkingen gezien (zie rubriek 4.8).

In het geval van een overdosis dient de patiënt zorgvuldig te worden gevolgd door de medische beroepsbeoefenaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, diverse spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, ATC-code: A16AX08

Werkingsmechanisme

Het natuurlijk voorkomend humaan *glucagon-like-peptide-2* (GLP-2) is een peptide dat uitgescheiden wordt door de L-cellen van de darm waarvan bekend is dat het de intestinale en portale bloeddorstrooming verhoogt, de maagzuursecretie remt en de maagdarmpmotiliteit vermindert. Teduglutide is een analoog van GLP-2. In verschillende niet-klinische onderzoeken werd aangetoond dat teduglutide de mucosale integriteit behoudt door herstel en normale groei van de darm te bevorderen door een toename van de villushoogte en de cryptediepte.

Farmacodynamische effecten

Vergelijkbaar met GLP-2 bestaat teduglutide uit 33 aminozuren met een aminozuursubstitutie van alanine door glycine op de tweede positie van de N-terminus. Het vervangen van dit ene aminozuur ten opzichte van het natuurlijk voorkomende GLP-2 resulteert in resistentie tegen in-vivodegradatie door het dipeptidylpeptidase-IV-(DPP-IV)-enzym. Dit resulteert in een verlengde halfwaardetijd. Teduglutide verhoogt de villushoogte en de cryptediepte van het intestinale epitheel.

Gebaseerd op de bevindingen afgeleid uit preklinische onderzoeken (zie rubrieken 4.4 en 5.3) en het voorgestelde werkingsmechanisme met de trofische effecten op de intestinale mucosa, lijkt er een risico te zijn op bevordering van neoplasie van de dunne darm en/of het colon. De uitgevoerde klinische onderzoeken konden een dergelijk toegenomen risico niet uitsluiten noch bevestigen. Er was sprake van verscheidene gevallen van goedaardige colorectale poliepen gedurende de onderzoeken; de frequentie was echter niet hoger dan bij patiënten behandeld met placebo. Naast de noodzaak om een colonoscopie met verwijdering van poliepen uit te voeren bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.4), dient iedere patiënt geëvalueerd te worden op de noodzaak tot een versterkt controleschema, gebaseerd op de patiëntkenmerken (bv. leeftijd en onderliggende ziekte, eerder voorkomen van poliepen, enz.).

Klinische werkzaamheid

Pediatrie patiënten

Pediatrie patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot jonger dan 12 maanden

De weergegeven werkzaamheidsgegevens zijn afkomstig van 1 gecontroleerde en 1 niet-gecontroleerde kernstudie van 28 weken en 2 vervolgstudies van niet meer dan 9 cycli (24 weken per cyclus) van behandeling met teduglutide. In deze studies waren zuigelingen opgenomen in de gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 maanden tot < 12 maanden: 10 zuigelingen (2 zuigelingen van

4 tot < 6 maanden oud, 8 van 6 tot < 12 maanden oud) in de gecontroleerde studie (5 in de behandelingsgroep met teduglutide en 5 in de standaardzorggroep), 2 zuigelingen in de niet-gecontroleerde studie (beide behandeld). Zes van de 10 zuigelingen in de gecontroleerde kernstudie ronden de studie af en gingen verder in de vervolgstudie (5 behandeld en 1 niet-behandeld). Twee zuigelingen in de ongecontroleerde kernstudie ronden de studie af en gingen verder in de tweede vervolgstudie (beide behandeld). De zuigelingen in deze studies werden behandeld met teduglutide 0,05 mg/kg/dag. Ondanks de beperkte steekproefgrootte in de kern- en vervolgstudies werden klinisch significante kwantitatieve dalingen in de behoefte aan parenterale ondersteuning waargenomen.

De gecontroleerde kernstudie

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Geen enkele proefpersoon bereikte enterale autonomie, d.w.z. volledige beëindiging van PS gedurende de kern- of vervolgstudies.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van de dagboekgegevens van proefpersonen in de gecontroleerde kernstudie vertoonden 3 (60,0%) van de proefpersonen in de TED-groep en 1 (20,0%) van de proefpersonen in de SOC-groep een reductie van minimaal 20% in het volume parenterale voeding (PS-volume) aan het eind van de behandeling (EOT) t.o.v. de uitgangswaarde (van 2 proefpersonen in de SOC-groep ontbraken de gegevens). De gemiddelde verandering in PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dag (-24,8%) in de TED-groep. De gemiddelde verandering in PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dag (-16,8%) in de SOC-groep.

Reductie van calorieën in parenterale voeding

Op basis van de dagboekgegevens van proefpersonen in de gecontroleerde kernstudie was de gemiddelde procentuele verandering in de calorie-inname uit PS bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde $-27,0 \pm 29,47\%$ voor proefpersonen in de TED-groep en $-13,7 \pm 21,87\%$ in de SOC-groep.

Reductie van de infusietijd

In de gecontroleerde kernstudie was de gemiddelde verandering in het dagelijkse PS-gebruik bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde $-3,1 \pm 3,31$ uur/dag (-28,9%) en $-1,9 \pm 2,01$ dagen/week (-28,5%) in de TED-groep. In de SOC-groep was de gemiddelde verandering in het dagelijkse PS-gebruik bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde $-0,3 \pm 0,63$ uur/dag (-1,9%) en werd er geen verandering waargenomen op de dagen per week van de PS-infusietijd.

De ongecontroleerde kernstudie

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Bij geen van de zuigelingen werd de parenterale voeding volledig gestaakt.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Van de 2 geïncludeerde zuigelingen die de studie afronden, werd bij 1 zuigeling een afname van $\geq 20\%$ van het PS-volume waargenomen tijdens de behandeling met teduglutide. De gemiddelde verandering in het PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dag (-26,7%).

Reductie van calorieën in parenterale voeding

De gemiddelde procentuele verandering in de calorie-inname uit PS bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde bedroeg bij zuigelingen $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dag (-25,7%).

Reductie van de infusietijd

Er was geen verandering in het aantal dagelijkse uren PS-gebruik bij de 2 zuigelingen tijdens de studie.

Pediatrische patiënten tussen 1 en 17 jaar

De weergegeven werkzaamheidsgegevens zijn afkomstig van 2 gecontroleerde studies met pediatrische patiënten die tot 24 weken duurden. Bij deze studies waren 101 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen opgenomen: 5 patiënten 1-2 jaar, 56 patiënten 2 tot < 6 jaar, 32 patiënten 6 tot < 12 jaar, 7 patiënten 12 tot < 17 jaar en 1 patiënt 17 tot < 18 jaar. Ondanks de beperkte steekproefgrootte, die geen statistische vergelijkingen van betekenis toeliet, werden in alle leeftijdsgroepen klinisch betekenisvolle, numerieke verminderingen in de behoefte aan parenterale ondersteuning waargenomen.

Teduglutide werd onderzocht in een open-label, klinisch onderzoek van 12 weken met 42 pediatrische proefpersonen met SBS in de leeftijd van 1 jaar tot en met 14 jaar die afhankelijk waren van parenterale voeding. De doelstellingen van het onderzoek bestonden uit het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van teduglutide vergeleken met standaardzorg. Gedurende 12 weken werden drie (3) doses teduglutide, 0,0125 mg/kg/dag (n = 8), 0,025 mg/kg/dag (n = 14) en 0,05 mg/kg/dag (n = 15) onderzocht. Vijf (5) personen werden opgenomen in een cohort met standaardzorg.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Bij drie personen (3/15; 20%) op de aanbevolen dosis teduglutide werd de parenterale voeding volledig beëindigd tegen week 12. Na een wash-outperiode van 4 weken werd bij twee van deze patiënten de parenterale voedingsondersteuning hervat.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen bedroeg de gemiddelde verandering in het volume aan parenterale voeding in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde -2,57 ($\pm 3,56$) l/week bij de ITT-populatie, wat overeenkomt met een gemiddelde daling van -39,11% ($\pm 40,79$), vergeleken met 0,43 ($\pm 0,75$) l/week, wat overeenkomt met een stijging van 7,38% ($\pm 12,76$) bij de cohort met standaardzorg. In week 16 (4 weken na het einde van de behandeling) waren de reducties in het volume aan parenterale voeding nog steeds aantoonbaar, maar in mindere mate dan de reducties die in week 12 werden waargenomen, toen de personen nog teduglutide ontvingen (gemiddelde daling van -31,80% [$\pm 39,26$] vergeleken met een stijging van 3,92% [$\pm 16,62$] in de groep met standaardzorg).

Reductie van calorieën in parenterale voeding

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen was er bij de ITT-populatie in week 12 een gemiddelde verandering in calorie-inname uit parenterale voeding van -35,11% ($\pm 53,04$) t.o.v. de uitgangswaarde. De overeenkomstige verandering bij de cohort met standaardzorg bedroeg 4,31% ($\pm 5,36$). In week 16 bleef de calorie-inname uit parenterale voeding dalen met gemiddelde procentuele veranderingen van -39,15% ($\pm 39,08$) t.o.v. de uitgangswaarde vergeleken met -0,87% ($\pm 9,25$) voor de cohort met standaardzorg.

Toename in het volume aan enterale voeding en enterale calorieën

Op basis van voorgeschreven gegevens bedroeg de gemiddelde procentuele verandering in enteraal volume in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde 25,82% ($\pm 41,59$) bij de ITT-populatie, vergeleken met 53,65% ($\pm 57,01$) bij de cohort met standaardzorg. De overeenkomende toename in enterale calorieën was 58,80% ($\pm 64,20$), vergeleken met 57,02% ($\pm 55,25$) in de cohort met standaardzorg.

Reductie van de infusietijd

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen bedroeg de gemiddelde reductie in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde van het aantal dagen/week met parenterale voeding -1,36 ($\pm 2,37$) dagen/week bij de ITT-populatie, wat overeenkomt met een procentuele reductie van -24,49% ($\pm 42,46$). Bij de cohort met standaardzorg was er geen verandering t.o.v. de uitgangswaarde. Vier personen (26,7%) op de aanbevolen dosis teduglutide bereikten minstens een reductie in parenterale voedingsbehoeften van drie dagen.

Op basis van gegevens afkomstig van dagboeken van proefpersonen vertoonden de proefpersonen in week 12 gemiddelde procentuele reducties van 35,55% ($\pm 35,23$) uur per dag vergeleken met de

uitgangswaarde. Dit kwam overeen met reducties van $-4,18 (\pm 4,08)$ in het aantal uren/dag dat parenterale voeding werd gebruikt, terwijl personen in de cohort met standaardzorg op hetzelfde tijdstip slechts een minimale verandering vertoonden voor deze parameter.

Er werd een aanvullend gerandomiseerd, dubbelblind, multicenteronderzoek van 24 weken uitgevoerd met 59 pediatrie proefpersonen in de leeftijd van 1 jaar tot en met 17 jaar die afhankelijk waren van parenterale ondersteuning. Het doel was om de veiligheid/verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van teduglutide te evalueren. Er werden twee doses van teduglutide onderzocht: 0,025 mg/kg/dag ($n=24$) en 0,05 mg/kg/dag ($n=26$); 9 proefpersonen werden opgenomen in een groep met standaardzorg (SOC, *standard of care*). Randomisatie was gestratificeerd naar leeftijd binnen de dosisgroepen. De hieronder beschreven resultaten komen overeen met de ITT-populatie bij de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Drie (3) pediatrie proefpersonen in de groep met 0,05 mg/kg/dag bereikten het bijkomend eindpunt van enterale autonomie in week 24.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen bereikten 18 proefpersonen (69,2%) in de groep met 0,05 mg/kg/dag het primaire eindpunt van $\geq 20\%$ reductie in het PV/IV-volume aan het einde van de behandeling, ten opzichte van de uitgangswaarde; in de SOC-groep bereikte 1 proefpersoon (11,1%) dit eindpunt.

De gemiddelde verandering in het volume aan parenterale voeding ten opzichte van de uitgangswaarde was in week 24, op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen, $-23,30 (\pm 17,50)$ ml/kg/dag, overeenkomend met $-41,57\% (\pm 28,90)$; de gemiddelde verandering in de SOC-groep was $-6,03 (\pm 4,5)$ ml/kg/dag (overeenkomend met $-10,21\% [\pm 13,59]$).

Reductie van infusietijd

In week 24 was er een afname van de infusietijd van $-3,03 (\pm 3,84)$ uur/dag in de groep met 0,05 mg/kg/dag, overeenkomend met een procentuele verandering van $-26,09\% (\pm 36,14)$. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was in de SOC-cohort $-0,21 (\pm 0,69)$ uur/dag ($-1,75\% [\pm 5,89]$).

De gemiddelde afname van het aantal dagen/week met parenterale voeding in week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde was, op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen, $-1,34 (\pm 2,24)$ dagen/week, overeenkomend met een procentuele afname van $-21,33\% (\pm 34,09)$. Er was geen reductie van het aantal dagen per week met PV/IV-infusie in de SOC-groep.

Volwassenen

Teduglutide werd bestudeerd bij 17 patiënten met SBS verdeeld over vijf behandelingsgroepen gebruikmakend van doses van 0,03; 0,10 of 0,15 mg/kg teduglutide eenmaal per dag of 0,05 of 0,075 mg/kg tweemaal per dag in een 21 dagen durend *open-label*, multicenter onderzoek met variabele dosis. Behandeling leidde tot een verhoogde gastro-intestinale vochtabsorptie van ongeveer 750–1.000 ml/dag met verbeteringen in de absorptie van macronutriënten en elektrolyten, verminderde excretie van macronutriënten en van vocht via de stoma of de feces, en verbetering van cruciale structurele en functionele aanpassingen in de intestinale mucosa. De structurele aanpassingen waren van voorbijgaande aard en keerden terug naar basislijnwaarden binnen 3 weken na het stopzetten van de behandeling.

In het dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-hoofdonderzoek bij patiënten met SBS die parenterale voeding nodig hadden, werden 43 patiënten gerandomiseerd naar een dosis teduglutide van 0,05 mg/kg/dag en 43 patiënten naar placebo gedurende maximaal 24 weken.

Het deel van de personen die behandeld werden met teduglutide bij wie 20% tot 100% reductie aan parenterale voeding in week 20 en 24 werd bereikt, was statistisch significant verschillend van placebo

(27 op 43 personen; 62,8% versus 13 op 43 patiënten; 30,2%; $p = 0,002$). Behandeling met teduglutide resulteerde in een reductie van 4,4 l/week in parenterale voedingsvereisten (van een uitgangswaarde vóór de behandeling van 12,9 liter) versus 2,3 l/week (van een uitgangswaarde vóór behandeling van 13,2 liter) voor placebo na 24 weken. 21 patiënten behandeld met teduglutide (48,8%) versus 9 met placebo (20,9%) bereikten ten minste 1 dag reductie in toediening van parenterale voeding ($p = 0,008$).

97% van de patiënten (37 op 39 patiënten behandeld met teduglutide) die het placebogecontroleerde onderzoek afmaakten, werd opgenomen in een langetermijnvervolgonderzoek waar alle patiënten een dosis Revestive van 0,05 mg/kg per dag kregen gedurende nog eens 2 jaar. In totaal namen 88 patiënten deel aan dit vervolgonderzoek, van wie 39 in het eerdere onderzoek behandeld waren met placebo en 12 in het eerdere onderzoek waren opgenomen maar niet gerandomiseerd; 65 van de 88 patiënten voltooiden het vervolgonderzoek. Er bleef bewijs van een verhoogde reactie op de behandeling gedurende 2,5 jaar in alle aan teduglutide blootgestelde groepen voor wat betreft een vermindering van de hoeveelheid parenterale voeding, met een toename van extra dagen zonder parenterale voeding per week en het bereiken van beëindiging van de parenterale ondersteuning.

Dertig (30) van de 43 met teduglutide behandelde patiënten uit het hoofdonderzoek die in het vervolgonderzoek werden opgenomen, hebben in totaal 30 maanden van behandeling voltooid. Hiervan bereikten 28 patiënten (93%) een reductie van 20% of meer aan parenterale ondersteuning. Van de respondenten in het hoofdonderzoek die het vervolgonderzoek voltooiden, behielden 21 van de 22 (96%) hun reactie op teduglutide na nog eens 2 jaar aanvullende behandeling.

De gemiddelde reductie van parenterale voeding ($n = 30$) was 7,55 l/week (een reductie van 65,6% vanaf baseline). Tien (10) personen werden van hun parenterale ondersteuning afgehaald tijdens een behandeling van 30 maanden met teduglutide. Personen bleven op teduglutide, ook als ze niet langer parenterale voeding nodig hadden. Deze 10 personen hadden gedurende 1,2 tot 15,5 jaar behoefte gehad aan parenterale voedingsondersteuning, en vóór de behandeling met teduglutide behoefte aan 3,5 l/week tot 13,4 l/week aan parenterale voedingsondersteuning. Aan het eind van het onderzoek bereikten 21 (70%), 18 (60%) en 18 (60%) van de 30 deelnemers die het onderzoek voltooiden een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning.

Van de 39 placebopersonen voltooiden 29 een behandeling met teduglutide van 24 maanden. De gemiddelde reductie in parenterale voeding was 3,11 l/week (een extra reductie van 28,3%). Zestien (16; 55,2%) van de 29 personen die het onderzoek voltooiden, bereikten een reductie van 20% of meer aan parenterale voeding. Aan het eind van het onderzoek bereikten 14 (48,3%), 7 (24,1%) en 5 (17,2%) patiënten een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning. Twee (2) personen werden tijdens de behandeling met teduglutide van hun parenterale ondersteuning afgehaald.

Van de 12 personen die niet werden gerandomiseerd in het hoofdonderzoek voltooiden 6 behandeling met teduglutide van 24 maanden. De gemiddelde reductie in parenterale voeding was 4,0 l/week (39,4% reductie vanaf baseline – de start van het vervolgonderzoek) en 4 van de 6 personen die het onderzoek voltooiden (66,7%) bereikten een reductie van 20% of meer aan parenterale ondersteuning. Aan het eind van het onderzoek bereikten 3 (50%), 2 (33%) en 2 (33%) een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning. Eén persoon werd tijdens de behandeling met teduglutide van de parenterale ondersteuning afgehaald.

In een ander dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met SBS, die parenterale voeding nodig hadden, kregen de patiënten een dosis van 0,05 mg/kg/dag teduglutide ($n=35$), een dosis van 0,10 mg/kg/dag teduglutide ($n=32$) of placebo ($n=16$) gedurende 24 weken.

De analyse van de resultaten van de primaire werkzaamheid liet geen statistisch significant verschil zien tussen de groep met 0,10 mg/kg/dag teduglutide en de placebogroep, terwijl het deel van de personen die de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag teduglutide kregen, bij wie minstens 20% reductie aan parenterale voeding in week 20 en 24 werd bereikt, statistisch significant verschillend was t.o.v. placebo (46% versus 6,3%; $p < 0,01$). Behandeling met teduglutide resulteerde in een vermindering van de behoefte aan parenterale voeding met 2,5 l/week (van een uitgangswaarde van

9,6 liter vóór de behandeling) *versus* 0,9 l/week (van een uitgangswaarde van 10,7 liter vóór de behandeling) voor placebo na 24 weken.

Behandeling met teduglutide induceerde het uitbreiden van het absorberende epitheel door significant de villushoogte in de dunne darm te doen toenemen.

65 patiënten namen deel aan een follow-uponderzoek naar SBS gedurende een behandeling van nog eens 28 weken. Patiënten op teduglutide behielden gedurende de verlengde fase de dosis zoals hun voordien toegewezen, terwijl placebopatiënten gerandomiseerd werden naar actieve behandeling, ofwel 0,05 of 0,10 mg/kg/dag.

Van de patiënten die ten minste 20% reductie aan parenterale voeding bereikten in week 20 en week 24 in het initiële onderzoek, behield 75% deze respons op teduglutide tot na 1 jaar van continue behandeling.

De gemiddelde reductie van het wekelijkse volume aan parenterale voeding was 4,9 l/week (52% reductie t.o.v. de uitgangswaarde) na één jaar van continue behandeling met teduglutide.

Twee (2) patiënten op de aanbevolen dosis teduglutide werden na 24 weken van de parenterale voeding afgehaald. In het follow-uponderzoek werd één bijkomende patiënt van de parenterale voeding afgehaald.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Revestive in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten bij de behandeling van SBS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Teduglutide werd snel geabsorbeerd van subcutane injectieplaatsen met maximale plasmawaarden ongeveer 3–5 uur na de toediening van de dosis op alle dosisniveaus. De absolute biologische beschikbaarheid van subcutane teduglutide is hoog (88%). Er werd geen stapeling van teduglutide waargenomen na herhaalde subcutane toediening.

Distributie

Na subcutane toediening had teduglutide een schijnbaar distributievolume van 26 liter bij patiënten met SBS.

Biotransformatie

Het metabolisme van teduglutide is niet volledig bekend. Aangezien teduglutide een peptide is, is het waarschijnlijk dat het hoofdmechanisme voor peptidemetabolisme wordt gevolgd.

Eliminatie

Teduglutide heeft een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Na intraveneuze toediening was de plasmaklaring van teduglutide, die equivalent is aan de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), ongeveer 127 ml/h/kg. Renale eliminatie werd bevestigd in een onderzoek dat de farmacokinetiek bestudeerde in personen met nierfunctiestoornissen. Er werd geen stapeling van teduglutide gezien na herhaalde subcutane toedieningen.

Dosislineariteit

De snelheid en omvang van de absorptie van teduglutide zijn dosisafhankelijk na enkelvoudige en herhaalde subcutane doses tot 20 mg.

Farmacokinetiek in subpopulaties

Pediatrische patiënten

Na subcutane toediening werd met een farmacokinetisch populatiemodel op basis van in de populatie afgenomen PK-stalen na een dagelijkse s.c. dosis van 0,05 mg/kg, een vergelijkbare C_{\max} (die de werkzaamheidsrespons bepaalt) van teduglutide aangetoond in de verschillende leeftijdsgroepen (gecorrigeerde gestatieleeftijd van 4 maanden tot 17 jaar). Bij patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot 17 jaar werden echter een lagere blootstelling (AUC) en een kortere halfwaardetijd vastgesteld in vergelijking met volwassenen. Het farmacokinetisch profiel van teduglutide bij deze pediatrie populatie, beoordeeld op basis van klaring en distributievolume, verschilde van het profiel dat bij volwassenen werd waargenomen na correctie voor lichaamsgewicht. De klaring daalt specifiek met een toenemende leeftijd, van 4 maanden tot volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor pediatrie patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis en terminale nierziekte (ESRD, *end-stage renal disease*).

Geslacht

In klinische onderzoeken werden geen klinisch relevante verschillen tussen de geslachten gezien.

Ouderen

In een fase 1-onderzoek konden geen verschillen in de farmacokinetiek van teduglutide worden gedetecteerd tussen gezonde personen jonger dan 65 jaar *versus* personen ouder dan 65 jaar. De ervaring bij personen van 75 jaar en ouder is beperkt.

Leverfunctiestoornissen

In een fase 1-onderzoek werd het effect van leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van teduglutide na subcutane toediening van 20 mg teduglutide onderzocht. De maximale blootstelling en de algemene omvang van de blootstelling aan teduglutide na enkelvoudige subcutane doses van 20 mg waren lager (10–15%) bij personen met matige leverfunctiestoornissen dan bij gezonde controlepersonen.

Nierfunctiestoornissen

In een fase 1-onderzoek werd het effect van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van teduglutide na subcutane toediening van 10 mg teduglutide onderzocht. Bij progressieve nierfunctiestoornissen tot en met terminale nierziekte namen de primaire farmacokinetische parameters toe met maximaal een factor 2,6 (AUC_{inf}) en 2,1 (C_{\max}) in vergelijking met gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hyperplasie in de galblaas en gal- en pancreaswegen werd waargenomen in subchronisch en chronisch toxicologisch onderzoek. Deze waarnemingen waren mogelijk geassocieerd met de verwachte bedoelde farmacologie van teduglutide en waren in wisselende mate binnen een herstelperiode van 8-13 weken reversibel na chronische toediening.

Reacties op de injectieplaats

In preklinische onderzoeken werden ernstige granulomateuze ontstekingen gezien geassocieerd met de injectieplaatsen.

Carcinogeniciteit/mutageniciteit

Teduglutide was negatief wanneer getest in een standaard reeks testen op genotoxiciteit.

In een carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten waren aan de behandeling gerelateerde goedaardige neoplasmata onder meer tumoren van het epitheel van de galwegen bij mannetjes blootgesteld aan plasmawaarden van teduglutide die ongeveer 32 en 155 keer hoger waren dan die bij patiënten die de aanbevolen dagelijkse dosis kregen toegediend (incidentie van respectievelijk 1 op 44 en 4 op 48). Adenomen van de mucosa van het jejunum werden waargenomen bij 1 op 50 en 5 op 50 mannetjes blootgesteld aan plasmawaarden van teduglutide die ongeveer 10 en 155 keer hoger waren dan die bij

patiënten die de aanbevolen dagelijkse dosis kregen toegediend. Daarnaast werd een jejunaal adenocarcinoom waargenomen in een mannetjesrat die de laagst geteste dosis kreeg toegediend (plasmablootstellingsmarge dierlijk: humaan van ongeveer 10).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Bij ratten en konijnen werden onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd die teduglutide evalueerden bij doses van 0, 2, 10 en 50 mg/kg/dag subcutaan. Teduglutide werd niet geassocieerd met effecten op de reproductiviteit, in-utero- of ontwikkelingsparameters gemeten in onderzoeken naar fertiliteit, embryofetale ontwikkeling en pre- en postnatale ontwikkeling. Farmacokinetische gegevens toonden aan dat de blootstelling aan teduglutide bij foetale konijnen en gezoogde ratjes zeer laag was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

L-histidine

Mannitol

Natriumfosfaatmonohydraat

Dinatriumfosfaatheptahydraat

Natriumhydroxide (pH-aanpassing)

Zoutzuur (pH-aanpassing)

Oplosmiddel

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

4 jaar.

Gereconstitueerd product

Chemische en fysische stabiliteit zijn aangetoond gedurende 3 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de oplossing onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode van reconstitutie het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn ze normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

Injectieflacon (glas) van 3 ml met een rubberen stop (broombutyl) die 5 mg teduglutide bevat.

Oplosmiddel

Voorgevulde spuit (glas) met zuigers (broombutyl) die 0,5 ml oplosmiddel bevat.

Verpakkingsgrootten van 1 injectieflacon met poeder met 1 voorgevulde spuit of 28 injectieflacons met poeder met 28 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bepaling van het aantal injectieflacons nodig voor toediening van één dosis moet gebaseerd zijn op het gewicht van de individuele patiënt en de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag. De arts dient bij ieder bezoek de patiënt te wegen, de dagelijks toe te dienen dosis tot het volgende bezoek te bepalen en de patiënt hiervan op de hoogte te brengen.

Tabellen met de injectievolumes op basis van de aanbevolen dosis per lichaamsgewicht voor volwassenen en pediatrische patiënten worden in rubriek 4.2 weergegeven.

Een reconstitutie naald moet op de voorgevulde spuit worden bevestigd.

Het poeder in de injectieflacon moet vervolgens opgelost worden door het toevoegen van al het oplosmiddel uit de voorgevulde spuit.

De injectieflacon mag niet geschud worden, maar kan tussen de handpalmen gerold worden en eenmaal voorzichtig ondersteboven worden gedraaid. Zuig de injectievloeistof op in een 1ml-injectiespuit (of een 0,5ml-injectiespuit of kleiner voor pediatrisch gebruik) met een schaalverdeling in stappen van 0,02 ml of kleiner (niet aanwezig in de verpakking) zodra een heldere, kleurloze oplossing is gevormd in de injectieflacon.

Herhaal de procedure voor een tweede injectieflacon als er twee injectieflacons nodig zijn en zuig de bijkomende injectievloeistof op in de injectiespuit met de oplossing van de eerste injectieflacon. Verwijder het volume dat de voorgeschreven dosis in ml overschrijdt en gooi het weg.

De oplossing moet subcutaan geïnjecteerd worden met een dunne naald voor subcutane injectie in een schoon gedeelte van het abdomen, of als dat niet mogelijk is, van de dij (zie rubriek 4.2 Wijze van toediening).

Gedetailleerde instructies over de bereiding en injectie van Revestive staan vermeld in de bijsluiter.

De oplossing mag niet gebruikt worden als deze troebel is of deeltjes bevat.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle naalden en spuiten moeten worden verwijderd in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 augustus 2012
Datum van laatste verlenging: 23 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wenen
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Internationaal Kortedarmsyndroom (SBS)-register</p> <p>Niet-interventioneel (NIS)-onderzoek gebaseerd op een protocol goedgekeurd door de CHMP, met de bedoeling verdere veiligheidsgegevens te verzamelen om het mogelijke en geïdentificeerde risico, zoals aangegeven in het RMP, verder op te helderen.</p> <p>Interim-gegevens van het NIS dienen ieder tweede jaar aangeleverd te worden.</p>	<p>Vier interim-rapporten zullen binnen zes maanden na de datavergrendelingspunten (d.w.z. Q4 2016, Q4 2018, Q4 2020 en Q4 2022) worden aangeleverd.</p>
Eindrapport van het onderzoek	Q2 2033

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Revestive 1,25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
teduglutide
Voor kinderen en jongeren tot 18 jaar

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 1,25 mg teduglutide. Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 1,25 mg teduglutide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 2,5 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: L-histidine, mannitol, natriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatheptahydraat.
Oplosmiddel: water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
28 injectieflacons met poeder die 1,25 mg teduglutide bevatten
28 voorgevulde spuiten die 0,5 ml oplosmiddel bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Na reconstitutie dient de oplossing onmiddellijk gebruikt te worden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/787/003 28 injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Revestive 1,25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revestive 5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
teduglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 5 mg teduglutide. Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 5 mg teduglutide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 10 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: L-histidine, mannitol, natriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatheptahydraat, natriumhydroxide (pH-aanpassing), zoutzuur (pH-aanpassing).
Oplosmiddel: water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder die 5 mg teduglutide bevat
1 voorgevulde spuit die 0,5 ml oplosmiddel bevat
28 injectieflacons met poeder die 5 mg teduglutide bevatten
28 voorgevulde spuiten die 0,5 ml oplosmiddel bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.
Na reconstitutie dient de oplossing onmiddellijk gebruikt te worden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/787/002 1 injectieflacon
EU/1/12/787/001 28 injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Revestive 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Revestive 1,25 mg poeder voor oplossing voor injectie
teduglutide
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,25 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Revestive 5 mg poeder voor oplossing voor injectie

teduglutide

Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Revestive

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

Voor reconstitutie

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Revestive 1,25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie teduglutide

Voor kinderen en jongeren tot 18 jaar

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Revestive en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Revestive en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Revestive bevat de werkzame stof teduglutide. Het verbetert de opname van voedingsstoffen en vocht uit het overblijvende deel van het darmkanaal van uw kind.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen en jongeren (in de leeftijd van 4 maanden en ouder) met het kortedarmsyndroom. Het kortedarmsyndroom is een stoornis waarbij voedingsstoffen en vocht niet kunnen worden opgenomen vanuit het darmkanaal. Vaak treedt de aandoening op als gevolg van een operatieve verwijdering van (een deel van) de dunne darm.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of uw kind is allergisch voor restsporen van tetracycline.
- Uw kind heeft kanker of er wordt vermoed dat uw kind kanker heeft.
- Uw kind heeft de afgelopen 5 jaar kanker van het maag-darmkanaal, inclusief lever, galblaas of galkanalen, en alvleesklier gehad.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts van uw kind voordat u dit middel gebruikt:

- als uw kind een ernstig verminderde leverfunctie heeft. De arts zal hiermee rekening houden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel.
- als uw kind lijdt aan bepaalde cardiovasculaire ziektes (hart- en/of vaataandoeningen), zoals een hoge bloeddruk (hypertensie) of als uw kind een zwak hart heeft (hartfalen). De tekenen en verschijnselen omvatten plotse gewichtstoename, een opgezwollen gezicht, gezwollen enkels en/of kortademigheid.
- als uw kind andere ernstige aandoeningen heeft die niet goed onder controle zijn. De arts zal hiermee rekening houden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel.
- als uw kind een verminderde nierfunctie heeft. Het kan dan nodig zijn dat de arts uw kind een lagere dosis van dit geneesmiddel geeft.

Bij het begin van en tijdens de behandeling met dit middel kan de arts de hoeveelheid intraveneus vocht of intraveneuze voeding die uw kind krijgt, aanpassen.

Medische controles voorafgaand aan en tijdens de behandeling met dit middel

Voordat met de behandeling met dit geneesmiddel wordt begonnen, wordt er bij uw kind een test gedaan om te zien of er bloed in de ontlasting zit. Uw kind krijgt ook een colonoscopie (een procedure waarbij in zijn/haar dikke darm en endeldarm wordt gekeken om na te gaan of er poliepen (kleine, abnormale vergroeiingen) aanwezig zijn en ze te laten verwijderen) als hij/zij om een onverklaarbare reden bloed in zijn/haar ontlasting heeft. Als er poliepen worden gevonden voorafgaand aan behandeling met dit middel, zal de arts beslissen of uw kind dit geneesmiddel mag gebruiken. Dit middel mag niet gebruikt worden als er tijdens colonoscopie kanker wordt vastgesteld. Als uw kind de behandeling met dit middel voortzet, zal de arts aanvullende colonoscopieën uitvoeren. De arts zal de lichaamsvloeistoffen en de elektrolyten van uw kind controleren, omdat een verstoord evenwicht een overvulling met vocht of uitdroging kan veroorzaken.

De arts zal speciale aandacht geven aan de werking van de dunne darm van uw kind en deze controleren. Hierbij zal worden gelet op klachten en verschijnselen die kunnen wijzen op problemen met de galblaas, galwegen en alvleesklier (pancreas) van uw kind.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen in de leeftijd jonger dan 4 maanden

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij kinderen in de leeftijd jonger dan 4 maanden aangezien de ervaring met dit middel in deze leeftijdsgroep beperkt is.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Revestive nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit middel kan invloed hebben op hoe andere geneesmiddelen worden opgenomen vanuit het darmkanaal en bijgevolg op hoe goed ze werken. Het kan nodig zijn dat de arts de dosis van andere geneesmiddelen van uw kind moet aanpassen.

Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van dit middel is niet aanbevolen als uw kind zwanger is of borstvoeding geeft.

Is uw kind zwanger, denkt uw kind zwanger te zijn, wil uw kind zwanger worden of geeft uw kind borstvoeding? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige voordat uw kind dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Als dit bij uw kind het geval is, mag hij/zij niet autorijden, fietsen of machines gebruiken totdat uw kind zich beter voelt.

Belangrijke informatie over sommige stoffen in dit middel

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

Voorzichtigheid is geboden als uw kind allergisch is voor tetracycline (zie de rubriek '**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**').

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

Dosis

De aanbevolen dagelijkse dosering voor uw kind is 0,05 mg per kg lichaamsgewicht. De dosis wordt weergegeven in milliliter (ml) oplossing.

De arts zal de voor uw kind geschikte dosis bepalen, afhankelijk van zijn/haar lichaamsgewicht. De arts zal u vertellen welke dosis u moet injecteren. Als u twijfelt, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe gebruikt u dit middel?

Dit middel wordt eenmaal per dag onder de huid (subcutaan) geïnjecteerd. De injectie kan door uzelf worden toegediend of door een andere persoon, bijvoorbeeld de arts van uw kind, zijn/haar assistent of uw thuisverpleging. Als u, of diegene die voor uw kind zorgt, het geneesmiddel injecteert, moet u of die persoon een adequate training van de arts of verpleegkundige krijgen. U vindt gedetailleerde instructies voor injecties aan het einde van deze bijsluiter.

Het wordt sterk aanbevolen om, telkens wanneer uw kind een dosis van dit middel krijgt, de naam en het partijnummer van het product te noteren zodat de gebruikte partijen worden bijgehouden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u meer van dit middel geïnjecteerd dan voorgeschreven door de arts van uw kind? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Bent u vergeten om dit geneesmiddel te injecteren (of kunt u het niet op het gebruikelijke tijdstip injecteren), injecteer het dan zo snel mogelijk op dezelfde dag. Dien nooit meer dan één injectie toe op een enkele dag. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Blijf dit geneesmiddel gebruiken zolang de arts van uw kind het voor hem/haar voorschrijft. Stop het gebruik van dit geneesmiddel niet zonder de arts te raadplegen, aangezien plotseling stoppen veranderingen in de vochtbalans van uw kind kan veroorzaken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek onmiddellijk medische hulp als een van de volgende bijwerkingen optreedt:

Vaak (kan 1 op de 10 personen treffen):

- Congestief hartfalen (onvoldoende pompfunctie van het hart). Neem contact op met uw arts als uw kind last heeft van vermoeidheid, kortademigheid of zwelling van enkels of benen of opgezwollen gezicht.
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis). Neem contact op met uw arts of de spoedeisende hulp als uw kind ernstige maagpijn en koorts krijgt.
- Darmafsluiting (blokkering van de darm). Neem contact op met uw arts of de spoedeisende hulp als uw kind last krijgt van ernstige maagpijn, braken en verstopping (obstipatie).
- Verminderde uitstroom van gal vanuit de galblaas en/of ontsteking van de galblaas. Neem contact op met uw arts of de spoedeisende hulp als uw kind last krijgt van geel worden van de huid en het wit van de ogen, jeuk, donkere urine en lichtgekleurde ontlasting of pijn rechtsboven of in het midden van de buikstreek.

Soms (kan 1 op de 100 personen treffen):

- Flauwvallen. Als de hartslag en de ademhaling normaal zijn en uw kind komt weer snel bij kennis, praat dan met de arts. In andere gevallen moet u zo snel mogelijk hulp zoeken.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Luchtweginfectie (elke infectie van de bijholten, keel, luchtwegen of longen)
- Hoofdpijn
- Maagpijn, opgezette maag, misselijkheid, zwelling van stoma (een kunstmatige opening voor verwijdering van afvalstoffen), braken
- Roodheid, pijn of zwelling op de injectieplaats

Vaak (kan tot 1 op de 10 personen treffen):

- Griep of griepachtige verschijnselen
- Verminderde eetlust
- Zwelling van handen en/of voeten
- Slaapproblemen, angst
- Hoest, kortademigheid
- Poliepen (kleine abnormale vergroeiingen) in de dikke darm van uw kind
- Winderigheid (flatulentie)
- Vernauwing of blokkering van de afvoergang van de alvleesklier bij uw kind, die een ontsteking van de alvleesklier kan veroorzaken
- Ontsteking van de galblaas

Soms (tot 1 op de 100 personen treffen):

- Poliepen (kleine abnormale vergroeiingen) in de dunne darm van uw kind

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Allergische reactie (overgevoeligheid)
- Vasthouden van vocht
- Poliepen (kleine abnormale vergroeiingen) in de maag van uw kind

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn over het algemeen vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen worden waargenomen.

De ervaring met kinderen jonger dan 4 maanden is beperkt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de injectieflacon en de voorgevulde spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Na reconstitutie moet de oplossing, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt worden. Chemische en fysische stabiliteit zijn echter aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Gooi alle naalden en spuiten weg in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is teduglutide. Eén injectieflacon met poeder bevat 1,25 mg teduglutide. Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 1,25 mg teduglutide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 2,5 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, mannitol, natriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatheptahydraat.
- Het oplosmiddel bevat water voor injectie.

Hoe ziet Revestive eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit middel is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (1,25 mg teduglutide in een injectieflacon; 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit).

Het poeder is wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

Dit middel is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 28 injectieflacons met poeder en met 28 voorgevulde spuiten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

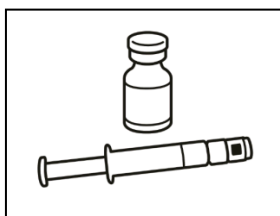
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Instructies voor het bereiden en injecteren van Revestive

Belangrijke informatie:

- Lees de bijsluiter voordat u Revestive gebruikt.
- Revestive moet onder de huid worden geïnjecteerd (subcutane injectie).
- Injecteer Revestive niet in een ader (intraveneus) of een spier (intramusculair).
- Houd Revestive buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Gebruik Revestive niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de injectieflacon en de voorgevulde spuit. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Na reconstitutie moet de oplossing, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt worden. Chemische en fysische stabiliteit zijn echter aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.
- Gebruik Revestive niet als u merkt dat de oplossing troebel is of deeltjes bevat.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.
- Gooi alle naalden en spuiten in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.



Materialen meegeleverd in de verpakking:

- 28 injectieflacons met 1,25 mg teduglutide als poeder
- 28 voorgevulde spuiten met oplosmiddel

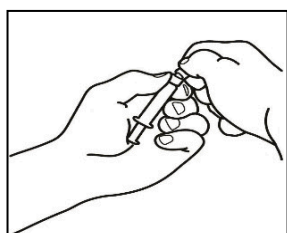
Benodigde materialen die niet in de verpakking zijn inbegrepen:

- Reconstitutiennaalden (dikte 22 G, lengte 1½ inch [0,7 x 40 mm])
- 0,5ml- of 1ml-injectiespuiten (met een schaalverdeling in stappen van 0,02 ml of kleiner). **Voor kinderen kan een injectiespuit van 0,5 ml (of kleiner) worden gebruikt**
- Dunne injectienaalden voor subcutane injectie (bv. dikte 26 G, lengte 5/8 inch [0,45 x 16 mm], of kleinere naalden voor kinderen, indien nodig)
- Alcoholdoekjes
- Alcoholwatjes
- Een prikbestendige afvalcontainer voor het veilig verwijderen van de gebruikte spuiten en naalden

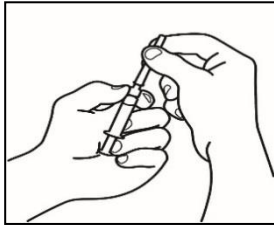
LET OP: Zorg vóór u begint voor een schoon werkoppervlak en was uw handen voordat u met de bereiding start.

1. Zet de voorgevulde spuit in elkaar

Zodra u alle materialen klaar heeft, moet u de voorgevulde spuit in elkaar zetten. De volgende procedure laat zien hoe dit moet:



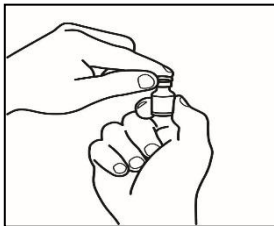
1.1 Neem de voorgevulde spuit met oplosmiddel en verwijder het bovenste gedeelte van de witte plastic dop zodat de reconstitutiennaald hierop kan worden bevestigd.



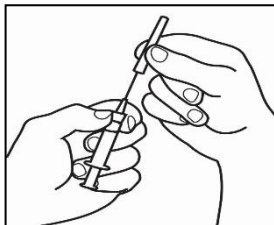
1.2 Bevestig de reconstitutiennaald (22 G, 1½ inch [0,7 x 40 mm]) op de klaargemaakte voorgevulde spuit door deze er rechtsom op te schroeven.

2. Los het poeder op

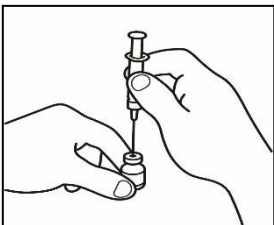
Nu bent u klaar om het poeder met het oplosmiddel op te lossen.



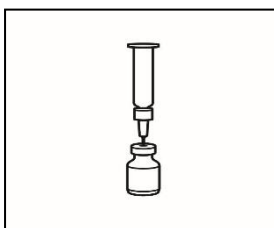
2.1 Verwijder de blauwe *flip-off* dop van de injectieflacon met poeder, veeg de bovenkant af met een alcoholdoekje en laat drogen. Raak de bovenzijde van de injectieflacon niet aan.



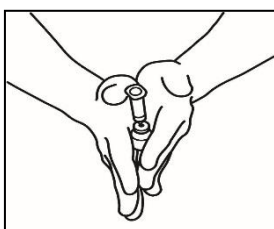
2.2 Verwijder de dop van de reconstitutiennaald die op de klaargemaakte voorgevulde spuit met oplosmiddel zit, zonder de tip van de naald aan te raken.



2.3 Neem de injectieflacon met poeder en steek de reconstitutiennaald die op de klaargemaakte voorgevulde spuit zit, in het midden van de rubberen stop. Duw de zuiger voorzichtig helemaal naar beneden om al het oplosmiddel in de injectieflacon te injecteren.

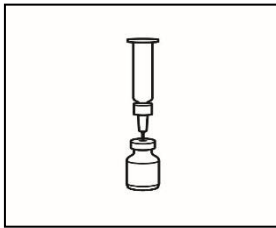


2.4 Laat de reconstitutiennaald en de lege spuit in de injectieflacon zitten. Laat de injectieflacon gedurende ongeveer 30 seconden rusten.



2.5 Rol de injectieflacon zachtjes, gedurende ongeveer 15 seconden, tussen uw handpalmen. Draai de injectieflacon dan eenmaal zachtjes ondersteboven, met de reconstitutiennaald en de lege spuit nog steeds in de injectieflacon.

LET OP: Schud de injectieflacon niet. Door schudden van de injectieflacon kan er schuim ontstaan, wat het moeilijk maakt om de oplossing uit de injectieflacon te halen.



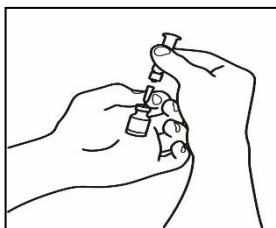
2.6 Laat de injectieflacon gedurende ongeveer twee minuten rusten.

2.7 Kijk of er in de injectieflacon nog onopgelost poeder aanwezig is. Als er nog poeder aanwezig is, herhaal dan de stappen 2.5 en 2.6. Schud de injectieflacon niet. Als er nog steeds onopgelost poeder is, gooi de injectieflacon dan weg en hervat de bereiding vanaf het begin met een nieuwe injectieflacon.

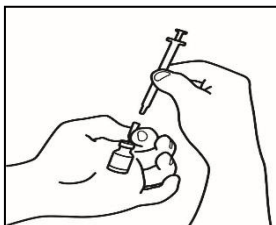
LET OP: De uiteindelijke oplossing moet helder zijn. Als de oplossing troebel is of deeltjes bevat, injecteer deze dan niet.

LET OP: Zodra de oplossing is bereid, moet deze onmiddellijk worden gebruikt. De oplossing moet beneden de 25°C worden bewaard en de maximale bewaartijd is vierentwintig uur.

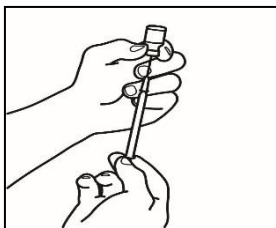
3. Maak de injectiespuit klaar



3.1 Haal de reconstitutespuit van de reconstitutiennaald, die nog steeds in de injectieflacon zit, en gooi de reconstitutespuit weg.

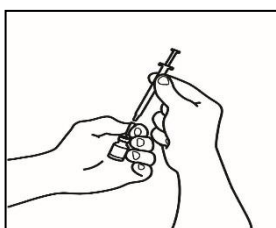


3.2 Neem de injectiespuit en bevestig hem op de reconstitutiennaald, die nog steeds in de injectieflacon zit.

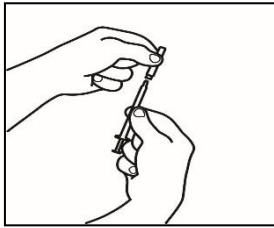


3.3 Draai de injectieflacon ondersteboven, schuif de tip van de reconstitutiennaald dicht bij de stop. Vul de spuit met alle medicatie door de zuiger zachtjes terug te trekken.

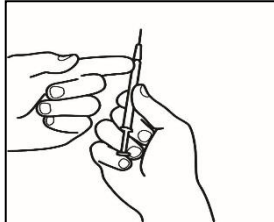
LET OP: Als de arts van uw kind u heeft gezegd dat u twee injectieflacons nodig heeft, bereid dan een tweede voorgevulde spuit met oplosmiddel en een tweede injectieflacon met poeder, zoals getoond in de hoofdstappen 1 en 2. Trek de oplossing van de tweede injectieflacon in dezelfde injectiespuit op door stap 3 te herhalen.



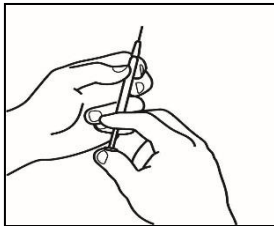
3.4 Haal de injectiespuit van de reconstitutiennaald af, maar laat de naald in de injectieflacon zitten. Gooi de injectieflacon en de reconstitutiennaald samen weg in de afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.



3.5 Pak de injectienaald, maar verwijder de plastic dop van de naald niet. Bevestig de naald aan de injectiespuit met het geneesmiddel.

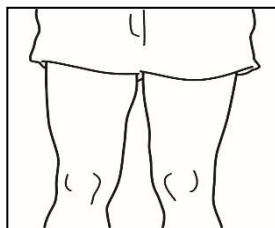
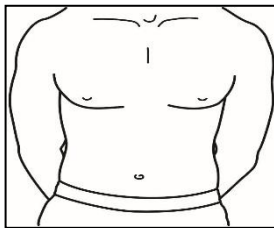


3.6 Controleer op luchtbelllen. Als er luchtbelllen aanwezig zijn, tik dan zachtjes tegen de spuit tot de belllen naar boven stijgen. Duw de zuiger dan zachtjes in om de lucht te verwijderen.



3.7 De dosis van uw kind in ml werd berekend door de arts van uw kind. Verwijder het teveel aan oplossing uit de spuit met de dop nog op de naald totdat uw dosis wordt bereikt.

4. Injecteer de oplossing

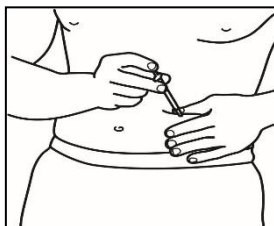


4.1 Zoek een plaats op de buik van uw kind, of als hij/zij pijn of verhard weefsel heeft op zijn/haar buik, op de dij van uw kind waar u gemakkelijk de injectie kunt toedienen (zie tekening).

LET OP: Gebruik niet steeds dezelfde plaats voor elke injectie. Wissel van plaats (gebruik de bovenzijde, de onderzijde, en de linker- en rechterzijde van de buik van uw kind) om ongemak te voorkomen. Vermijd plaatsen die ontstoken of gezwollen zijn, die littekens vertonen of waar een moedervlek, geboortevlek of ander letsel aanwezig is.



4.2 Maak de plaats van injectie op de huid van uw kind schoon met een alcoholvatje en doe dit met een ronddraaiende beweging van binnen naar buiten. Laat aan de lucht drogen.



4.3 Verwijder de plastic dop van de naald op de klaargemaakte injectiespuit. Neem voorzichtig de gereinigde huid ter hoogte van de injectieplaats met één hand vast. Houd de spuit met uw andere hand vast alsof u een potlood vasthoudt. Buig uw pols naar achteren en breng de naald in een hoek van 45° snel in.

4.4 Trek de zuiger een beetje terug. Als u bloed ziet in de naald, trek de naald dan terug en vervang de naald op de injectiespuit door een schone naald met dezelfde maat. U kunt het geneesmiddel dat in

de spuit zit nog steeds gebruiken. Probeer op een andere plek van de schoongemaakte huid te injecteren.

4.5 Injecteer het geneesmiddel door de zuiger langzaam, maar gelijkmatig in te drukken totdat alle medicatie geïnjecteerd is en de spuit leeg is.

4.6 Trek de naald recht uit de huid, en gooi de naald en de spuit samen in de afvalcontainer voor scherpe voorwerpen. Er kan een kleine bloeding optreden. Druk, indien nodig, zachtjes met een alcoholvatje of een stukje verbandgaas van 2 x 2 op de injectieplaats totdat het bloeden is gestopt.

4.7 Gooi alle naalden en spuiten weg in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen of een container met een harde wand (bv. een fles van een schoonmaakmiddel met een dop). Deze container moet prikbestendig zijn (zowel van boven als aan de wanden). Als u een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen nodig heeft, neem dan contact op met de arts van uw kind.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Revestive 5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie teduglutide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Revestive en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Revestive en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Revestive bevat de werkzame stof teduglutide. Het verbetert de opname van voedingsstoffen en vocht uit het overblijvende deel van uw darmkanaal.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen, kinderen en jongeren (in de leeftijd van 4 maanden en ouder) met het kortedarmsyndroom. Het kortedarmsyndroom is een stoornis waarbij voedingsstoffen en vocht niet kunnen worden opgenomen vanuit het darmkanaal. Vaak treedt de aandoening op als gevolg van een operatieve verwijdering van (een deel van) de dunne darm.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of u bent allergisch voor restsporen van tetracycline.
- U heeft kanker of er wordt vermoed dat u kanker heeft.
- U heeft de afgelopen 5 jaar kanker van het maagdarmkanaal, inclusief lever, galblaas of galkanalen, en alvleesklier gehad.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een ernstig verminderde leverfunctie heeft. Uw arts zal hiermee rekening houden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel.
- als u lijdt aan bepaalde cardiovasculaire ziektes (hart- en/of vaataandoeningen), zoals een hoge bloeddruk (hypertensie) of als u een zwak hart heeft (hartfalen). De tekenen en verschijnselen

omvatten plotse gewichtstoename, een opgezwollen gezicht, gezwollen enkels en/of kortademigheid.

- als u andere ernstige aandoeningen heeft die niet goed onder controle zijn. Uw arts zal hiermee rekening houden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel.
- als u een verminderde nierfunctie heeft. Het kan dan nodig zijn dat uw arts u een lagere dosis van dit geneesmiddel geeft.

Bij het begin van en tijdens de behandeling met dit middel kan uw arts de hoeveelheid intraveneus vocht of intraveneuze voeding die u krijgt, aanpassen.

Medische controles voorafgaand aan en tijdens de behandeling met dit middel

Voordat u begint met de behandeling met dit geneesmiddel zal uw arts een colonoscopie moeten uitvoeren (een procedure waarbij de binnenzijde van uw dikke darm [colon] en endeldarm [rectum] wordt bekeken) om na te gaan of er poliepen (kleine, abnormale vergroeiingen) aanwezig zijn en deze te verwijderen. Het wordt aangeraden om dit onderzoek eenmaal per jaar tijdens de eerste 2 jaar na aanvang van de behandeling en daarna minimaal elke vijf jaar te laten uitvoeren door uw arts. Als voorafgaand aan of tijdens uw behandeling met dit middel poliepen worden ontdekt, zal uw arts bepalen of u dit geneesmiddel moet blijven gebruiken. Als er kanker wordt ontdekt gedurende uw colonoscopie, dan mag dit middel niet gebruikt worden. De arts zal uw lichaamsvloeistoffen en elektrolyten controleren, omdat een verstoord evenwicht een overvulling met vocht of uitdroging kan veroorzaken.

Uw arts zal speciale aandacht geven aan de werking van uw dunne darm en deze controleren. Hierbij zal worden gelet op klachten en verschijnselen die kunnen wijzen op problemen met uw galblaas, galwegen en alvleesklier (pancreas).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Medische controles voorafgaand aan en tijdens de behandeling met dit middel

Voordat u de behandeling met dit geneesmiddel begint, moet er bij u een test worden gedaan om te zien of er bloed in de ontlasting zit. U krijgt ook een colonoscopie (een procedure waarbij in uw dikke darm en endeldarm wordt gekeken om na te gaan of er poliepen (kleine, abnormale vergroeiingen) aanwezig zijn en ze te laten verwijderen) als u om een onverklaarbare reden bloed in uw ontlasting heeft. Als er poliepen worden gevonden voorafgaand aan uw behandeling met dit middel, zal uw arts beslissen of u dit geneesmiddel mag gebruiken. Dit middel mag niet gebruikt worden als er tijdens uw colonoscopie kanker wordt vastgesteld. Als u de behandeling met dit middel voortzet, zal uw arts elk jaar een colonoscopie uitvoeren. De arts zal de lichaamsvloeistoffen en de elektrolyten van uw kind controleren, omdat een verstoord evenwicht een overvulling met vocht of uitdroging kan veroorzaken.

Kinderen in de leeftijd jonger dan 4 maanden

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij kinderen in de leeftijd jonger dan 4 maanden aangezien de ervaring met dit middel in deze leeftijdsgroep beperkt is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Revestive nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit middel kan invloed hebben op hoe andere geneesmiddelen worden opgenomen vanuit het darmkanaal en bijgevolg op hoe goed ze werken. Het kan nodig zijn dat uw arts de dosis van andere geneesmiddelen moet aanpassen.

Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van dit middel is niet aanbevolen als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Als dit bij u het geval is, rijd dan niet met een auto en gebruik geen machines totdat u zich beter voelt.

Belangrijke informatie over sommige stoffen in dit middel

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

Voorzichtigheid is geboden als u allergisch bent voor tetracycline (zie de rubriek '**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**').

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dosis

De aanbevolen dagelijkse dosering is 0,05 mg per kg lichaamsgewicht. De dosis wordt weergegeven in milliliter (ml) oplossing.

Uw arts zal de voor u geschikte dosis bepalen, afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal u vertellen welke dosis u moet injecteren. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Gebruik bij kinderen en jongeren

Revestive kan gebruikt worden bij kinderen en jongeren (in de leeftijd van 4 maanden en ouder). Gebruik dit geneesmiddel precies zoals uw arts u dat heeft verteld.

Hoe gebruikt u dit middel?

Dit middel wordt eenmaal per dag onder de huid (subcutaan) geïnjecteerd. De injectie kan door uzelf worden toegediend of door een andere persoon, bijvoorbeeld uw arts, zijn/haar assistent of uw thuisverpleging. Als u, of diegene die voor u zorgt, het geneesmiddel injecteert, moet u of die persoon een adequate training van uw arts of verpleegkundige krijgen. U vindt gedetailleerde instructies voor injecties aan het einde van deze bijsluiter.

Het wordt sterk aanbevolen om, telkens wanneer u of uw kind een dosis van dit middel krijgt, de naam en het partijnummer van het product te noteren zodat de gebruikte partijen worden bijgehouden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u meer van dit middel geïnjecteerd dan voorgeschreven door uw arts? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Bent u vergeten om dit geneesmiddel te injecteren (of kunt u het niet op het gebruikelijke tijdstip injecteren), injecteer het dan zo snel mogelijk op dezelfde dag. Dien nooit meer dan één injectie toe op een enkele dag. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Blijf dit geneesmiddel gebruiken zolang uw arts u het voorschrijft. Stop het gebruik van dit geneesmiddel niet zonder uw arts te raadplegen, aangezien plotseling stoppen veranderingen in uw vochtbalans kan veroorzaken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek onmiddellijk medische hulp als een van de volgende bijwerkingen optreedt:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Congestief hartfalen (onvoldoende pompfunctie van het hart). Neem contact op met uw arts als u last heeft van vermoeidheid, kortademigheid of zwelling van enkels of benen of opgezwollen gezicht.
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis). Neem contact op met uw arts of de spoedeisende hulp als u ernstige maagpijn en koorts krijgt.
- Darmafsluiting (blokkering van de darm). Neem contact op met uw arts of de spoedeisende hulp als u last krijgt van ernstige maagpijn, braken en verstopping (obstipatie).
- Verminderde uitstroom van gal vanuit de galblaas en/of ontsteking van de galblaas. Neem contact op met uw arts of de spoedeisende hulp als u last krijgt van geel worden van de huid en het wit van de ogen, jeuk, donkere urine en lichtgekleurde ontlasting of pijn rechtsboven of in het midden van de buikstreek.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Flauwvallen. Als de hartslag en de ademhaling normaal zijn en u komt weer snel bij kennis, praat dan met uw arts. In andere gevallen moet u zo snel mogelijk hulp zoeken.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen):

- Luchtweginfectie (elke infectie van de bijholten, keel, luchtwegen of longen)
- Hoofdpijn
- Maagpijn, opgezette maag, misselijkheid, zwelling van stoma (een kunstmatige opening voor verwijdering van afvalstoffen), braken
- Roodheid, pijn of zwelling op de injectieplaats

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Griep of griepachtige verschijnselen
- Verminderde eetlust
- Zwelling van handen en/of voeten
- Slaapproblemen, angst
- Hoest, kortademigheid
- Poliepen (kleine abnormale vergroeiingen) in uw dikke darm
- Winderigheid (flatulentie)
- Vernauwing of blokkering van de afvoergang van uw alvleesklier, die een ontsteking van de alvleesklier kan veroorzaken
- Ontsteking van de galblaas

Soms (kan tot 1 op de 100 personen treffen):

- Poliepen (kleine abnormale vergroeiingen) in uw dunne darm

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Allergische reactie (overgevoeligheid)
- Vasthouden van vocht
- Poliepen (kleine abnormale vergroeiingen) in uw maag

Gebruik bij kinderen en jongeren

De bijwerkingen bij kinderen en jongeren zijn over het algemeen vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen worden waargenomen.

De ervaring met kinderen jonger dan 4 maanden is beperkt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de injectieflacon en de voorgevulde spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Na reconstitutie moet de oplossing, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt worden. Chemische en fysische stabiliteit zijn echter aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht. Gooi alle naalden en spuiten weg in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is teduglutide. Eén injectieflacon met poeder bevat 5 mg teduglutide. Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 5 mg teduglutide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 10 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, mannitol, natriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatheptahydraat, natriumhydroxide (pH-aanpassing), zoutzuur (pH-aanpassing).
- Het oplosmiddel bevat water voor injectie.

Hoe ziet Revestive eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit middel is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (5 mg teduglutide in een injectieflacon; 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit).

Het poeder is wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

Dit middel is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten met 1 injectieflacon met poeder en met 1 voorgevulde spuit of 28 injectieflacons met poeder en met 28 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

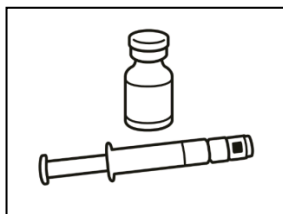
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Instructies voor het bereiden en injecteren van Revestive

Belangrijke informatie:

- Lees de bijsluiter voordat u Revestive gebruikt.
- Revestive moet onder de huid worden geïnjecteerd (subcutane injectie).
- Injecteer Revestive niet in een ader (intraveneus) of een spier (intramusculair).
- Houd Revestive buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Gebruik Revestive niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de injectieflacon en de voorgevulde spuit. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25°C.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Na reconstitutie moet de oplossing, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt worden. Chemische en fysische stabiliteit zijn echter aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.
- Gebruik Revestive niet als u merkt dat de oplossing troebel is of deeltjes bevat.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.
- Gooi alle naalden en spuiten in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.



Materialen meegeleverd in de verpakking:

- 1 of 28 injectieflacons met 5 mg teduglutide als poeder
- 1 of 28 voorgevulde spuiten met oplosmiddel

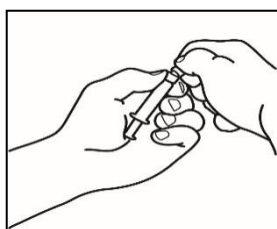
Benodigde materialen die niet in de verpakking zijn inbegrepen:

- Reconstitutiernaalden (dikte 22 G, lengte 1½ inch [0,7 x 40 mm])
- 0,5ml- of 1ml-injectiespuiten (met een schaalverdeling in stappen van 0,02 ml of kleiner). **Voor kinderen kan een injectiespuit van 0,5 ml (of kleiner) worden gebruikt**
- Dunne injectienaalden voor subcutane injectie (bv. dikte 26 G, lengte 5/8 inch [0,45 x 16 mm], of kleinere naalden voor kinderen, indien nodig)
- Alcoholdoekjes
- Alcoholwatjes
- Een prikbestendige afvalcontainer voor het veilig verwijderen van de gebruikte spuiten en naalden

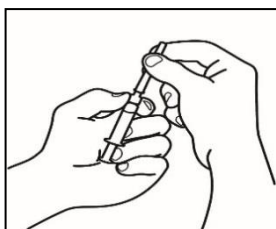
LET OP: Zorg vóór u begint voor een schoon werkoppervlak en was uw handen voordat u met de bereiding start.

1. Zet de voorgevulde spuit in elkaar

Zodra u alle materialen klaar heeft, moet u de voorgevulde spuit in elkaar zetten. De volgende procedure laat zien hoe dit moet:



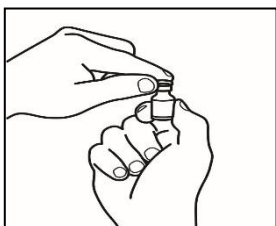
- 1.1 Neem de voorgevulde spuit met oplosmiddel en verwijder het bovenste gedeelte van de witte plastic dop op de voorgevulde spuit zodat de reconstitutiennaald hierop kan worden bevestigd.



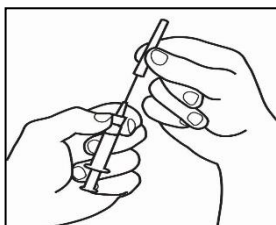
1.2 Bevestig de reconstitutiernaald (22 G, 1½ inch [0,7 x 40 mm]) op de klaargemaakte voorgevulde spuit door deze er rechtsom op te schroeven.

2. Los het poeder op

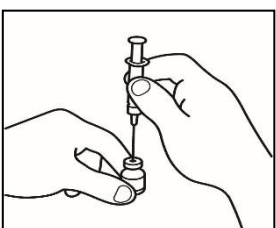
Nu bent u klaar om het poeder met het oplosmiddel op te lossen.



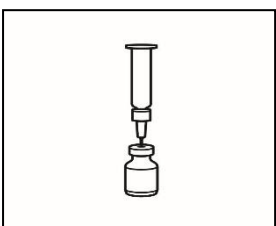
2.1 Verwijder de groene *flip-off* dop van de injectieflacon met poeder, veeg de bovenkant af met een alcoholdoekje en laat drogen. Raak de bovenzijde van de injectieflacon niet aan.



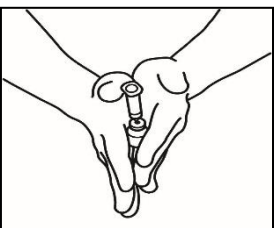
2.2 Verwijder de dop van de reconstitutiernaald die op de klaargemaakte voorgevulde spuit met oplosmiddel zit, zonder de tip van de naald aan te raken.



2.3 Neem de injectieflacon met poeder en steek de reconstitutiernaald die op de klaargemaakte voorgevulde spuit zit, in het midden van de rubberen stop. Duw de zuiger voorzichtig helemaal naar beneden om al het oplosmiddel in de injectieflacon te injecteren.

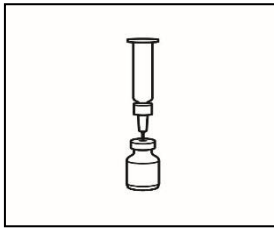


2.4 Laat de reconstitutiernaald en de lege spuit in de injectieflacon zitten. Laat de injectieflacon gedurende ongeveer 30 seconden rusten.



2.5 Rol de injectieflacon zachtjes, gedurende ongeveer 15 seconden, tussen uw handpalmen. Draai de injectieflacon dan eenmaal zachtjes ondersteboven, met de reconstitutiernaald en de lege spuit nog steeds in de injectieflacon.

LET OP: Schud de injectieflacon niet. Door schudden van de injectieflacon kan er schuim ontstaan, wat het moeilijk maakt om de oplossing uit de injectieflacon te halen.



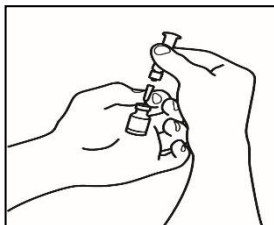
2.6 Laat de injectieflacon gedurende ongeveer twee minuten rusten.

2.7 Kijk of er in de injectieflacon nog onopgelost poeder aanwezig is. Als er nog poeder aanwezig is, herhaal dan de stappen 2.5 en 2.6. Schud de injectieflacon niet. Als er nog steeds onopgelost poeder is, gooi de injectieflacon dan weg en hervat de bereiding vanaf het begin met een nieuwe injectieflacon.

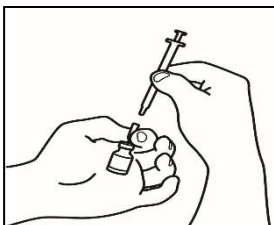
LET OP: De uiteindelijke oplossing moet helder zijn. Als de oplossing troebel is of deeltjes bevat, injecteer deze dan niet.

LET OP: Zodra de oplossing is bereid, moet deze onmiddellijk worden gebruikt. De oplossing moet beneden de 25°C worden bewaard en de maximale bewaartijd is drie uur.

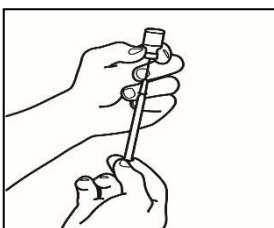
3. Maak de injectiespuit klaar



3.1 Haal de reconstitutespuit van de reconstitutiennaald, die nog steeds in de injectieflacon zit, en gooi de reconstitutespuit weg.

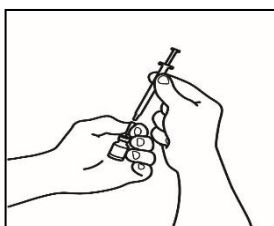


3.2 Neem de injectiespuit en bevestig hem op de reconstitutiennaald, die nog steeds in de injectieflacon zit.

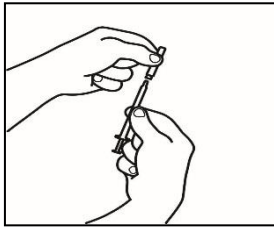


3.3 Draai de injectieflacon ondersteboven, schuif de tip van de reconstitutiennaald dicht bij de stop. Vul de spuit met alle medicatie door de zuiger zachtjes terug te trekken.

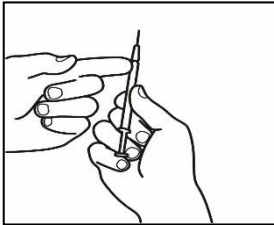
LET OP: Als uw arts u heeft gezegd dat u twee injectieflacons nodig heeft, bereid dan een tweede voorgevulde spuit met oplosmiddel en een tweede injectieflacon met poeder, zoals getoond in de hoofdstappen 1 en 2. Trek de oplossing van de tweede injectieflacon in dezelfde injectiespuit op door stap 3 te herhalen.



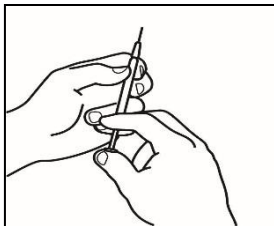
3.4 Haal de injectiespuit van de reconstitutiennaald af, maar laat de naald in de injectieflacon zitten. Gooi de injectieflacon en de reconstitutiennaald samen weg in de afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.



3.5 Pak de injectienaald, maar verwijder de plastic dop van de naald niet. Bevestig de naald aan de injectiespuit met het geneesmiddel.

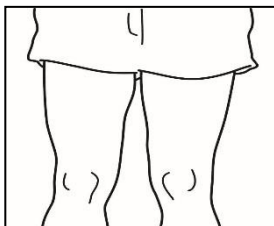
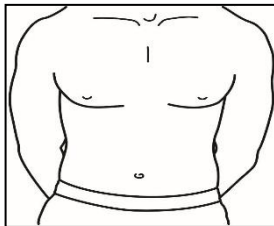


3.6 Controleer op luchtbelletjes. Als er luchtbelletjes aanwezig zijn, tik dan zachtjes tegen de spuit tot de belletjes naar boven stijgen. Duw de zuiger dan zachtjes in om de lucht te verwijderen.



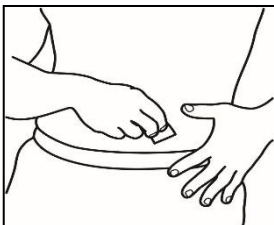
3.7 Uw dosis in ml werd berekend door uw arts. Verwijder het teveel aan oplossing uit de spuit met de dop nog op de naald totdat uw dosis wordt bereikt.

4. Injecteer de oplossing

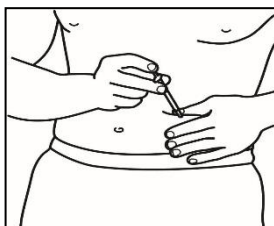


4.1 Zoek een plaats op uw buik, of als u pijn of verhard weefsel heeft op uw buik, op uw dij waar u gemakkelijk de injectie kunt toedienen (zie tekening).

LET OP: Gebruik niet steeds dezelfde plaats voor elke injectie. Wissel van plaats (gebruik de bovenzijde, de onderzijde, en de linker- en rechterzijde van uw buik) om ongemak te voorkomen. Vermijd plaatsen die ontstoken of gezwollen zijn, die littekens vertonen of waar een moedervlek, geboortevlek of ander letsel aanwezig is.



4.2 Maak de plaats van injectie op uw huid schoon met een alcoholvatje en doe dit met een ronddraaiende beweging van binnen naar buiten. Laat aan de lucht drogen.



4.3 Verwijder de plastic dop van de naald op de klaargemaakte injectiespuit. Neem voorzichtig de gereinigde huid ter hoogte van de injectieplaats met één hand vast. Houd de spuit met uw andere hand vast alsof u een potlood vasthoudt. Buig uw pols naar achteren en breng de naald in een hoek van 45° snel in.

4.4 Trek de zuiger een beetje terug. Als u bloed ziet in de naald, trek de naald dan terug en vervang de naald op de injectiespuit door een schone naald met dezelfde maat. U kunt het geneesmiddel dat in de spuit zit nog steeds gebruiken. Probeer op een andere plek van de schoongemaakte huid te injecteren.

4.5 Injecteer het geneesmiddel door de zuiger langzaam, maar gelijkmatig in te drukken totdat alle medicatie geïnjecteerd is en de spuit leeg is.

4.6 Trek de naald recht uit de huid, en gooi de naald en de spuit samen in de afvalcontainer voor scherpe voorwerpen. Er kan een kleine bloeding optreden. Druk, indien nodig, zachtjes met een alcoholvatje of een stukje verbandgaas van 2 x 2 op de injectieplaats totdat het bloeden is gestopt.

4.7 Gooi alle naalden en spuiten weg in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen of een container met een harde wand (bv. een fles van een schoonmaakmiddel met een dop). Deze container moet prikbestendig zijn (zowel van boven als aan de wanden). Als u een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen nodig heeft, neem dan contact op met uw arts.