

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Revestive 1,25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver inneholder 1,25 mg teduglutid\*.

Etter rekonstituering, inneholder ett hetteglass 1,25 mg teduglutid i 0,5 ml oppløsning, tilsvarende en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.

\*En glukagonlignende peptid-2 (GLP-2)-analog fremstilt i *Escherichia coli* ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt og oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Revestive er indisert til behandling av pasienter i alderen 4 måneder korrigert gestasjonsalder og eldre med kort tarm-syndrom (Short Bowel Syndrome, SBS). Pasienter bør være stabile etter en periode med intestinal adaptasjon etter kirurgi.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp under veiledning av helsepersonell med erfaring i behandling av SBS.

Behandling bør ikke startes før det er rimelig å anta at pasienten er stabil etter en periode med intestinal adaptasjon. Optimalisering og stabilisering av intravenøs væske og ernæring bør være gjennomført innen behandlingsstart.

Legens kliniske vurdering bør ta hensyn til utgangspunktet og målet med behandlingen for hver enkelt pasient. Behandlingen skal avsluttes dersom man ikke har oppnådd en generell forbedring av pasientens tilstand. Effekt og sikkerhet hos alle pasienter skal overvåkes kontinuerlig, i henhold til retningslinjene for klinisk behandling.

#### Dosering

##### Pediatrik populasjon ( $\geq 4$ måneder)

Behandling skal startes opp under veiledning av helsepersonell med erfaring i behandling av pediatrik SBS.

Anbefalt dose av Revestive hos barn og ungdom (i alderen 4 måneder korrigert gestasjonsalder til 17 år) er 0,05 mg/kg kroppsvekt én gang daglig. Injeksjonsvolumet per kroppsvekt ved bruk av

hetteglass med 1,25 mg styrke vises i tabell 1 nedenfor. Til pediatriske pasienter med kroppsvekt > 20 kg, skal det brukes hetteglass med 5 mg styrke.

Dersom en dose glemmes, skal denne dosen injiseres så snart som mulig samme dag. Det anbefales en behandlingsperiode på 6 måneder med påfølgende evaluering av behandlingseffekten. For barn under 2 år, bør behandlingseffekten evalueres etter 12 uker.

Tabell 1

Kroppsvekt	1,25 mg styrke Injeksjonsvolum
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	Bruk hetteglass med 5* mg styrke

\*For pediatriske pasienter som veier mer enn 20 kg, skal hetteglass med 5 mg styrke brukes. Se preparatomtalen for Revestive 5 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning for doseringsinformasjon.

#### *Voksne*

Anbefalt dose av Revestive for voksne er 0,05 mg/kg kroppsvekt én gang daglig. For voksne pasienter skal hetteglass med 5 mg styrke brukes. Se preparatomtalen for Revestive 5 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning for doseringsinformasjon.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pediatriske pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Hos pediatriske pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance lavere enn 50 ml/minutt) eller nyresykdom i sluttfasen, bør den daglige dosen reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Basert på en studie utført med voksne pasienter med Child-Pugh grad B, er dosejustering ikke nødvendig hos pediatriske pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Revestive er ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Pediatrisk populasjon (< 4 måneder)

Det finnes for tiden ingen tilgjengelige data hos barn under 4 måneder korrigert gestasjonsalder.

##### Administrasjonsmåte

Den rekonstituerte oppløsningen skal administreres som subkutan injeksjon én gang daglig, vekslende mellom magens ene av 4 kvadranter. I tilfelle injeksjon i magen ikke er mulig pga. smerter, arrdannelse eller fortykket vev, kan lår også benyttes. Revestive skal ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller spor av tetracyklinrester.

Aktiv eller mistenkt malignitet.

Pasienter med malignitet i magetarmkanalen, inklusiv lever- og gallesystemet og pankreas, i løpet av de siste fem årene.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales sterkt at produktets navn og produksjonsnummer noteres hver gang Revestive gis til en pasient for å opprettholde en kobling mellom pasienten og produksjonsnummeret til produktet.

#### Voksne

##### Kolorektale polypper

En koloskopi med fjerning av polypper bør gjennomføres ved oppstart av behandling med Revestive. En oppfølgingskoloskopi (eller annen billediagnostikk) anbefales i løpet av de to første årene med behandling med Revestive. Påfølgende koloskopier anbefales, minimum i intervaller på fem år. På bakgrunn av pasientkarakteristika (for eksempel alder, underliggende sykdom) skal det gjøres en individuell vurdering av hvorvidt økt frekvens av undersøkelser er nødvendig. Se også pkt. 5.1. Hvis en polypp blir funnet anbefales det oppfølging i henhold til gjeldende retningslinjer. Ved malignitet må behandling med Revestive avbrytes (se pkt. 4.3).

##### Gastrointestinal neoplasi, inkludert lever- og gallegang

I karsinogenitetsstudien på rotter ble benigne tumorer funnet i tynntarm og de ekstrahepatiske gallegangene. Disse observasjonene ble ikke bekreftet i kliniske studier på mer enn ett års varighet. Dersom man oppdager en neoplasi, skal det fjernes. Ved malignitet må behandling med Revestive avbrytes (se pkt. 4.3 og 5.3).

##### Galleblære og galleganger

Tilfeller av kolecystitt, kolangitt og kolelittiasis er rapportert i kliniske studier. Ved symptomer relatert til galleblæren eller galleganger skal behovet for fortsatt behandling med Revestive revurderes.

##### Pankreassykdommer

Bivirkninger i pankreas, som kronisk og akutt pankreatitt, stenose i pankreasganger, infeksjon i pankreas og økt amylase og lipase i blod, er rapportert i kliniske studier. Ved bivirkninger i pankreas skal behovet for fortsatt behandling med Revestive revurderes.

##### Overvåkning av tynntarm, galleblære og galleganger samt pankreas

Pasienter med SBS skal være under nøye oppfølging i henhold til retningslinjer for klinisk behandling. Dette inkluderer vanligvis overvåkning av tynntarmsfunksjonen, galleblære og galleganger samt pankreas for tegn og symptomer, og, om indisert, ytterligere laboratorieundersøkelser og passende billediagnostikk.

##### Tarmobstruksjon

Tilfeller av tarmobstruksjon er blitt rapportert i kliniske studier. Ved gjentagende tarmobstruksjon skal behovet for fortsatt behandling med Revestive revurderes.

##### Væskeoverbelastning og elektrolyttbalanse

For å unngå væskeoverbelastning eller dehydrering, må parenteral ernæring justeres nøye hos pasienter som tar Revestive. Elektrolyttbalanse og væskestatus må overvåkes nøye i løpet av behandlingen, særlig ved initial behandlingsrespons og seponering av Revestive-behandling.

Væskeoverbelastning:

Væskeoverbelastning har blitt observert i kliniske studier. Bivirkninger relatert til væskeoverbelastning oppsto hyppigst de første 4 behandlingssukene og avtok over tid.

På grunn av økt væskeabsorpsjon bør pasienter med kardiovaskulære sykdommer, som hjertesvikt og hypertensjon, overvåkes med hensyn til væskeoverbelastning, særlig ved oppstart av behandling. Pasienter bør rådes til å kontakte legen sin ved plutselig vektøppgang, hevelser i ansiktet, hevelser i ankler og/eller dyspné. Generelt sett kan væskeoverbelastning forhindres ved egnet vurdering av behov for parenteral ernæring til rett tid. Denne vurderingen bør gjøres hyppigere i løpet av de første månedene av behandlingen.

Hjertesvikt med stuvning har blitt observert i kliniske studier. Ved signifikant forverring av kardiovaskulær sykdom, skal behovet for fortsatt behandling med Revestive revurderes.

Dehydrering:

Pasienter med SBS er utsatt for dehydrering som kan føre til akutt nyresvikt.

Hos pasienter som får Revestive bør parenteral støtte reduseres forsiktig og ikke seponeres brått.

Pasientens væskestatus bør evalueres etter reduksjon av parenteral støtte, og nødvendig justering foretas etter behov.

#### Samtidig administrering av andre legemidler

Pasienter som samtidig får orale legemidler som krever titrering eller har et smalt terapeutisk vindu, bør overvåkes nøye på grunn av potensielt økt absorpsjon (se pkt. 4.5).

#### Spesielle kliniske tilstander

Revestive er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlige, klinisk ustabile samtidige sykdommer (for eksempel kardiovaskulære, respiratoriske, renale, infeksjøs, endokrine, hepatiske, eller sykdommer i CNS), eller hos pasienter med malignitet i løpet av de siste fem årene (se pkt. 4.3). Forsiktighet skal utvises ved forskrivning av Revestive.

#### Nedsatt leverfunksjon

Revestive er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Data fra bruk hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon indikerer ikke behov for restriktiv bruk.

#### Seponering av behandling

På grunn av risiko for dehydrering, skal seponering av Revestive foretas med forsiktighet.

#### Pediatrisk populasjon

Se også generelle forholdsregler for voksne i dette avsnittet.

#### Kolorektale polypper/neoplasi

Før oppstart av behandling med Revestive bør det tas prøver for okkult blod i avføringen (FOBT) hos alle barn og ungdom. Koloskopi/sigmoidoskopi er påkrevd hvis det er tegn på blod i avføringen uten kjent årsak. Videre bør det tas årlige prøver for okkult blod i avføringen hos barn og ungdom mens de får Revestive.

Koloskopi/sigmoidoskopi anbefales hos alle barn og ungdom etter ett års behandling, deretter hvert 5. år mens de får kontinuerlig behandling med Revestive og dersom de har gastrointestinale blødninger som er nye eller uten kjent årsak.

#### Hjelpestoffer

Revestive inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Dette betyr at det er så godt som "natriumfritt".

Forsiktighet er nødvendig når Revestive administreres til personer med kjent overfølsomhet overfor tetracyklin (se pkt. 4.3).

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kliniske farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier er blitt utført. En *in vitro*-studie indikerer at teduglutid ikke hemmer cytokrom P450-metaboliserende enzymer. Basert på teduglutids farmakodynamiske effekt, er det mulighet for økt absorpsjon av legemidler som tas samtidig (se pkt. 4.4).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det er ingen data på bruk av Revestive hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Revestive under graviditet.

##### Amming

Det er ukjent om teduglutid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Hos rotter var gjennomsnittlig konsentrasjon av teduglutid i melk lavere enn 3 % av maternal plasmakonsentrasjon etter en enkelt subkutan injeksjon på 25 mg/kg. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Revestive ved amming.

##### Fertilitet

Det foreligger ingen data på teduglutids effekt på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen nedsatt fertilitet.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Revestive har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle og bruke maskiner. Imidlertid er tilfeller av synkope rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Slike hendelser kan påvirke evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger er samlet fra 2 placebokontrollerte kliniske studier med teduglutid med 109 voksne pasienter med SBS behandlet med doser på 0,05 mg/kg/dag og 0,10 mg/kg/dag i inntil 24 uker. Omtrent 52 % av pasientene behandlet med teduglutid opplevde bivirkninger (versus 36 % av pasientene som fikk placebo). De vanligst rapporterte bivirkningene var abdominal smerte og distensjon (45 %), luftveisinfeksjoner (28 %) (inkludert nasofaryngitt, influensa, øvre luftveisinfeksjon og nedre luftveisinfeksjon), kvalme (26 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (26 %), hodepine (16 %) og oppkast (14 %). Omtrent 38 % av de behandlede pasientene med gastrointestinal stomi opplevde komplikasjoner med stomien. Majoriteten av disse reaksjonene var milde eller moderate.

Det ble ikke funnet nye signaler angående sikkerheten hos pasienter som fikk 0,05 mg/kg/dag teduglutid i inntil 30 måneder i en langtids-, åpen forlengelsesstudie.

##### Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet opp nedenfor ved bruk av MedDRA organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Alle bivirkninger identifisert etter markedsføring er *i kursiv*.

Frekvens	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Organklassesystem</b>				
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Luftveisinfeksjon*	<i>Influensaliknende sykdom</i>		

Frekvens	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Organklasser</b>				
Forstyrrelser i immunsystemet				<i>Overfølsomhet</i>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt Væskeoverbelastning		
Psykiatriske lidelser		Angst Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Hjertesykdommer		Hjertesvikt med stuvning		
Karsykdommer			Synkope	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal distensjon Abdominal smerte Kvalme Oppkast	Kolorektalpolyp Kolonstenose Flatulens Tarmobstruksjon Pankreasgangstenose Pankreatitt <sup>†</sup> Tynntarmsstenose	Duodenalpolyp	<i>Gastropolyp</i>
Sykdommer i lever og galleveier		Kolecystitt Akutt kolecystitt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på injeksjonsstedet <sup>‡</sup>	Perifert ødem		<i>Væskeretensjon</i>
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Gastrointestinale stomikomplikasjoner			
*Inkluderer følgende foretrukne betegnelser: Nasofaryngitt, influensa, øvre luftveisinfeksjon og nedre luftveisinfeksjon.				
<sup>†</sup> Inkluderer følgende foretrukne betegnelser: Pankreatitt, <i>akutt pankreatitt</i> og kronisk pankreatitt.				
<sup>‡</sup> Inkluderer følgende foretrukne betegnelser: Hematom på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet og blødning på injeksjonsstedet.				

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Immunogenitet

I overensstemmelse med potensielle immunogene egenskaper hos legemidler som inneholder peptider, kan administrasjon av Revestive potensielt bidra til utvikling av antistoffer. Basert på integrerte data fra to studier hos voksne med SBS (en 6-måneders randomisert, placebokontrollert studie, etterfulgt av en 24-måneders åpen studie), var utviklingen av anti-teduglutidantistoffer hos forsøkspersoner som fikk subkutan administrasjon av 0,05 mg/kg teduglutid én gang daglig 3 % (2/60) i måned 3, 17 % (13/77) i måned 6, 24 % (16/67) i måned 12, 33 % (11/33) i måned 24 og 48 % (14/29) i måned 30. I fase 3-studier med SBS-pasienter som fikk teduglutid i  $\geq 2$  år, utviklet 28 % av pasientene antistoffer mot *E. coli*-protein (rest av vertcelleprotein fra fremstillingen). Antistoffdannelsen er ikke blitt satt i sammenheng med klinisk relevante sikkerhetsfunn, redusert effekt eller endret farmakokinetikk av Revestive.

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet forekom hos 26 % av SBS-pasienter som ble behandlet med teduglutid, sammenlignet med 5 % av pasientene i placebogruppen. Disse reaksjonene inkluderte hematoma på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet og blødning på injeksjonsstedet (se også pkt. 5.3). De fleste reaksjonene var av moderat alvorlighetsgrad, og ingen hendelser medførte seponering av legemidlet.

### C-reaktivt protein

Moderate økninger av C-reaktivt protein på omtrent 25 mg/l er blitt observert innen de første syv dagene med teduglutidbehandling, og sank kontinuerlig ved gjentatte daglige injeksjoner. Etter 24 uker med teduglutidbehandling viste pasienter en liten total økning i C-reaktivt protein på omtrent 1,5 mg/l i gjennomsnitt. Disse endringene var verken assosiert med endringer i andre laboratoriefunn eller andre rapporterte kliniske symptomer. Det var ingen klinisk relevant gjennomsnittlig økning av C-reaktivt protein i forhold til baseline etter langtidsbehandling med teduglutid i inntil 30 måneder.

### Pediatrik populasjon

I to fullførte kliniske studier ble 87 pediatriske forsøkspersoner (i alderen 1–17 år) inkludert og eksponert for teduglutid i opptil 6 måneder. Ingen forsøkspersoner avbrøt studiene som følge av bivirkninger. Generelt var sikkerhetsprofilen til teduglutid (inkludert type og frekvens av bivirkninger samt immunogenitet) hos barn og ungdom (i alderen 1–17 år) tilsvarende som hos voksne.

I tre fullførte kliniske studier hos pediatriske forsøkspersoner (i alderen 4 til < 12 måneders korrigert gestasjonsalder) var sikkerhetsprofilen rapportert i disse studiene tilsvarende som sikkerhetsprofilen sett i de tidligere pediatriske studiene, og ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert.

Begrensede langtidssikkerhetsdata er tilgjengelige for den pediatriske populasjonen. Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn under 4 måneder.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Høyeste dose av teduglutid som er studert under den kliniske utviklingen var 86 mg/dag i 8 dager. Det ble ikke observert noen uventede systemiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

Ved en overdose skal pasienten overvåkes nøye av helsepersonell.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX08.

#### Virkningsmekanisme

Det naturlig forekommende humant glukagonlignende peptid-2 (GLP-2) er et peptid som utskilles av tarmens L-celler, som er kjent for å øke intestinal og portal blodgjennomstrømning, hemme utskillelse av magesyre og redusere tarmens motilitet. Teduglutid er en analog til GLP-2. I flere ikke-kliniske studier har teduglutid vist å bevare slimhinnens integritet ved å fremme reparasjon og normal vekst av tarmen ved en økt høyde av villus og dybde av krypter i tarmepitelet.

#### Farmakodynamiske effekter

I likhet med GLP-2, har teduglutid en lengde på 33 aminosyrer med en aminosyresubstitusjon av alanin med glysin i andre posisjon ved N-terminalen. Denne ene aminosyresubstitusjonen i forhold til naturlig forekommende GLP-2 resulterer i resistens mot *in vivo* nedbrytning forårsaket av enzymet dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), som gir en forlenget halveringstid. Teduglutid øker høyde av villus og dybde av kryptene i tarmepitelet.



Basert på funn fra prekliniske studier (se pkt. 4.4 og 5.3) og foreslått virkningsmekanisme med trofisk effekt på tarmmukosa, ser det ut til å være en risiko for økt sannsynlighet for neoplasia i tynntarm og/eller kolon. De gjennomførte kliniske studiene kunne verken utelukke eller bekrefte en slikt økt risiko. Flere tilfeller av benigne kolorektalpolypper oppstod under utprøvingene, men frekvensen var imidlertid ikke økt sammenlignet med placebobehandlede pasienter. I tillegg til behov for koloskopi med fjerning av polypper ved behandlingsstart (se pkt. 4.4), skal hver pasient vurderes med hensyn til behov for et strengere undersøkelsesregime basert på pasientkarakteristika (for eksempel alder og underliggende sykdom, tidligere forekomst av polypper osv.).

## Klinisk effekt

### Pediatrik populasjon

#### *Pediatrik populasjon i alderen 4 måneder til under 12 måneder*

Effektdataene som presenteres, er avledet fra 1 kontrollert og 1 ikke-kontrollert kjernestudie som varte i 28 uker, og 2 forlengelsesstudier med opptil 9 sykluser (24 uker per syklus) med teduglutid-behandling. Disse studiene inkluderte spedbarn i alderen 4 måneder til < 12 måneder korrigert gestasjonsalder: 10 spedbarn (2 spedbarn i alderen 4 til < 6 måneder, 8 i alderen 6 til < 12 måneder) i den kontrollerte studien (5 i teduglutidbehandlingsgruppen og 5 i standardbehandlingsgruppen), 2 spedbarn i den ikke-kontrollerte studien (begge behandlet). Fra den kontrollerte kjernestudien fullførte 6 av de 10 spedbarna studien og fortsatte i forlengelsesstudien (5 behandlet og 1 ikke-behandlet). Fra den ikke-kontrollerte kjernestudien fullførte 2 spedbarn studien og fortsatte i den andre forlengelsesstudien (begge behandlet). Spedbarna i disse studiene ble behandlet med teduglutid 0,05 mg/kg/dag. Til tross for den begrensede utvalgsstørrelsen i kjerne- og forlengelsesstudiene, ble klinisk relevante, numeriske reduksjoner i behovet for parenteral støtte observert.

Den kontrollerte kjernestudien

#### *Total avvenning*

Ingen forsøkspersoner oppnådde enteral autonomi, dvs. fullstendig avvenning av PS verken i kjernestudien eller forlengelsesstudien.

#### *Reduksjon av volum av parenteral ernæring*

I den kontrollerte kjernestudien, basert på data fra pasientdagbøker, opplevde 3 (60,0 %) forsøkspersoner i TED-gruppen og 1 (20,0 %) forsøksperson i SOC-gruppen minst 20 % reduksjon i PS-volum ved avsluttet behandling (EOT) sammenlignet med baseline (2 forsøkspersoner i SOC-gruppen hadde manglende data). Den gjennomsnittlige endringen i PS-volum ved EOT sammenlignet med baseline i TED-gruppen var  $-21,5 \pm 28,91$  ml/kg/dag (-24,8 %). Den gjennomsnittlige endringen i PS-volum ved EOT sammenlignet med baseline i SOC-gruppen var  $-9,5 \pm 7,50$  ml/kg/dag (-16,8 %).

#### *Reduksjon av kaloriforbruk ved parenteral ernæring*

I den kontrollerte kjernestudien, basert på data fra pasientdagbøker, var den gjennomsnittlige prosentvise endringen i PS-kaloriinntak ved EOT sammenlignet med baseline  $-27,0 \pm 29,47$  % for forsøkspersoner i TED-gruppen og  $-13,7 \pm 21,87$  % i SOC-gruppen.

#### *Reduksjon av infusjonstid*

I den kontrollerte kjernestudien, i TED-gruppen, var endringen i dagboksbasert PS-infusjonstid ved EOT sammenlignet med baseline  $-3,1 \pm 3,31$  timer/dag (-28,9 %) og  $-1,9 \pm 2,01$  dager/uke (-28,5 %). I SOC-gruppen var endringen i dagboksbasert PS-infusjonstid ved EOT sammenlignet med baseline  $-0,3 \pm 0,63$  timer/dag (-1,9 %), og ingen endring ble observert i antall dager per uke med PS-infusjonstid.

Den ikke-kontrollerte kjernestudien

#### *Total avvenning*

Ingen spedbarn oppnådde total avvenning.

#### *Reduksjon av volum av parenteral ernæring*

Hos de 2 spedbarna som var inkludert i og fullførte studien, ble en  $\geq 20\%$  reduksjon i PS-volum registrert hos 1 spedbarn under teduglutidbehandlingen. Den gjennomsnittlige endringen i PS-volum ved EOT sammenlignet med baseline var  $-26,2 \pm 13,61$  ml/kg/dag ( $-26,7\%$ ).

#### *Reduksjon av kaloriforbruk ved parenteral ernæring*

Den gjennomsnittlige endringen i PS-kaloriinntak ved EOT sammenlignet med baseline var  $-13,8 \pm 3,17$  kcal/kg/dag ( $-25,7\%$ ) hos spedbarn.

#### *Reduksjon av infusjonstid*

Det var ingen endring i daglig PS-bruk hos de 2 spedbarna i løpet av studien.

#### *Pediatrik populasjon mellom 1 og 17 år*

Effektdataene som presenteres, er avledet fra 2 kontrollerte studier med pediatriske pasienter som varte i opptil 24 uker. Disse studiene inkluderte 101 pasienter i følgende aldersgrupper: 5 pasienter 1-2 år, 56 pasienter 2 til < 6 år, 32 pasienter 6 til < 12 år, 7 pasienter 12 til < 17 år og 1 pasient 17 til < 18 år. Til tross for den begrensede utvalgsstørrelsen, som ikke tillot relevante statistiske sammenligninger, ble klinisk relevante, numeriske reduksjoner i behovet for parenteral støtte observert i alle aldersgrupper.

Teduglutid ble studert i en 12-ukers, åpen, klinisk studie med 42 pediatriske pasienter i alderen 1 år til og med 14 år med SBS som var avhengige av parenteral ernæring. Hensikten med studien var å evaluere sikkerhet, tolerabilitet og effekt av teduglutid sammenlignet med standardbehandling. Tre (3) doser av teduglutid, 0,0125 mg/kg/dag ( $n = 8$ ), 0,025 mg/kg/dag ( $n = 14$ ) og 0,05 mg/kg/dag ( $n = 15$ ) ble undersøkt i 12 uker. Fem (5) pasienter ble inkludert i en standardbehandlingkohort.

#### *Total avvenning*

Tre pasienter (3/15, 20 %) på den anbefalte teduglutiddosen ble avvent fra parenteral ernæring innen uke 12. Etter en 4-ukers utvaskingsperiode hadde to av disse pasientene startet igjen med parenteralt ernæringstilskudd.

#### *Reduksjon av volum av parenteral ernæring*

Gjennomsnittlig endring av volum av parenteral ernæring fra baseline til uke 12 i ITT-populasjonen, basert på legeforeskrevne data, var  $-2,57 (\pm 3,56)$  l/uke, som tilsvarte en gjennomsnittlig reduksjon på  $-39,11\% (\pm 40,79)$ , sammenlignet med  $0,43 (\pm 0,75)$  l/uke, som tilsvarte en økning på  $7,38\% (\pm 12,76)$  i standardbehandlingkohorten. I uke 16 (4 uker etter avsluttet behandling) forelå det fortsatt reduksjon av volum av parenteral ernæring, men mindre enn observert i uke 12 når pasientene fortsatt fikk teduglutid (gjennomsnittlig reduksjon på  $-31,80\% (\pm 39,26)$  sammenlignet med en økning på  $3,92\% (\pm 16,62)$  i standardbehandlinggruppen).

#### *Reduksjon av kaloriforbruk ved parenteral ernæring*

I uke 12 var det en gjennomsnittlig endring på  $-35,11\% (\pm 53,04)$  fra baseline i kaloriforbruk ved parenteral ernæring i ITT-populasjonen basert på legeforeskrevne data. Tilsvarende endring i standardbehandlingkohorten var  $4,31\% (\pm 5,36)$ . I uke 16 fortsatte kaloriforbruket ved parenteral ernæring å falle med en gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline på  $-39,15\% (\pm 39,08)$  sammenlignet med  $-0,87\% (\pm 9,25)$  i standardbehandlingkohorten.

#### *Økning av volum av enteral ernæring og enteralt kaloriforbruk*

Basert på forskrivningsdata var gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til uke 12 i volum av enteral ernæring, i ITT-populasjonen,  $25,82\% (\pm 41,59)$  sammenlignet med  $53,65\% (\pm 57,01)$  i standardbehandlingkohorten. Tilsvarende økning av enteralt kaloriforbruk var  $58,80\% (\pm 64,20)$  sammenlignet med  $57,02\% (\pm 55,25)$  i standardbehandlingkohorten.

#### *Reduksjon av infusjonstid*

Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline til uke 12 i antall dager/uke med parenteral ernæring, i ITT-populasjonen basert på legeforeskrevne data, var  $-1,36 (\pm 2,37)$  dager/uke tilsvarende en prosentvis

reduksjon på -24,49 % ( $\pm 42,46$ ). Det var ingen endring fra baseline i standardbehandlingskohorten. Fire pasienter (26,7 %) på den anbefalte teduglutiddosen oppnådde minst tre dagers reduksjon i behov for parenteral ernæring.

I uke 12, basert på data fra pasientdagbøker, viste pasientene en gjennomsnittlig prosentvis reduksjon på 35,55 % ( $\pm 35,23$ ) timer pr. dag sammenlignet med baseline, som tilsvarte en reduksjon i timer/dag med bruk av parenteral ernæring på -4,18 ( $\pm 4,08$ ), mens pasienter i standardbehandlingskohorten viste minimal endring i denne parameteren ved samme tidspunkt.

En ytterligere 24 ukers, randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie ble gjennomført hos 59 pediatrike forsøkspersoner i alderen 1 år til og med 17 år som var avhengige av parenteral støtte. Hensikten var å evaluere sikkerhet/tolerabilitet, farmakokinetikk og effekt av teduglutid. To doser av teduglutid ble undersøkt: 0,025 mg/kg/dag (n = 24) og 0,05 mg/kg/dag (n = 26); 9 forsøkspersoner ble inkludert i en standardbehandlingsgruppe (SOC). Randomisering ble stratifisert etter alder på tvers av dosegruppene. Resultater nedenfor korresponderer med ITT-populasjonen ved den anbefalte dosen på 0,05 mg/kg/dag.

#### *Total avvenning*

Tre (3) pediatrike forsøkspersoner i gruppen med 0,05 mg/kg oppnådde det ytterligere endepunktet med enteral autonomi innen uke 24.

#### *Reduksjon i volum av parenteral ernæring*

Basert på data fra pasientdagbøker oppnådde 18 (69,2 %) forsøkspersoner i gruppen med 0,05 mg/kg/dag det primære endepunktet  $\geq 20$  % reduksjon i parenteralt/intravenøst volum ved avsluttet behandling sammenlignet med baseline; i SOC-gruppen oppnådde 1 (11,1 %) forsøksperson dette endepunktet.

Gjennomsnittlig endring i volum av parenteral ernæring fra baseline til uke 24, basert på data fra pasientdagbøker, var -23,30 ( $\pm 17,50$ ) ml/kg/dag, tilsvarende -41,57 % ( $\pm 28,90$ ); gjennomsnittlig endring i SOC-gruppen var -6,03 ( $\pm 4,5$ ) ml/kg/dag (tilsvarende -10,21 % [ $\pm 13,59$ ]).

#### *Reduksjon av infusjonstid*

I uke 24 var det en reduksjon i infusjonstiden på -3,03 ( $\pm 3,84$ ) timer/dag i gruppen med 0,05 mg/kg/dag, tilsvarende en prosentvis endring på -26,09 % ( $\pm 36,14$ ). Endringen fra baseline i SOC-kohorten var -0,21 ( $\pm 0,69$ ) timer/dag (-1,75 % [ $\pm 5,89$ ]).

Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline til uke 24 i antall dager/uke med parenteral ernæring, basert på data fra pasientdagbøker, var -1,34 ( $\pm 2,24$ ) dager/uke, tilsvarende en prosentvis reduksjon på -21,33 % ( $\pm 34,09$ ). Det var ingen reduksjon i dager med parenteral/intravenøs infusjon per uke i SOC-gruppen.

#### Voksne

Teduglutid ble studert hos 17 pasienter med SBS fordelt på fem behandlingsgrupper som fikk dosene 0,03, 0,10 eller 0,15 mg/kg teduglutid én gang daglig, eller 0,05 eller 0,075 mg/kg to ganger daglig i en 21-dagers åpen, multisenter, dosefinnende studie. Behandling resulterte i økt gastrointestinal væskeabsorpsjon på ca. 750-1000 ml/dag med forbedringer i absorpsjon av makronæringsstoffer og elektrolytter, redusert utskillelse av væske og makronæringsstoffer i stomi og avføring, økte strukturelle og funksjonelle nøkkeladapsjoner i tarmmukosa. Strukturelle adapsjoner var forbigående av natur og returnerte til baseline-nivåer innen tre uker etter avsluttet behandling. I hovedstudien, en fase 3, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med pasienter med SBS med behov for parenteral ernæring, ble 43 pasienter randomisert til en teduglutiddose på 0,05 mg/kg/dag og 43 pasienter til placebo i inntil 24 uker.

Andelen teduglutidbehandlede pasienter som oppnådde 20 % til 100 % reduksjon av parenteral ernæring i uke 20 og 24, var statistisk signifikant forskjellig fra placebo (27 av 43 individer, 62,8 %, *versus* 13 av 43 pasienter; 30,2 %,  $p = 0,002$ ). Behandling med teduglutid resulterte i en 4,4 l/uke reduksjon av parenteralt ernæringsbehov (fra baseline på 12,9 l før behandling) *versus* 2,3 l/uke (fra

baseline på 13,2 l før behandling) for placebo i uke 24. Tjueen (21) pasienter behandlet med teduglutid (48,8 %) *versus* 9 på placebo (20,9 %) oppnådde minst én dags reduksjon av administrasjon av parenteral ernæring ( $p = 0,008$ ).

Nittisyv prosent (97 %) av pasientene (37 av 39 pasienter behandlet med teduglutid) som fullførte den placebokontrollerte studien deltok i en langtids- forlengelsesstudie hvor alle pasientene fikk 0,05 mg/kg Revestive daglig i inntil ytterligere 2 år. Totalt 88 pasienter deltok i denne forlengelsesstudien, hvorav 39 behandlet med placebo og 12 inkludert, men ikke randomisert, i hovedstudien, og 65 av 88 pasienter fullførte forlengelsesstudien. Man fant tegn på økende respons på behandlingen i inntil 2,5 år i alle grupper som var behandlet med teduglutid, i form av en redusering av volumet på parenteral ernæring, slik at man fikk flere dager uten parenteral ernæring i løpet av en uke og oppnådde en avvenning av parenteral støtte .

Tretti (30) av de 43 pasientene med teduglutidbehandling i hovedstudien som fortsatte i forlengelsesstudien fullførte i alt 30 måneder med behandling. Av disse oppnådde 28 pasienter (93 %) en reduksjon av behovet for parenteral støtte på 20 % eller mer. Av pasientene som responderte i hovedstudien og fullførte forlengelsesstudien, opprettholdt 21 av 22 (96 %) sin respons på teduglutid etter ytterligere 2 år med kontinuerlig behandling.

Den gjennomsnittlige reduksjonen av parenteral ernæring ( $n = 30$ ) var på 7,55 l/uke (en reduksjon på 65,6 % fra baseline). Ti (10) pasienter ble avvent fra parenteral støtte under behandling med teduglutid i 30 måneder. Pasientene fikk fortsatt teduglutid, selv om de ikke fikk parenteral ernæring. Disse 10 pasientene hadde hatt behov for parenteral ernæring i 1,2 til 15,5 år, og før behandlingen med teduglutid trengte de mellom 3,5 l/uke og 13,4 l/uke med parenteral ernæring. Ved slutten av studien oppnådde 21 (70 %), 18 (60 %) og 18 (60 %) av de 30 pasientene som fullførte en reduksjon på henholdsvis 1, 2 eller 3 dager pr. uke med parenteral støtte.

Av de 39 pasientene som fikk placebo fullførte 29 pasienter 24 måneder med teduglutid. Den gjennomsnittlige reduksjonen av parenteral ernæring var 3,11 l/uke (ytterligere 28,3 % reduksjon). Seksten (16, 55,2 %) av de 29 pasientene som fullførte oppnådde 20 % reduksjon av parenteral ernæring eller mer. På slutten av studien oppnådde 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) og 5 (17,2 %) pasienter en reduksjon på henholdsvis 1, 2 eller 3 dager pr. uke med parenteral ernæring. To (2) pasienter ble avvent fra parenteral støtte mens de fikk teduglutid.

Av de 12 pasientene som ikke var randomisert i hovedstudien var det 6 som fullførte 24 måneders behandling med teduglutid. Gjennomsnittlig reduksjon av parenteral ernæring var 4,0 l/uke (39,4 % reduksjon fra baseline – starten på forlengelsesstudien) og 4 av 6 som fullførte (66,7 %) oppnådde en reduksjon av parenteral ernæring på 20 % eller mer. På slutten av studien oppnådde 3 (50 %), 2 (33 %) og 2 (33 %) en reduksjon av parenteral støtte på henholdsvis 1, 2 eller 3 dager pr. uke mens de fikk teduglutid.

I en annen dobbeltblindet, placebokontrollert fase-3 studie med SBS-pasienter med behov for parenteral ernæring, fikk pasientene en dose på 0,05 mg/kg/dag ( $n = 35$ ), 0,10 mg/kg/dag ( $n = 32$ ) teduglutid eller placebo ( $n = 16$ ) i inntil 24 uker.

Den primære effektanalysen av studieresultatene viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene behandlet med teduglutid 0,10 mg/kg/dag og placebo, mens andelen individer som fikk den anbefalte teduglutiddosen på 0,05 mg/kg/dag oppnådde minst 20 % reduksjon av parenteral ernæring i uke 20 og 24 med statistisk signifikante forskjeller fra placebo (46 % *versus* 6,3 %,  $p < 0,01$ ). Behandling med teduglutid resulterte i en 2,5 l/uke reduksjon i behov for parenteral ernæring (fra baseline på 9,6 l/uke før behandling) *versus* 0,9 l/uker (fra baseline på 10,7 liter før behandling) for placebo i uke 24.

Behandling med teduglutid induserte utvidelse av absorberende epitel ved å signifikant øke høyden på villus i tyntarmen.

Sekstifem (65) pasienter deltok i en SBS-oppfølgingsstudie med inntil 28 ukers ytterligere behandling. Pasienter som fikk teduglutid opprettholdt den tidligere dosen de hadde fått i hele forlengelsesfasen, mens placebopasienter ble randomisert til aktiv behandling, enten 0,05 eller 0,10 mg/kg/dag.

Av de pasientene som hadde oppnådd minst 20 % reduksjon i parenteral ernæring i uke 20 og 24 i den første studien, opprettholdt 75 % responsen på teduglutid i inntil 1 år med fortsatt behandling.

Gjennomsnittlig reduksjon i ukentlig volum av parenteral ernæring var 4,9 l/uke (52 % reduksjon fra baseline) etter ett år med kontinuerlig teduglutidbehandling.

To (2) pasienter på den anbefalte teduglutiddosen ble avvent fra parenteral ernæring innen uke 24. Ytterligere én pasient i oppfølgingsstudien ble avvent fra parenteral ernæring.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Revestive i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved SBS (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Teduglutid ble raskt absorbert fra subkutane injeksjonssteder med maksimale plasmanivåer omtrent 3-5 timer etter administrasjon ved alle dosenivåer. Absolutt biotilgjengelighet av subkutan teduglutid er høy (88 %). Det ble ikke observert akkumulering av teduglutid etter gjentatt subkutan administrasjon.

### Distribusjon

Etter subkutan administrasjon har teduglutid et tilsynelatende distribusjonsvolum på 26 liter hos pasienter med SBS.

### Biotransformasjon

Teduglutids metabolisme er ikke fullstendig kjent. Da teduglutid er et peptid er det sannsynlig at det følger hovedmekanismen for peptidmetabolisme.

### Eliminasjon

Teduglutid har en terminal halveringstid på ca. 2 timer. Etter intravenøs administrasjon var teduglutids plasmaclearance cirka 127 ml/time/kg, som er ekvivalent med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR). Renal eliminasjon ble bekreftet i en farmakokinetikkstudie med pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Akkumulering av teduglutid ble ikke observert etter gjentatte subkutane administrasjoner.

### Doselinearitet

Hastigheten og graden av absorpsjon av teduglutid er doseproporsjonal ved subkutane enkelt- og gjentatte doser opp til 20 mg.

### Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

#### Pediatrik populasjon

Etter subkutan administrasjon ble det vist tilsvarende  $C_{max}$  av teduglutid, som driver effektresponsene, på tvers av aldersgrupper (4 måneder korrigert gestasjonsalder til 17 år) ved populasjonsfarmakokinetiske modeller basert på farmakokinetiske prøver innhentet fra populasjonen etter en subkutan daglig dose på 0,05 mg/kg. Det ble imidlertid sett lavere eksponering (AUC) og kortere halveringstid hos pediatrike pasienter i alderen 4 måneder til 17 år, sammenlignet med voksne. Den farmakokinetiske profilen til teduglutid i denne pediatrike populasjonen, evaluert ved clearance og distribusjonsvolum, var forskjellig fra den som ble sett hos voksne etter korreksjon for kroppsvekt. Spesielt reduseres clearance ved økende alder fra 4 måneder til voksen. Det foreligger ingen data for pediatrike pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (ESRD).

### Kjønn

Det er ikke observert relevante kjønnsforskjeller i kliniske studier.

### Eldre

I en fase 1-studie ble det ikke observert noen forskjeller i teduglutids farmakokinetikk mellom friske individer yngre enn 65 år *versus* eldre enn 65 år. Erfaring hos eldre fra 75 år og oppover er begrenset.

### Nedsatt leverfunksjon

I en fase 1-studie ble effekten av nedsatt leverfunksjon på teduglutids farmakokinetikk etter subkutan administrasjon av 20 mg teduglutid undersøkt. Den maksimale eksponeringen og total grad av eksponering av teduglutid etter 20 mg subkutane enkeltdoser var lavere (10–15 %) hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontroller.

### Nedsatt nyrefunksjon

I en fase 1-studie ble følgene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til teduglutid etter subkutan administrasjon av 10 mg undersøkt. Med progressivt nedsatt nyrefunksjon inntil og inkludert nyresykdom i sluttfasen, økte de primære farmakokinetiske parametrene til teduglutid opp til en faktor på 2,6 ( $AUC_{inf}$ ) og 2,1 ( $C_{max}$ ) sammenlignet med friske individer.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Hyperplasi i galleblæren, lever- og galleganger samt pankreasganger ble sett i subkroniske og kroniske toksikologistudier. Disse observasjonene var potensielt forbundet med den forventede tilsiktede farmakologien til teduglutid og var i varierende grad reversible innen en 8-13 ukers rekonvalesensperiode etter kronisk administrasjon.

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

I prekliniske studier ble alvorlige granulomatøse inflammasjoner påvist i forbindelse med injeksjonsstedene.

### Karsinogenitet/mutagenitet

Teduglutid ga negativt resultat når det ble testet med standardoppsettet av tester for gentoksisitet.

I en karsinogenitetsstudie med rotter omfattet behandlingsrelaterte benigne neoplasmer, inkludert tumorer i gallegangsepitel hos hannrotter, eksponert for plasmanivå av teduglutid omtrent 32 og 155 ganger høyere enn det oppnådd hos pasienter gitt den anbefalte daglige dosen (insidens på henholdsvis 1 av 44 og 4 av 48). Adenomer i jejunalt mukosa ble sett hos 1 av 50 hannrotter og 5 av 50 hannrotter eksponert for plasmanivåer av teduglutid omtrent 10 og 155 ganger høyere enn oppnådd hos pasienter gitt den anbefalte daglige dosen. I tillegg ble jejunalt adenokarsinom sett hos en hannrotte gitt den laveste dosen testet (dyr/human eksponeringsratio i plasma var omtrent 10 ganger).

### Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet for teduglutid er utført på rotter og kaniner med subkutane doser på 0, 2, 10 og 50 mg/kg/dag. Teduglutid var ikke forbundet med påvirkning av reproduksjonsytelse, *in utero*- eller utviklingsparametre målt i studier for å undersøke fertilitet, embryo-føtal utvikling og pre- og postnatal utvikling. Farmakokinetiske data viste at kaninfore og diende rotteavkom i svært liten grad ble eksponert for teduglutid.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Pulver

L-histidin

Mannitol

Natriumfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatheptahydrat

#### Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnede hetteglass

4 år.

#### Rekonstituert legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved opptil 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart, med mindre metoden for rekonstituering utelukker risiko for mikrobiell kontaminering.

Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2–8 °C, hvis ikke rekonstituering er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Pulver

3 ml hetteglass (glass) med gummipropp (brombutyl) inneholdende 1,25 mg teduglutid.

#### Væske

Ferdigfylt sprøyte (glass) med stempel (brombutyl) inneholdende 0,5 ml væske.

Pakning med 28 hetteglass med pulver med 28 ferdigfylte sprøyter.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Bestemmelse av antall hetteglass som behøves for administrasjon av en dose må baseres på den individuelle pasientens vekt og den anbefalte dosen på 0,05 mg/kg/dag. Ved hver visitt bør legen veie pasienten, fastsette den daglige dosen som skal administreres inntil neste visitt samt informere pasienten om dette.

En tabell med injeksjonsvolumer basert på anbefalt dose pr. kilo kroppsvekt for pediatriske pasienter vises i pkt. 4.2.

Den ferdigfylte sprøyten må settes sammen med en rekonstitueringskanyle.

Pulveret skal løses opp ved å tilsette all oppløsningsvæske fra den ferdigfylte sprøyten.

Hetteglasset skal ikke ristes, men kan rulles mellom håndflatene og forsiktig vendes opp-ned én gang. Når en klar, fargeløs oppløsning er dannet i hetteglasset, skal oppløsningen suges opp i en 1 ml injeksjonssprøyte (eller 0,5 ml eller mindre injeksjonssprøyte til pediatrisk bruk) med doseringsintervaller på 0,02 ml eller mindre (ikke inkludert i pakken).

Hvis to hetteglass behøves, må prosedyren gjentas for det andre hetteglasset og tilleggsoppløsningen suges opp i injeksjonssprøyten inneholdende oppløsningen fra det første hetteglasset. Volum overskridende den foreskrevne dosen i ml må sprøytes ut og kastes.

Oppløsningen må injiseres subkutan i et rengjort område på magen, eller om dette ikke er mulig, på låret (se pkt. 4.2) ved bruk av en tynn kanyle beregnet for subkutan injeksjon egnet for bruk på pediatriske pasienter.

Detaljerte instruksjoner vedrørende tilberedning og injeksjon av Revestive gis i pakningsvedlegget.

Oppløsningen må ikke brukes om den er uklar eller inneholder partikler.

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Alle kanyler og sprøyter bør kastes i en beholder for skarpe gjenstander.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/787/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. august 2012

Dato for siste fornyelse: 23. juni 2017



## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Revestive 5 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver inneholder 5 mg teduglutid\*.

Etter rekonstituering, inneholder ett hetteglass 5 mg teduglutid i 0,5 ml oppløsning, tilsvarende en konsentrasjon på 10 mg/ml.

\*En glukagonlignende peptid-2 (GLP-2)-analog fremstilt i *Escherichia coli* ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt og oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Revestive er indisert til behandling av pasienter i alderen 4 måneder korrigert gestasjonsalder og eldre med kort tarm-syndrom (Short Bowel Syndrome, SBS). Pasienter bør være stabile etter en periode med intestinal adaptasjon etter kirurgi.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp under veiledning av helsepersonell med erfaring i behandling av SBS.

Behandling bør ikke startes før det er rimelig å anta at pasienten er stabil etter en periode med intestinal adaptasjon. Optimalisering og stabilisering av intravenøs væske og ernæring bør være gjennomført innen behandlingsstart.

Legens kliniske vurdering bør ta hensyn til utgangspunktet og målet med behandlingen for hver enkelt pasient. Behandlingen skal avsluttes dersom man ikke har oppnådd en generell forbedring av pasientens tilstand. Effekt og sikkerhet hos alle pasienter skal overvåkes kontinuerlig, i henhold til retningslinjene for klinisk behandling.

### Dosering

#### Voksne

Anbefalt dose av Revestive er 0,05 mg/kg kroppsvekt én gang daglig. Injeksjonsvolumet per kroppsvekt vises nedenfor i tabell 1. På grunn av uensartethet i SBS-populasjonen, kan en forsiktig nedtitrering av den daglige dosen vurderes hos noen pasienter for å optimere toleransen for behandlingen. Dersom en dose glemmes, skal denne dosen injiseres så snart som mulig samme dag.

Behandlingseffekten skal evalueres etter 6 måneder. Begrensede data fra kliniske studier har vist at det kan ta lengre tid før enkelte pasienter responderer på behandling (dvs. de som fortsatt har sammenhengende kolon eller distal/terminal ileum), men dersom man ikke har oppnådd en generell forbedring innen 12 måneder, bør behovet for fortsatt behandling revurderes.

Kontinuerlig behandling anbefales for pasienter som er avvent parenteral ernæring.

Tabell 1

Kroppsvekt	5 mg styrke Injeksjonsvolum
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

Pediatrik populasjon ( $\geq 1$  år)

Behandling skal startes opp under veiledning av helsepersonell med erfaring i behandling av pediatrik SBS.

Anbefalt dose av Revestive hos barn og ungdom (i alderen 1 til 17 år) er den samme som hos voksne (0,05 mg/kg kroppsvekt én gang daglig). Injeksjonsvolumet per kroppsvekt ved bruk av hetteglass med 5 mg styrke vises i tabell 2 nedenfor. Et hetteglass med 1,25 mg styrke er også tilgjengelig til pediatrik bruk (pasienter med kroppsvekt < 20 kg).

Dersom en dose glemmes, skal denne dosen injiseres så snart som mulig samme dag. Det anbefales en behandlingsperiode på 6 måneder med påfølgende evaluering av behandlingseffekten. For barn under 2 år, bør behandlingseffekten evalueres etter 12 uker. Det finnes ingen tilgjengelige data hos pediatrike pasienter etter 6 måneder (se pkt. 5.1).

Tabell 2

Kroppsvekt	5 mg styrke Injeksjonsvolum
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥ 50 kg	Se tabell 1 i avsnittet "Voksne".

*Pediatrik populasjon (i alderen 4 måneder til under 12 måneder).*

For pediatriske pasienter i alderen 4 måneder til under 12 måneder skal hetteglass med Revestive 1,25 mg brukes. Se preparatomtalen for Revestive 1,25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning for doseringsinformasjon.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for voksne eller pediatriske pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Hos voksne eller pediatriske pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance lavere enn 50 ml/minutt) eller nyresykdom i sluttfasen, bør den daglige dosen reduseres med 50 % (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Basert på en studie utført med pasienter med Child-Pugh grad B, er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med svakt eller moderat nedsatt leverfunksjon. Revestive er ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Pediatrik populasjon (< 4 måneder)*

Det er for tiden ingen tilgjengelige data hos barn under 4 måneder korrigert gestasjonsalder.

#### Administrasjonsmåte

Den rekonstituerte oppløsningen skal administreres som subkutan injeksjon én gang daglig, vekslende mellom magens ene av 4 kvadranter. I tilfelle injeksjon i magen ikke er mulig pga. smerter, arrdannelse eller fortykket vev, kan lår også benyttes. Revestive skal ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller spor av tetracyclinrester.

Aktiv eller mistenkt malignitet.

Pasienter med malignitet i magetarmkanalen, inklusiv lever- og gallesystemet og pankreas, i løpet av de siste fem årene.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Det anbefales sterkt at produktets navn og produksjonsnummer noteres hver gang Revestive gis til en pasient for å opprettholde en kobling mellom pasienten og produksjonsnummeret til produktet.

##### Voksne

##### Kolorektale polypper

En koloskopi med fjerning av polypper bør gjennomføres ved oppstart av behandling med Revestive. En oppfølgingskoloskopi (eller annen billeddiagnostikk) anbefales i løpet av de to første årene med behandling med Revestive. Påfølgende koloskopier anbefales, minimum i intervaller på fem år. På bakgrunn av pasientkarakteristika (for eksempel alder, underliggende sykdom) skal det gjøres en individuell vurdering av hvorvidt økt frekvens av undersøkelser er nødvendig. Se også pkt. 5.1. Hvis en polypp blir funnet anbefales det oppfølging i henhold til gjeldende retningslinjer. Ved malignitet må behandling med Revestive avbrytes (se pkt. 4.3).

##### Gastrointestinal neoplasi, inkludert lever- og gallegang

I karsinogenitetsstudien på rotter ble benigne tumorer funnet i tynntarm og de ekstrahepatiske gallegangene. Disse observasjonene ble ikke bekreftet i kliniske studier på mer enn ett års varighet. Dersom man oppdager en neoplasi, skal det fjernes. Ved malignitet må behandling med Revestive avbrytes (se pkt. 4.3 og 5.3).

##### Galleblære og galleganger

Tilfeller av kolecystitt, kolangitt og kolelithiasis er rapportert i kliniske studier. Ved symptomer relatert til galleblæren eller galleganger skal behovet for fortsatt behandling med Revestive revurderes.

##### Pankreassykdommer

Bivirkninger i pankreas, som kronisk og akutt pankreatitt, stenose i pankreasganger, infeksjon i pankreas og økt amylase og lipase i blod, er rapportert i kliniske studier. Ved bivirkninger i pankreas skal behovet for fortsatt behandling med Revestive revurderes.

##### Overvåkning av tynntarm, galleblære og galleganger samt pankreas

Pasienter med SBS skal være under nøye oppfølging i henhold til retningslinjer for klinisk behandling. Dette inkluderer vanligvis overvåkning av tynntarmsfunksjonen, galleblære og galleganger samt pankreas for tegn og symptomer, og, om indisert, ytterligere laboratorieundersøkelser og passende billeddiagnostikk.

##### Tarmobstruksjon

Tilfeller av tarmobstruksjon er blitt rapportert i kliniske studier. Ved gjentagende tarmobstruksjon skal behovet for fortsatt behandling med Revestive revurderes.

##### Væskeoverbelastning og elektrolyttbalanse

For å unngå væskeoverbelastning eller dehydrering, må parenteral ernæring justeres nøye hos pasienter som tar Revestive. Elektrolyttbalanse og væskestatus må overvåkes nøye i løpet av behandlingen, særlig ved initial behandlingsrespons og seponering av Revestive-behandling.

Væskeoverbelastning:

Væskeoverbelastning har blitt observert i kliniske studier. Bivirkninger relatert til væskeoverbelastning oppsto hyppigst de første 4 behandlingssukene og avtok over tid.

På grunn av økt væskeabsorpsjon bør pasienter med kardiovaskulære sykdommer, som hjertesvikt og hypertensjon, overvåkes med hensyn til væskeoverbelastning, særlig ved oppstart av behandling.

Pasienter bør rådes til å kontakte legen sin ved plutselig vekttoppgang, hevelser i ansiktet, hevelser i ankler og/eller dyspné. Generelt sett kan væskeoverbelastning forhindres ved egnet vurdering av behov for parenteral ernæring til rett tid. Denne vurderingen bør gjøres hyppigere i løpet av de første månedene av behandlingen.

Hjertesvikt med stuvning har blitt observert i kliniske studier. Ved signifikant forverring av kardiovaskulær sykdom, skal behovet for fortsatt behandling med Revestive revurderes.

#### Dehydrering:

Pasienter med SBS er utsatt for dehydrering som kan føre til akutt nyresvikt.

Hos pasienter som får Revestive bør parenteral støtte reduseres forsiktig og ikke seponeres brått. Pasientens væskestatus bør evalueres etter reduksjon av parenteral støtte, og nødvendig justering foretas etter behov.

#### Samtidig administrering av andre legemidler

Pasienter som samtidig får orale legemidler som krever titrering eller har et smalt terapeutisk vindu, bør overvåkes nøye på grunn av potensielt økt absorpsjon (se pkt. 4.5).

#### Spesielle kliniske tilstander

Revestive er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlige, klinisk ustabile samtidige sykdommer (for eksempel kardiovaskulære, respiratoriske, renale, infeksjøs, endokrine, hepatiske, eller sykdommer i CNS), eller hos pasienter med malignitet i løpet av de siste fem årene (se pkt. 4.3). Forsiktighet skal utvises ved forskrivning av Revestive.

#### Nedsatt leverfunksjon

Revestive er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Data fra bruk hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon indikerer ikke behov for restriktiv bruk.

#### Seponering av behandling

På grunn av risiko for dehydrering, skal seponering av Revestive foretas med forsiktighet.

#### Pediatrik populasjon

Se også generelle forholdsregler for voksne i dette avsnittet.

#### Kolorektale polypper/neoplasi

Før oppstart av behandling med Revestive bør det tas prøver for okkult blod i avføringen (FOBT) hos alle barn og ungdom. Koloskopi/sigmoidoskopi er påkrevd hvis det er tegn på blod i avføringen uten kjent årsak. Videre bør det tas prøver for okkult blod i avføringen årlig hos barn og ungdom mens de får Revestive.

Koloskopi/sigmoidoskopi anbefales hos alle barn og ungdom etter ett års behandling, deretter hvert 5. år mens de får kontinuerlig behandling med Revestive og dersom de har gastrointestinale blødninger som er nye eller uten kjent årsak.

#### Hjelpestoffer

Revestive inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Dette betyr at det er så godt som "natriumfritt".

Forsiktighet er nødvendig når Revestive administreres til personer med kjent overfølsomhet overfor tetracyklin (se pkt. 4.3).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen kliniske farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier er blitt utført. En *in vitro*-studie indikerer at teduglutid ikke hemmer cytokrom P450-metaboliserende enzymer. Basert på teduglutids farmakodynamiske effekt, er det mulighet for økt absorpsjon av legemidler som tas samtidig (se pkt. 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av Revestive hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Revestive under graviditet.

### Amming

Det er ukjent om teduglutid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Hos rotter var gjennomsnittlig konsentrasjon av teduglutid i melk lavere enn 3 % av maternal plasmakonsentrasjon etter en enkelt subkutan injeksjon på 25 mg/kg. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Revestive ved amming.

### Fertilitet

Det foreligger ingen data på teduglutids effekt på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen nedsatt fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Revestive har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid er tilfeller av synkope rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Slike hendelser kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger er samlet fra 2 placebokontrollerte kliniske studier med teduglutid med 109 pasienter med SBS behandlet med doser på 0,05 mg/kg/dag og 0,10 mg/kg/dag i inntil 24 uker. Omtrent 52 % av pasientene behandlet med teduglutid opplevde bivirkninger (versus 36 % av pasientene som fikk placebo). De vanligst rapporterte bivirkningene var abdominal smerte og distensjon (45 %), luftveisinfeksjoner (28 %) (inkludert nasofaryngitt, influensa, øvre luftveisinfeksjon og nedre luftveisinfeksjon), kvalme (26 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (26 %), hodepine (16 %) og oppkast (14 %). Omtrent 38 % av de behandlede pasientene med gastrointestinal stomi opplevde komplikasjoner med stomien. Majoriteten av disse reaksjonene var milde eller moderate.

Det ble ikke funnet nye signaler angående sikkerheten hos pasienter som fikk 0,05 mg/kg/dag teduglutid i inntil 30 måneder i en langtids-, åpen forlengelsesstudie.

### Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet opp nedenfor ved bruk av MedDRA organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Alle bivirkninger identifisert etter markedsføring er *i kursiv*.

Frekvens	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Organklassesystem</b>				
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Luftveisinfeksjon*	<i>Influensaliknende sykdom</i>		
Forstyrrelser i immunsystemet				<i>Overfølsomhet</i>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt Væskeoverbelastning		
Psykiatriske lidelser		Angst Søvnløshet		

Frekvens	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Organklasser</b>				
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Hjertesykdommer		Hjertesvikt med stuvning		
Karsykdommer			Synkope	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal distensjon Abdominal smerte Kvalme Oppkast	Kolorektalpolyp Kolonstenose Flatulens Tarmobstruksjon Pankreasgangstenose Pankreatitt <sup>†</sup> Tynntarmsstenose	Duodenalpolyp	<i>Gastropolyp</i>
Sykdommer i lever og galleveier		Kolecystitt Akutt kolecystitt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på injeksjonsstedet <sup>‡</sup>	Perifert ødem		<i>Væskeretensjon</i>
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Gastrointestinale stomikomplikasjoner			
*Inkluderer følgende foretrukne betegnelser: Nasofaryngitt, influensa, øvre luftveisinfeksjon og nedre luftveisinfeksjon. <sup>†</sup> Inkluderer følgende foretrukne betegnelser: Pankreatitt, <i>akutt pankreatitt</i> og kronisk pankreatitt. <sup>‡</sup> Inkluderer følgende foretrukne betegnelser: Hematom på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet og blødning på injeksjonsstedet.				

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Immunogenitet

I overensstemmelse med potensielle immunogene egenskaper hos legemidler som inneholder peptider, kan administrasjon av Revestive potensielt bidra til utvikling av antistoffer. Basert på integrerte data fra to studier hos voksne med SBS (en 6-måneders randomisert, placebokontrollert studie, etterfulgt av en 24-måneders åpen studie), var utviklingen av anti-teduglutidantistoffer hos forsøkspersoner som fikk subkutan administrasjon av 0,05 mg/kg teduglutid én gang daglig 3 % (2/60) i måned 3, 17 % (13/77) i måned 6, 24 % (16/67) i måned 12, 33 % (11/33) i måned 24 og 48 % (14/29) i måned 30. I fase 3-studier med SBS-pasienter som fikk teduglutid i  $\geq 2$  år, utviklet 28 % av pasientene antistoffer mot *E. coli*-protein (rest av vertcelleprotein fra fremstillingen). Antistoffdannelsen er ikke blitt satt i sammenheng med klinisk relevante sikkerhetsfunn, redusert effekt eller endret farmakokinetikk av Revestive.

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet forekom hos 26 % av SBS-pasienter som ble behandlet med teduglutid, sammenlignet med 5 % av pasientene i placebogrupper. Disse reaksjonene inkluderte hematom på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet og blødning på injeksjonsstedet (se også pkt. 5.3). De fleste reaksjonene var av moderat alvorlighetsgrad, og ingen hendelser medførte seponering av legemidlet.

### C-reaktivt protein

Moderate økninger av C-reaktivt protein på omtrent 25 mg/l er blitt observert innen de første syv dagene med teduglutidbehandling, og sank kontinuerlig ved gjentatte daglige injeksjoner. Etter 24 uker med teduglutidbehandling viste pasienter en liten total økning i C-reaktivt protein på omtrent 1,5 mg/l i gjennomsnitt. Disse endringene var verken assosiert med endringer i andre laboratoriefunn eller andre rapporterte kliniske symptomer. Det var ingen klinisk relevant gjennomsnittlig økning av C-reaktivt protein i forhold til baseline etter langtidsbehandling med teduglutid i inntil 30 måneder.



### Pediatrik populasjon

I to fullførte kliniske studier ble 87 pediatrike forsøkspersoner (i alderen 1–17 år) inkludert og eksponert for teduglutid i opptil 6 måneder. Ingen forsøkspersoner avbrøt studiene som følge av bivirkninger. Generelt var sikkerhetsprofilen til teduglutid (inkludert type og frekvens av bivirkninger samt immunogenitet) hos barn og ungdom (i alderen 1–17 år) tilsvarende som hos voksne.

I tre fullførte kliniske studier hos pediatrike forsøkspersoner (i alderen 4 til < 12 måneders korrigert gestasjonsalder) var sikkerhetsprofilen rapportert i disse studiene tilsvarende som sikkerhetsprofilen sett i de tidligere pediatrike studiene, og ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert.

Begrensede langtidssikkerhetsdata er ikke tilgjengelige for den pediatrike populasjonen. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 4 måneder.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Høyeste dose av teduglutid som er studert under den kliniske utviklingen var 86 mg/dag i 8 dager. Det ble ikke observert noen uventede systemiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

Ved en overdose skal pasienten overvåkes nøye av helsepersonell.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX08.

#### Virkningsmekanisme

Det naturlig forekommende humant glukagonlignende peptid-2 (GLP-2) er et peptid som utskilles av tarmens L-celler, som er kjent for å øke intestinal og portal blodgjennomstrømning, hemme utskillelse av magesyre og redusere tarmens motilitet. Teduglutid er en analog til GLP-2. I flere ikke-kliniske studier har teduglutid vist å bevare slimhinnens integritet ved å fremme reparasjon og normal vekst av tarmen ved en økt høyde av villus og dybde av krypter i tarmepitelet.

#### Farmakodynamiske effekter

I likhet med GLP-2, har teduglutid en lengde på 33 aminosyrer med en aminosyresubstitusjon av alanin med glysin i andre posisjon ved N-terminalen. Denne ene aminosyresubstitusjonen i forhold til naturlig forekommende GLP-2 resulterer i resistens mot *in vivo* nedbrytning forårsaket av enzymet dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), som gir en forlenget halveringstid. Teduglutid øker høyde av villus og dybde av kryptene i tarmepitelet.

Basert på funn fra prekliniske studier (se pkt. 4.4 og 5.3) og foreslått virkningsmekanisme med trofisk effekt på tarmmukosa, ser det ut til å være en risiko for økt sannsynlighet for neoplas i tyntarm og/eller kolon. De gjennomførte kliniske studiene kunne verken utelukke eller bekrefte en slikt økt risiko. Flere tilfeller av benigne kolorektalpolypper oppstod under utprøvingene, men frekvensen var imidlertid ikke økt sammenlignet med placebobehandlede pasienter. I tillegg til behov for koloskopi med fjerning av polypper ved behandlingsstart (se pkt. 4.4), skal hver pasient vurderes med hensyn til behov for et strengere undersøkelsesregime basert på pasientkarakteristika (for eksempel alder og underliggende sykdom, tidligere forekomst av polypper osv.).

## Klinisk effekt

### Pediatrik populasjon

#### *Pediatrik populasjon i alderen 4 måneder til under 12 måneder*

Effektdataene som presenteres, er avledet fra 1 kontrollert og 1 ikke-kontrollert kjernestudie som varte i 28 uker, og 2 forlengelsesstudier med opptil 9 sykluser (24 uker per syklus) med teduglutid-behandling. Disse studiene inkluderte spedbarn i alderen 4 måneder til < 12 måneder korrigert gestasjonsalder: 10 spedbarn (2 spedbarn i alderen 4 til < 6 måneder, 8 i alderen 6 til < 12 måneder) i den kontrollerte studien (5 i teduglutidbehandlingsgruppen og 5 i standardbehandlingsgruppen), 2 spedbarn i den ikke-kontrollerte studien (begge behandlet). Fra den kontrollerte kjernestudien fullførte 6 av de 10 spedbarna studien og fortsatte i forlengelsesstudien (5 behandlet og 1 ikke-behandlet). Fra den ikke-kontrollerte kjernestudien fullførte 2 spedbarn studien og fortsatte i den andre forlengelsesstudien (begge behandlet). Spedbarna i disse studiene ble behandlet med teduglutid 0,05 mg/kg/dag. Til tross for den begrensede utvalgsstørrelsen i kjerne- og forlengelsesstudiene, ble klinisk relevante, numeriske reduksjoner i behovet for parenteral støtte observert.

#### Den kontrollerte kjernestudien

##### *Total avvenning*

Ingen forsøkspersoner oppnådde enteral autonomi, dvs. fullstendig avvenning av PS verken i kjernestudien eller forlengelsesstudien.

##### *Reduksjon av volum av parenteral ernæring*

I den kontrollerte kjernestudien, basert på data fra pasientdagbøker, opplevde 3 (60,0 %) forsøkspersoner i TED-gruppen og 1 (20,0 %) forsøksperson i SOC-gruppen minst 20 % reduksjon i PS-volum ved avsluttet behandling (EOT) sammenlignet med baseline (2 forsøkspersoner i SOC-gruppen hadde manglende data). Den gjennomsnittlige endringen i PS-volum ved EOT sammenlignet med baseline i TED-gruppen var  $-21,5 \pm 28,91$  ml/kg/dag (-24,8 %). Den gjennomsnittlige endringen i PS-volum ved EOT sammenlignet med baseline i SOC-gruppen var  $-9,5 \pm 7,50$  ml/kg/dag (-16,8 %).

##### *Reduksjon av kaloriforbruk ved parenteral ernæring*

I den kontrollerte kjernestudien, basert på data fra pasientdagbøker, var den gjennomsnittlige prosentvise endringen i PS-kaloriinntak ved EOT sammenlignet med baseline  $-27,0 \pm 29,47$  % for forsøkspersoner i TED-gruppen og  $-13,7 \pm 21,87$  % i SOC-gruppen.

##### *Reduksjon av infusjonstid*

I den kontrollerte kjernestudien, i TED-gruppen, var endringen i dagboksbasert PS-infusjonstid ved EOT sammenlignet med baseline  $-3,1 \pm 3,31$  timer/dag (-28,9 %) og  $-1,9 \pm 2,01$  dager/uke (-28,5 %). I SOC-gruppen var endringen i dagboksbasert PS-infusjonstid ved EOT sammenlignet med baseline  $-0,3 \pm 0,63$  timer/dag (-1,9 %), og ingen endring ble observert i antall dager per uke med PS-infusjonstid.

#### Den ikke-kontrollerte kjernestudien

##### *Total avvenning*

Ingen spedbarn oppnådde total avvenning.

##### *Reduksjon av volum av parenteral ernæring*

Hos de 2 spedbarna som var inkludert i og fullførte studien, ble en  $\geq 20$  % reduksjon i PS-volum registrert hos 1 spedbarn under teduglutidbehandlingen. Den gjennomsnittlige endringen i PS-volum ved EOT sammenlignet med baseline var  $-26,2 \pm 13,61$  ml/kg/dag (-26,7 %).

##### *Reduksjon av kaloriforbruk ved parenteral ernæring*

Den gjennomsnittlige endringen i PS-kaloriinntak ved EOT sammenlignet med baseline var  $-13,8 \pm 3,17$  kcal/kg/dag (-25,7 %) hos spedbarn.

### *Reduksjon av infusjonstid*

Det var ingen endring i daglig PS-bruk hos de 2 spedbarna i løpet av studien.

### *Pediatrik populasjon mellom 1 og 17 år*

Effektdataene som presenteres, er avledet fra 2 kontrollerte studier med pediatriske pasienter som varte i opptil 24 uker. Disse studiene inkluderte 101 pasienter i følgende aldersgrupper: 5 pasienter 1-2 år, 56 pasienter 2 til < 6 år, 32 pasienter 6 til < 12 år, 7 pasienter 12 til < 17 år og 1 pasient 17 til < 18 år. Til tross for den begrensede utvalgsstørrelsen, som ikke tillot relevante statistiske sammenligninger, ble klinisk relevante, numeriske reduksjoner i behovet for parenteral støtte observert i alle aldersgrupper.

Teduglutid ble studert i en 12-ukers, åpen, klinisk studie med 42 pediatriske pasienter i alderen 1 år til 14 år med SBS som var avhengige av parenteral ernæring. Hensikten med studien var å evaluere sikkerhet, tolerabilitet og effekt av teduglutid sammenlignet med standardbehandling. Tre (3) doser av teduglutid, 0,0125 mg/kg/dag (n = 8), 0,025 mg/kg/dag (n = 14) og 0,05 mg/kg/dag (n = 15) ble undersøkt i 12 uker. Fem (5) pasienter ble inkludert i en standardbehandlingskohort.

### *Total avvenning*

Tre pasienter (3/15, 20 %) på den anbefalte teduglutiddosen ble avvent fra parenteral ernæring innen uke 12. Etter en 4-ukers utvaskingsperiode hadde to av disse pasientene startet igjen med parenteral ernæringstilskudd.

### *Reduksjon av volum av parenteral ernæring*

Gjennomsnittlig endring av volum av parenteral ernæring fra baseline til uke 12 i ITT-populasjonen, basert på legeforeskrevne data, var -2,57 ( $\pm 3,56$ ) l/uke, som tilsvarte en gjennomsnittlig reduksjon på -39,11 % ( $\pm 40,79$ ), sammenlignet med 0,43 ( $\pm 0,75$ ) l/uke, som tilsvarte en økning på 7,38 % ( $\pm 12,76$ ) i standardbehandlingskohorten. I uke 16 (4 uker etter avsluttet behandling) forelå det fortsatt reduksjon av volum av parenteral ernæring, men mindre enn observert i uke 12 når pasientene fortsatt fikk teduglutid (gjennomsnittlig reduksjon på -31,80 % ( $\pm 39,26$ ) sammenlignet med en økning på 3,92 % ( $\pm 16,62$ ) i standardbehandlingsgruppen).

### *Reduksjon av kaloriforbruk ved parenteral ernæring*

I uke 12 var det en gjennomsnittlig endring på -35,11 % ( $\pm 53,04$ ) fra baseline i kaloriforbruk ved parenteral ernæring i ITT-populasjonen basert på legeforeskrevne data. Tilsvarende endring i standardbehandlingskohorten var 4,31 % ( $\pm 5,36$ ). I uke 16 fortsatte kaloriforbruket ved parenteral ernæring å falle med en gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline på -39,15 % ( $\pm 39,08$ ) sammenlignet med -0,87 % ( $\pm 9,25$ ) i standardbehandlingskohorten.

### *Økning av volum av enteral ernæring og enteralt kaloriforbruk*

Basert på forskrivningsdata var gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til uke 12 i volum av enteral ernæring, i ITT-populasjonen, 25,82 % ( $\pm 41,59$ ) sammenlignet med 53,65 % ( $\pm 57,01$ ) i standardbehandlingskohorten. Tilsvarende økning av enteralt kaloriforbruk var 58,80 % ( $\pm 64,20$ ) sammenlignet med 57,02 % ( $\pm 55,25$ ) i standardbehandlingskohorten.

### *Reduksjon av infusjonstid*

Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline til uke 12 i antall dager/uke med parenteral ernæring, i ITT-populasjonen basert på legeforeskrevne data, var -1,36 ( $\pm 2,37$ ) dager/uke tilsvarende en prosentvis reduksjon på -24,49 % ( $\pm 42,46$ ). Det var ingen endring fra baseline i standardbehandlingskohorten. Fire pasienter (26,7 %) på den anbefalte teduglutiddosen oppnådde minst tre dagers reduksjon i behov for parenteral ernæring.

I uke 12, basert på data fra pasientdagbøker, viste pasientene en gjennomsnittlig prosentvis reduksjon på 35,55 % ( $\pm 35,23$ ) timer pr. dag sammenlignet med baseline, som tilsvarte en reduksjon i timer/dag med bruk av parenteral ernæring på -4,18 ( $\pm 4,08$ ), mens pasienter i standardbehandlingskohorten viste minimal endring i denne parameteren ved samme tidspunkt.

En ytterligere 24 ukers, randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie ble gjennomført hos 59 pediatriske forsøkspersoner i alderen 1 år til og med 17 år som var avhengige av parenteralstøtte. Hensikten var å evaluere sikkerhet/tolerabilitet, farmakokinetikk og effekt av teduglutid. To doser av teduglutid ble undersøkt: 0,025 mg/kg/dag (n = 24) og 0,05 mg/kg/dag (n = 26); 9 forsøkspersoner ble inkludert i en standardbehandlingsgruppe (SOC). Randomisering ble stratifisert etter alder på tvers av dosegruppene. Resultater nedenfor korresponderer med ITT-populasjonen ved den anbefalte dosen på 0,05 mg/kg/dag.

#### *Total avvenning*

Tre (3) pediatriske forsøkspersoner i gruppen med 0,05 mg/kg oppnådde det ytterligere endepunktet med enteral autonomi innen uke 24.

#### *Reduksjon i volum av parenteral ernæring*

Basert på data fra pasientdagbøker oppnådde 18 (69,2 %) forsøkspersoner i gruppen med 0,05 mg/kg/dag det primære endepunktet  $\geq 20$  % reduksjon i parenteralt/intravenøst volum ved avsluttet behandling sammenlignet med baseline; i SOC-gruppen oppnådde 1 (11,1 %) forsøksperson dette endepunktet.

Gjennomsnittlig endring i volum av parenteral ernæring fra baseline til uke 24, basert på data fra pasientdagbøker, var  $-23,30 (\pm 17,50)$  ml/kg/dag, tilsvarende  $-41,57 (\pm 28,90)$  %; gjennomsnittlig endring i SOC-gruppen var  $-6,03 (\pm 4,5)$  ml/kg/dag (tilsvarende  $-10,21 (\pm 13,59)$  %).

#### *Reduksjon av infusjonstid*

I uke 24 var det en reduksjon i infusjonstiden på  $-3,03 (\pm 3,84)$  timer/dag i gruppen med 0,05 mg/kg/dag, tilsvarende en prosentvis endring på  $-26,09 (\pm 36,14)$  %. Endringen fra baseline i SOC-kohorten var  $-0,21 (\pm 0,69)$  timer/dag ( $-1,75 (\pm 5,89)$  %).

Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline til uke 24 i antall dager/uke med parenteral støtte, basert på data fra pasientdagbøker, var  $-1,34 (\pm 2,24)$  dager/uke, tilsvarende en prosentvis reduksjon på  $-21,33 (\pm 34,09)$  %. Det var ingen reduksjon i dager med parenteral/intravenøs infusjon per uke i SOC-gruppen.

#### Voksne

Teduglutid ble studert hos 17 pasienter med SBS fordelt på fem behandlingsgrupper som fikk dosene 0,03, 0,10 eller 0,15 mg/kg teduglutid én gang daglig, eller 0,05 eller 0,075 mg/kg to ganger daglig i en 21-dagers åpen, multisenter, dosefinnende studie. Behandling resulterte i økt gastrointestinal væskeabsorpsjon på ca. 750-1000 ml/dag med forbedringer i absorpsjon av makronæringsstoffer og elektrolytter, redusert utskillelse av væske og makronæringsstoffer i stomi og avføring, økte strukturelle og funksjonelle nøkkeladapsjoner i tarmmukosa. Strukturelle adapsjoner var forbigående av natur og returnerte til baseline-nivåer innen tre uker etter avsluttet behandling.

I hovedstudien, en fase 3, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med pasienter med SBS med behov for parenteral ernæring, ble 43 pasienter randomisert til en teduglutiddose på 0,05 mg/kg/dag og 43 pasienter til placebo i inntil 24 uker.

Andelen teduglutidbehandlede pasienter som oppnådde 20 % til 100 % reduksjon av parenteral ernæring i uke 20 og 24, var statistisk signifikant forskjellig fra placebo (27 av 43 individer, 62,8 %, *versus* 13 av 43 pasienter; 30,2 %,  $p = 0,002$ ). Behandling med teduglutid resulterte i en 4,4 l/uke reduksjon av parenteralt ernæringsbehov (fra baseline på 12,9 l før behandling) *versus* 2,3 l/uke (fra baseline på 13,2 l før behandling) for placebo i uke 24. Tjuen (21) pasienter behandlet med teduglutid (48,8 %) *versus* 9 på placebo (20,9 %) oppnådde minst én dags reduksjon av administrasjon av parenteral ernæring ( $p = 0,008$ ).

Nittisyv prosent (97 %) av pasientene (37 av 39 pasienter behandlet med teduglutid) som fullførte den placebokontrollerte studien deltok i en langtids- forlengelsesstudie hvor alle pasientene fikk 0,05 mg/kg Revestive daglig i inntil ytterligere 2 år. Totalt 88 pasienter deltok i denne forlengelsesstudien, hvorav 39 behandlet med placebo og 12 inkludert, men ikke randomisert, i hovedstudien, og 65 av 88 pasienter fullførte forlengelsesstudien. Man fant tegn på økende respons på

behandlingen i inntil 2,5 år i alle grupper som var behandlet med teduglutid, i form av en reduksjon av volumet på parenteral ernæring, slik at man fikk flere dager uten parenteral ernæring i løpet av en uke og oppnådde en avvenning av parenteral støtte.

Tretti (30) av de 43 pasientene med teduglutidbehandling i hovedstudien som fortsatte i forlengelsesstudien fullførte i alt 30 måneder med behandling. Av disse oppnådde 28 pasienter (93 %) en reduksjon av behovet for parenteral støtte på 20 % eller mer. Av pasientene som responderte i hovedstudien og fullførte forlengelsesstudien, opprettholdt 21 av 22 (96 %) sin respons på teduglutid etter ytterligere 2 år med kontinuerlig behandling.

Den gjennomsnittlige reduksjonen av parenteral ernæring (n = 30) var på 7,55 l/uke (en reduksjon på 65,6 % fra baseline). Ti (10) pasienter ble avvent fra parenteral støtte under behandling med teduglutid i 30 måneder. Pasientene fikk fortsatt teduglutid, selv om de ikke fikk parenteral ernæring. Disse 10 pasientene hadde hatt behov for parenteral ernæring i 1,2 til 15,5 år, og før behandlingen med teduglutid trengte de mellom 3,5 l/uke og 13,4 l/uke med parenteral ernæring. Ved slutten av studien oppnådde 21 (70 %), 18 (60 %) og 18 (60 %) av de 30 pasientene som fullførte en reduksjon på henholdsvis 1, 2 eller 3 dager pr. uke med parenteral støtte.

Av de 39 pasientene som fikk placebo fullførte 29 pasienter 24 måneder med teduglutid. Den gjennomsnittlige reduksjonen av parenteral ernæring var 3,11 l/uke (ytterligere 28,3 % reduksjon). Seksten (16, 55,2 %) av de 29 pasientene som fullførte oppnådde 20 % reduksjon av parenteral ernæring eller mer. På slutten av studien oppnådde 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) og 5 (17,2 %) pasienter en reduksjon på henholdsvis 1, 2 eller 3 dager pr. uke med parenteral ernæring. To (2) pasienter ble avvent fra parenteral støtte mens de fikk teduglutid.

Av de 12 pasientene som ikke var randomisert i hovedstudien var det 6 som fullførte 24 måneders behandling med teduglutid. Gjennomsnittlig reduksjon av parenteral ernæring var 4,0 l/uke (39,4 % reduksjon fra baseline – starten på forlengelsesstudien) og 4 av 6 som fullførte (66,7 %) oppnådde en reduksjon av parenteral ernæring på 20 % eller mer. På slutten av studien oppnådde 3 (50 %), 2 (33 %) og 2 (33 %) en reduksjon av parenteral støtte på henholdsvis 1, 2 eller 3 dager pr. uke mens de fikk teduglutid.

I en annen dobbeltblindet, placebokontrollert fase-3 studie med SBS-pasienter med behov for parenteral ernæring, fikk pasientene en dose på 0,05 mg/kg/dag (n = 35), 0,10 mg/kg/dag (n = 32) teduglutid eller placebo (n = 16) i inntil 24 uker.

Den primære effektanalysen av studieresultatene viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene behandlet med teduglutid 0,10 mg/kg/dag og placebo, mens andelen individer som fikk den anbefalte teduglutiddosen på 0,05 mg/kg/dag oppnådde minst 20 % reduksjon av parenteral ernæring i uke 20 og 24 med statistisk signifikante forskjeller fra placebo (46 % *versus* 6,3 %,  $p < 0,01$ ). Behandling med teduglutid resulterte i en 2,5 l/uke reduksjon i behov for parenteral ernæring (fra baseline på 9,6 l/uke før behandling) *versus* 0,9 l/uker (fra baseline på 10,7 liter før behandling) for placebo i uke 24.

Behandling med teduglutid induserte utvidelse av absorberende epitel ved å signifikant øke høyden på villus i tynntarmen.

Sekstifem (65) pasienter deltok i en SBS-oppfølgingsstudie med inntil 28 ukers ytterligere behandling. Pasienter som fikk teduglutid opprettholdt den tidligere dosen de hadde fått i hele forlengelsesfasen, mens placebopasienter ble randomisert til aktiv behandling, enten 0,05 eller 0,10 mg/kg/dag.

Av de pasientene som hadde oppnådd minst 20 % reduksjon i parenteral ernæring i uke 20 og 24 i den første studien, opprettholdt 75 % responsen på teduglutid i inntil 1 år med fortsatt behandling.

Gjennomsnittlig reduksjon i ukentlig volum av parenteral ernæring var 4,9 l/uke (52 % reduksjon fra baseline) etter ett år med kontinuerlig teduglutidbehandling.

To (2) pasienter på den anbefalte teduglutiddosen ble avvent fra parenteral ernæring innen uke 24. Ytterligere én pasient i oppfølgingsstudien ble avvent fra parenteral ernæring.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Revestive i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved SBS (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Teduglutid ble raskt absorbert fra subkutane injeksjonssteder med maksimale plasmanivåer omtrent 3-5 timer etter administrasjon ved alle dosenivåer. Absolutt biotilgjengelighet av subkutan teduglutid er høy (88 %). Det ble ikke observert akkumulering av teduglutid etter gjentatt subkutan administrasjon.

### Distribusjon

Etter subkutan administrasjon har teduglutid et tilsynelatende distribusjonsvolum på 26 liter hos pasienter med SBS.

### Biotransformasjon

Teduglutids metabolisme er ikke fullstendig kjent. Da teduglutid er et peptid er det sannsynlig at det følger hovedmekanismen for peptidmetabolisme.

### Eliminasjon

Teduglutid har en terminal halveringstid på ca. 2 timer. Etter intravenøs administrasjon var teduglutids plasmaclearance cirka 127 ml/time/kg, som er ekvivalent med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR). Renal eliminasjon ble bekreftet i en farmakokinetikkstudie med pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Akkumulering av teduglutid ble ikke observert etter gjentatte subkutane administrasjoner.

### Doselinearitet

Hastigheten og graden av absorpsjon av teduglutid er doseproporsjonal ved subkutane enkelt- og gjentatte doser opp til 20 mg.

### Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

#### Pediatrisk populasjon

Etter subkutan administrasjon ble det vist tilsvarende  $C_{max}$  av teduglutid som driver effektresponsene, på tvers av aldersgrupper (4 måneder korrigert gestasjonsalder til 17 år) ved populasjonsfarmakokinetiske modeller basert på farmakokinetiske prøver innhentet fra populasjonen etter en subkutan daglig dose på 0,05 mg/kg. Det ble imidlertid sett lavere eksponering (AUC) og kortere halveringstid hos pediatriske pasienter i alderen 4 måneder til 17 år, sammenlignet med voksne. Den farmakokinetiske profilen til teduglutid i denne pediatriske populasjonen, evaluert ved clearance og distribusjonsvolum, var forskjellig fra den som ble sett hos voksne etter korreksjon for kroppsvekt. Spesielt reduseres clearance ved økende alder fra 4 måneder til voksen. Det foreligger ingen data for pediatriske pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (ESRD).

#### Kjønn

Det er ikke observert relevante kjønnsforskjeller i kliniske studier.

#### Eldre

I en fase 1-studie ble det ikke observert noen forskjeller i teduglutids farmakokinetikk mellom friske individer yngre enn 65 år *versus* eldre enn 65 år. Erfaring hos eldre fra 75 år og oppover er begrenset.

### Nedsatt leverfunksjon

I en fase 1-studie ble effekten av nedsatt leverfunksjon på teduglutids farmakokinetikk etter subkutan administrasjon av 20 mg teduglutid undersøkt. Den maksimale eksponeringen og total grad av eksponering av teduglutid etter 20 mg subkutane enkeltdoser var lavere (10-15 %) hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontroller.

### Nedsatt nyrefunksjon

I en fase 1-studie ble følgene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til teduglutid etter subkutan administrasjon av 10 mg undersøkt. Med progressivt nedsatt nyrefunksjon inntil og inkludert nyresykdom i slutfasen, økte de primære farmakokinetiske parametrene til teduglutid opp til en faktor på 2,6 ( $AUC_{inf}$ ) og 2,1 ( $C_{max}$ ) sammenlignet med friske individer.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Hyperplasi i galleblæren, lever-/ og galleganger samt pankreasganger ble sett i subkroniske og kroniske toksikologistudier. Disse observasjonene var potensielt forbundet med den forventede tilsiktede farmakologien til teduglutid og var i varierende grad reversible innen en 8-13 ukers rekonvalesensperiode etter kronisk administrasjon.

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

I prekliniske studier ble alvorlige granulomatøse inflammasjoner påvist i forbindelse med injeksjonsstedene.

### Karsinogenitet/mutagenitet

Teduglutid ga negativt resultat når det ble testet med standardoppsettet av tester for gentoksisitet.

I en karsinogenitetsstudie med rotter omfattet behandlingsrelaterte benigne neoplasmer, inkludert tumorer i gallegangsepitel hos hannrotter eksponert for plasmanivå av teduglutid omtrent 32 og 155 ganger høyere enn det oppnådd hos pasienter gitt den anbefalte daglige dosen (insidens på henholdsvis 1 av 44 og 4 av 48). Adenomer i jejunal mukosa ble sett hos 1 av 50 hannrotter og 5 av 50 hannrotter eksponert for plasmanivåer av teduglutid omtrent 10 og 155 ganger høyere enn oppnådd hos pasienter gitt den anbefalte daglige dosen. I tillegg ble jejunalt adenokarsinom sett hos en hannrotte gitt den laveste dosen testet (dyr/human eksponeringsratio i plasma var omtrent 10 ganger).

### Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet for teduglutid er utført på rotter og kaniner med subkutane doser på 0, 2, 10 og 50 mg/kg/dag. Teduglutid var ikke forbundet med påvirkning av reproduksjonsytelse, *in utero*- eller utviklingsparametre målt i studier for å undersøke fertilitet, embryo-føtal utvikling og pre- og postnatal utvikling. Farmakokinetiske data viste at kaninfostre og diende rotteavkom i svært liten grad ble eksponert for teduglutid.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Pulver

L-histidin

Mannitol

Natriumfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatheptahydrat

Natriumhydroksid (pH-justering)

Saltsyre (pH-justering)

#### Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

## 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

## 6.3 Holdbarhet

### Uåpnede hetteglass

4 år.

### Rekonstituert legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 3 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør oppløsningen brukes umiddelbart, med mindre metoden for rekonstituering utelukker risiko for mikrobiell kontaminering.

Dersom den ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2–8 °C, hvis ikke rekonstituering er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

### Pulver

3 ml hetteglass (glass) med gummipropp (brombutyl) inneholdende 5 mg teduglutid.

### Væske

Ferdigfylt sprøyte (glass) med stempel (brombutyl) inneholdende 0,5 ml væske.

Pakning med 1 hetteglass med pulver med 1 ferdigfylt sprøyte eller 28 hetteglass med pulver med 28 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bestemmelse av antall hetteglass som behøves for administrasjon av en dose må baseres på den individuelle pasientens vekt og den anbefalte dosen på 0,05 mg/kg/dag. Ved hver visitt bør legen veie pasienten, fastsette den daglige dosen som skal administreres inntil neste visitt samt informere pasienten om dette.

Tabeller med injeksjonsvolumer basert på anbefalt dose pr. kilo kroppsvekt for både voksne og pediatriske pasienter vises i pkt. 4.2.

Den ferdigfylte sprøyten må settes sammen med en rekonstitueringskanyle.

Pulveret skal løses opp ved å tilsette all oppløsningsvæske fra den ferdigfylte sprøyten.

Hetteglasset skal ikke ristes, men kan rulles mellom håndflatene og forsiktig vendes opp-ned én gang. Når en klar, fargeløs oppløsning er dannet i hetteglasset, skal oppløsningen suges opp i en 1 ml



injeksjonssprøyte (eller 0,5 ml eller mindre injeksjonssprøyte til pediatrik bruk) med doseringsintervaller på 0,02 ml eller mindre (ikke inkludert i pakken).

Hvis to hetteglass behøves, må prosedyren gjentas for det andre hetteglasset og tilleggsoppløsningen suges opp i injeksjonssprøyten inneholdende oppløsningen fra det første hetteglasset. Volum overskridende den foreskrevne dosen i ml må sprøytes ut og kastes.

Oppløsningen må injiseres subkutan i et rengjort område på magen, eller om dette ikke er mulig, på låret (se pkt. 4.2) ved bruk av en tynn kanyle beregnet for subkutan injeksjon.

Detaljerte instruksjoner vedrørende tilberedning og injeksjon av Revestive gis i pakningsvedlegget.

Oppløsningen må ikke brukes om den er uklart eller inneholder partikler.

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Alle kanyler og sprøyter bør kastes i en beholder for skarpe gjenstander.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. august 2012  
Dato for siste fornyelse: 23. juni 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen, eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre tiltakene nedenfor innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>Internasjonalt kort tarm-syndrom-register</p> <p>Ikke-intervensjonsstudie (NIS) for å samle sikkerhetsdata, for ytterligere å belyse de potensielle og identifiserte risikoer som beskrevet i RMP, basert på en protokoll godkjent av CHMP.</p> <p>Interimdata for NIS skal fremlegges hvert annet år.</p>	<p>Fire interimrapporter vil bli fremlagt innen seks måneder etter tidspunktene for databasestenging (dvs. Q4 2016, Q4 2018, Q4 2020 og Q4 2022).</p>
Endelig studierapport	Q2 2033

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revestive 1,25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
teduglutid  
Til barn og ungdom

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett hetteglass med pulver inneholder 1,25 mg teduglutid. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 1,25 mg teduglutid i 0,5 ml oppløsning, tilsvarende en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Pulver: L-histidin, mannitol, natriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat.  
Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
28 hetteglass med pulver inneholdende 1,25 mg teduglutid  
28 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,5 ml med oppløsningsvæske

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Oppløsningen bør brukes umiddelbart etter rekonstituering.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/787/003 28 hetteglass

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Revestive 1,25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:



## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **KARTONG**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revestive 5 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
teduglutid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett hetteglass med pulver inneholder 5 mg teduglutid. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 5 mg teduglutid i 0,5 ml oppløsning, tilsvarende en konsentrasjon på 10 mg/ml.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Pulver: L-histidin, mannitol, natriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumhydroksid (pH-justering), saltsyre (pH-justering).

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver inneholdende 5 mg teduglutid

1 ferdigfylt sprøyte inneholdende 0,5 ml oppløsningsvæske

28 hetteglass med pulver inneholdende 5 mg teduglutid

28 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,5 ml oppløsningsvæske

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Skal ikke fryses.  
Oppløsningen bør brukes umiddelbart etter rekonstituering.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Revestive 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Revestive 1,25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
teduglutid  
Subkutan bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1,25 mg

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Revestive 5 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
teduglutid  
Subkutan bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 mg

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL OPPLØSNINGSVÆSKE I FERDIGFYLTE SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske til Revestive

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**

Til rekonstituering

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Revestive 1,25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning teduglutid Til barn og ungdom**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnets.
- Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Revestive er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Revestive
3. Hvordan du bruker Revestive
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Revestive
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Revestive er og hva det brukes mot**

Revestive inneholder virkestoffet teduglutid. Det forbedrer opptaket av næringsstoffer og væske fra barnets gjenværende tarmkanal.

Revestive brukes til behandling av barn og ungdom (fra 4 måneders alder) med kort tarm-syndrom. Kort tarm-syndrom er en lidelse som oppstår som følge av manglede evne til å ta opp næringsstoffer og væske fra tarmen. Lidelsen er ofte forårsaket av kirurgisk fjerning av hele eller deler av tynntarmen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Revestive**

##### **Bruk ikke Revestive**

- dersom barnet er allergisk overfor teduglutid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller tetracyklin.
- dersom barnet har, eller det foreligger mistanke om, kreft.
- dersom barnet har hatt kreft i mage-/tarmkanalen, inkludert i lever, galleblære eller galleganger og bukspyttkjertel, i løpet av de siste fem årene.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med barnets lege før Revestive tas i bruk:

- dersom barnet har alvorlig nedsatt leverfunksjon. Legen vil ta hensyn til dette når dette legemidlet blir skrevet ut.

- Dersom barnet lider av visse hjerte-/karsykdommer (som rammer hjerte og/eller blodårer) som høyt blodtrykk (hypertensjon) eller har svakt hjerte (hertesvikt). Tegn og symptomer omfatter plutselig vektoppgang, hevelse i ansiktet, ankelhevelse og/eller kortpustethet.
- dersom barnet har alvorlige sykdommer som ikke er godt kontrollert. Legen vil ta hensyn til dette når dette legemidlet blir skrevet ut.
- dersom barnet har nedsatt nyrefunksjon. Legen kan komme til å gi barnet en lavere dose av dette legemidlet.

Når barnet begynner med og mens barnet behandles med Revestive, kan legen komme til å justere mengden av intravenøs væske eller ernæring som barnet får.

#### Medisinske undersøkelser før og under behandling med Revestive

Før barnet starter behandling med dette legemidlet, blir det tatt en prøve for å se om det er blod i barnets avføring. Har barnet blod i avføringen uten kjent årsak, vil det bli gjennomført koloskopi (en undersøkelse der man ser inn i tykktarm og endetarm for å sjekke om barnet har polypper (små, unormale utvekster) og få disse fjernet). Hvis det blir funnet polypper før oppstart med Revestive-behandling, vil legen vurdere hvorvidt barnet skal bruke dette legemidlet. Revestive skal ikke brukes dersom kreft oppdages ved en koloskopi. Legen vil foreta ytterligere koloskopier dersom barnet fortsetter med behandling med Revestive. Legen vil overvåke barnets kroppsvæsker og elektrolytter, da en ubalanse kan forårsake væskeoverbelastning eller dehydrering.

Legen vil passe spesielt godt på og overvåke barnets tynntarmfunksjon og se etter tegn og symptomer som tyder på problemer med galleblære, galleganger og bukspyttkjertel.

### **Barn og ungdom**

#### Barn under 4 måneder

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn under 4 måneder. Dette fordi det foreligger begrenset erfaring med Revestive i denne aldersgruppen.

#### **Andre legemidler og Revestive**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Revestive kan påvirke hvordan andre legemidler tas opp fra tarmen, og derfor hvor godt de virker. Legen kan måtte endre dosen av andre legemidler.

#### **Graviditet og amming**

Det er ikke anbefalt å bruke Revestive dersom barnet er gravid eller ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før barnet bruker dette legemidlet dersom barnet er gravid eller ammer, kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### **Kjøring, sykling og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan gjøre barnet svimmelt. Dersom dette skjer barnet, skal barnet ikke kjøre bil, sykle eller bruke maskiner inntil barnet føler seg bedre.

#### **Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Revestive**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Dette betyr at det er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet skal ikke brukes dersom barnet er allergisk overfor tetracyklin (se avsnittet "**Bruk ikke Revestive**").



### **3. Hvordan du bruker Revestive**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

#### Dose

Den anbefalte daglige dosen for barnet er 0,05 mg per. kilo kroppsvekt. Dosen angis i milliliter (ml) oppløsning.

Legen vil velge dosen som er riktig for barnet avhengig av barnets kroppsvekt. Legen vil fortelle deg hvilken dose som skal injiseres. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

#### Hvordan du bruker Revestive

Revestive injiseres under huden (subkutant) én gang daglig. Injeksjonen kan settes av deg selv eller gis av en annen person, for eksempel barnets lege, legens assistent eller barnets hjemmesykepleier. Dersom du, eller barnets omsorgsperson, injiserer legemidlet, må du eller omsorgspersonen få tilstrekkelig opplæring av lege eller sykepleier. Du finner en detaljert instruksjon for injeksjonene sist i dette pakningsvedlegget.

Det anbefales på det sterkeste at produktets navn og produksjonsnummer noteres hver gang barnet ditt får en dose med Revestive for å holde en oversikt over hvilke produksjonsnumre som er brukt.

#### **Dersom du tar for mye av Revestive**

Dersom du injiserer mer Revestive enn du er blitt fortalt av barnets lege, skal du kontakte legen, apotek eller sykepleier.

#### **Dersom du har glemt å ta Revestive**

Dersom du har glemt å injisere dette legemidlet (eller ikke har mulighet å sette injeksjonen ved det vanlige tidspunktet), injiser det som raskt som mulig samme dag. Sett aldri mer enn én injeksjon på samme dag. Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

#### **Dersom du avbryter behandling med Revestive**

Fortsett å bruke dette legemidlet så lenge barnets lege forskriver det til barnet. Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å rådføre deg med legen, da et brått avbrudd kan føre til endringer i barnets væskebalanse.

Spør barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### **Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom noen av de følgende bivirkningene oppstår:**

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- Hjertesvikt med stuvning. Kontakt legen om barnet opplever trøtthet, kortpustethet, hevelse i ankler eller legger eller hevelse i ansiktet
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt). Kontakt legen eller legevakten dersom barnet får sterke magesmerter og feber
- Obstruksjon i tarm (tarmblokkering). Kontakt legen eller legevakten dersom barnet får sterke magesmerter, oppkast og forstoppelse

- Nedsatt strøm av galle fra galleblæren og/eller betennelse i galleblæren. Kontakt legen eller legevakten dersom barnet får gulfarging av huden og det hvite i øynene, kløe, mørk urin og lys avføring eller smerter i øvre høyre side eller midten av mageområdet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- Besvimelse. Dersom puls og pust er normal og barnet våkner raskt, rådfør deg med legen. I andre tilfeller, søk hjelp så snart som mulig

**Andre bivirkninger omfatter:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Luftveisinfeksjon (infeksjon i bihuler, hals, luftveier eller lunger)
- Hodepine
- Magesmerter, oppblåst mage, kvalme, opphovnet stomi (en kunstig åpning for å fjerne avføring), oppkast
- Rødme, smerter eller opphovning på injeksjonsstedet

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- Influensa eller influensaliknende symptomer
- Redusert appetitt
- Opphovning i hender og/eller føtter
- Søvnvansker, angst
- Hoste, kortpustethet
- Polypper (små unormale utvekster) i tykktarmen
- Luft i magen (tarmgass)
- Forsnevring eller blokkering av bukspyttkjertelgangen, som kan medføre betennelse i bukspyttkjertelen
- Betennelse i galleblæren

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- Polypper (små unormale utvekster) i tynntarmen

**Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- Væskeansamling
- Polypper (små unormale utvekster) i magesekken

**Bruk hos barn og ungdom**

Generelt er bivirkningene hos barn og ungdom tilsvarende de som er observert hos voksne.

Det foreligger begrenset erfaring med barn under 4 måneder.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt barnets lege eller apotek dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Revestive

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C –8 °C). Skal ikke fryses.

Av mikrobiologiske hensyn bør oppløsningen brukes umiddelbart etter rekonstituering. Kjemisk og fysisk stabilitet er imidlertid vist i 24 timer ved 25 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet. Kast alle kanyler og sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Revestive**

- Virkestoff er teduglutid. Ett hetteglass med pulver inneholder 1,25 mg teduglutid. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 1,25 mg teduglutid i 0,5 ml oppløsning, tilsvarende til en konsentrasjon på 2,5 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, mannitol, natriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat.
- Oppløsningsvæsken inneholder vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Revestive ser ut og innholdet i pakningen**

Revestive er et pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (1,25 mg teduglutid i hetteglass, 0,5 ml oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte).

Pulveret er hvitt og oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

Revestive leveres i pakningsstørrelser på 28 hetteglass med pulver med 28 ferdigfylte sprøyter.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

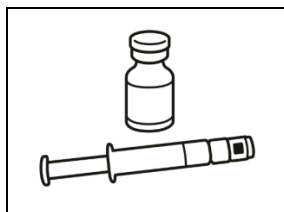
**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no) . Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

## Instruksjoner for tilberedning og injeksjon av Revestive

### Viktig informasjon:

- Les pakningsvedlegget før bruk av Revestive.
- Revestive skal injiseres under huden (subkutan injeksjon).
- Injiser ikke Revestive i en blodåre/vene (intravenøst) eller muskel (intramuskulært).
- Revestive oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Revestive etter utløpsdatoen som er angitt på esken, hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Av mikrobiologiske hensyn bør oppløsningen brukes umiddelbart etter rekonstituering. Kjemisk og fysisk stabilitet er imidlertid vist i 24 timer ved 25 °C.
- Bruk ikke Revestive hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.
- Kast alle kanyler og sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander.



### Utstyr vedlagt i pakningen:

- 28 hetteglass med 1,25 mg teduglutid som pulver
- 28 ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske

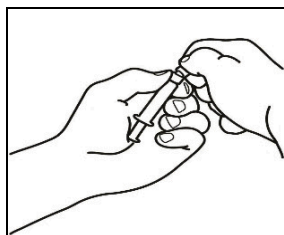
### Utstyr det er behov for, men som ikke er inkludert i pakningen:

- Rekonstitueringskanyler (størrelse 22G, lengde 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5 eller 1 ml injeksjonssprøyter (med doseringsintervaller på 0,02 ml eller mindre). **Til barn kan det brukes en 0,5 ml (eller mindre) injeksjonssprøyte**
- Tynne injeksjonskanyler for subkutan injeksjon (for eksempel størrelse 26G, lengde 5/8" (0,45 x 16 mm), eller mindre kanyler til barn, etter behov)
- Injeksjonstørk
- Bomullspads med sprit
- En beholder til sikker destruksjon av brukte sprøyter og kanyler

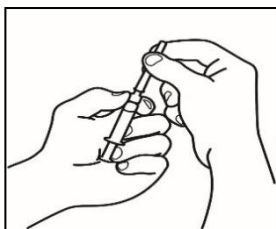
**MERK:** Sørg for at du har en ren arbeidsflate og at du har vasket hendene før du begynner.

### 1. Monter den ferdigfylte sprøyten

Du skal montere sprøyten med en gang du har utstyret klart. Følgende fremgangsmåte viser hvordan du gjør dette.



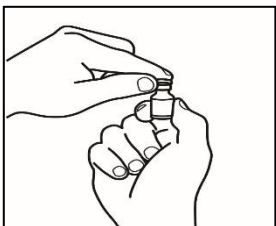
1.1 Ta den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæsken og vipp av den øverste delen av den hvite plasthetten slik at den er klar til at rekonstitueringskanylen kan festes.



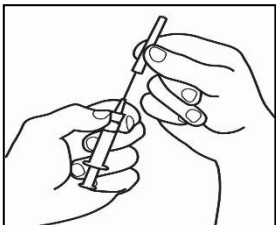
1.2 Fest rekonstitueringskanylen (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) til den monterte ferdigfylte sprøyten ved å skru den på i retning med klokken.

## 2. Løs opp pulveret

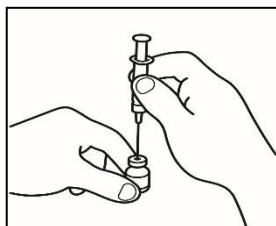
Nå er du klar til å løse opp pulveret med oppløsningsvæsken.



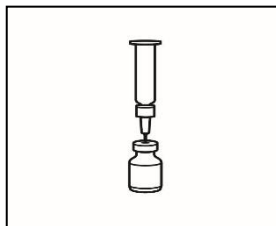
2.1 Fjern denne blå hetten fra hetteglasset med pulver, tørk av toppen med et injeksjonstørk, og la det tørke. Berør ikke toppen av hetteglasset.



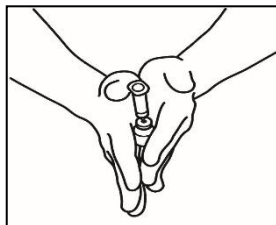
2.2 Fjern beskyttelseshylsen fra den monterte ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske uten å berøre kanylespissen.



2.3 Før rekonstitueringskanylen som er festet på den ferdigfylte sprøyten ned i hetteglasset med pulver ved å stikke den gjennom midten av gummiproppen. Trykk deretter stemplet varsomt helt inn for å injisere all væsken inn i hetteglasset.

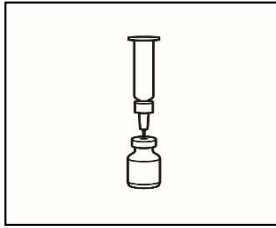


2.4 La rekonstitueringskanylen og den tomme sprøyten bli i hetteglasset. La hetteglasset stå i ro i omtrent 30 sekunder.



2.5 Rull hetteglasset forsiktig mellom håndflatene i omtrent 15 sekunder. Snu deretter hetteglasset forsiktig opp-ned én gang med rekonstitueringskanylen og den tomme sprøyten fortsatt i hetteglasset.

**MERK:** Rist ikke hetteglasset. Risting kan føre til skumdannelse, noe som gjør det vanskelig å trekke opp oppløsning fra hetteglasset.



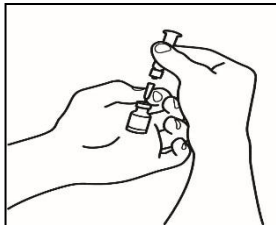
2.6 La hetteglasset stå i ro i omtrent to minutter.

2.7 Inspiser hetteglasset for uoppløst pulver. Dersom det fortsatt er pulver i hetteglasset, skal trinnene 2.5 og 2.6 gjentas. Rist ikke hetteglasset. Hvis det ennå finnes uoppløst pulver skal hetteglasset kastes, og du skal begynne tilberedningen på nytt med et nytt hetteglass.

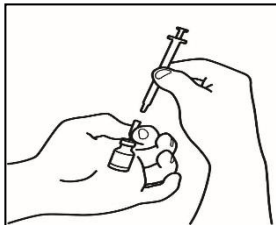
**MERK:** Den ferdige oppløsningen skal være klar. Dersom oppløsningen er uklar eller inneholder partikler skal den ikke injiseres.

**MERK:** Oppløsningen skal benyttes umiddelbart etter tilberedning. Den skal oppbevares ved høyst 25 °C og i høyst 24 timer.

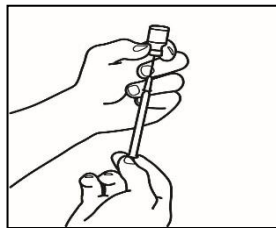
### 3. Klargjør injeksjonssprøyten



3.1 Koble rekonstitueringssprøyten fra rekonstitueringskanylen som fortsatt er i hetteglasset og kast rekonstitueringssprøyten.

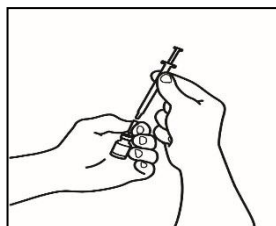


3.2 Ta injeksjonssprøyten og fest den til rekonstitueringskanylen som fortsatt er i hetteglasset.



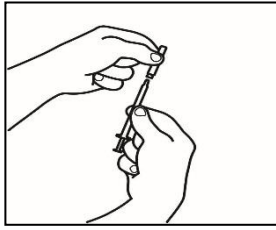
3.3 Vend hetteglasset opp-ned, dra spissen av rekonstitueringskanylen tilbake til den er nesten ved proppen og la alt legemiddel fylle sprøyten ved å trekke stemplet forsiktig tilbake.

**MERK:** Dersom barnets lege har fortalt deg at trenger to hetteglass, tilbered en ytterligere ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske og et ytterligere hetteglass med pulver som vist i hovedtrinnene 1 og 2. Trekk opp oppløsningen fra det andre hetteglasset inn i samme injeksjonssprøyte ved å gjenta trinn 3.

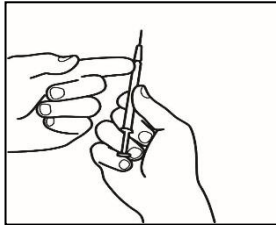


3.4 Koble injeksjonssprøyten fra rekonstitueringskanylen mens du lar kanylen være i hetteglasset. Kast hetteglasset og rekonstitueringskanylen i beholderen for skarpe gjenstander.

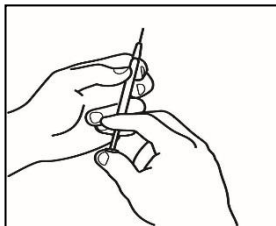




3.5 Ta injeksjonskanylen, men fjern ikke beskyttelseshetten. Fest kanylen til injeksjonssprøyten som inneholder legemidlet.

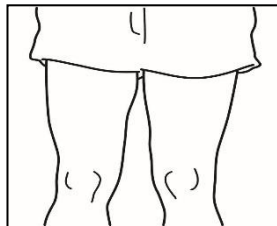
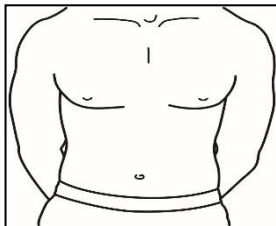


3.6 Sjekk for luftbobler. Dersom luftbobler er tilstede, bank forsiktig på sprøyten inntil de stiger til toppen. Trykk deretter forsiktig inn stemplet for å slippe ut luft.



3.7 Barnets dose i ml er beregnet av barnets lege. Trykk ut et eventuelt overskuddsvolum fra sprøyten med beskyttelseshetten fortsatt på inntil dosen nås.

#### 4. Injiser oppløsningen

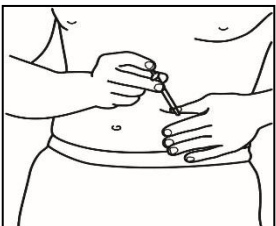


4.1 Finn et område på barnets mage, eller dersom barnet har smerter eller fortykket vev på magen, bruk låret hvor det er lett for deg å sette en injeksjon (se bilde).

**MERK:** Benytt ikke samme området til injeksjon hver dag – bytt steder (bruk øvre, nedre og venstre og høyre side av barnets mage) for å unngå ubehag. Unngå områder som er betente, hovne, har arr, føflekk, fødselsmerke eller annen skade.



4.2 Rengjør det stedet på huden hvor du skal sette injeksjonen på barnet, ved å tørke med injeksjonstørket i sirkelbevegelser utover. La området lufttørke.



4.3 Ta beskyttelseshylsen av kanylen på den klargjorte injeksjonssprøyten. Ta forsiktig tak i den rengjorte huden på injeksjonsstedet med en hånd. Med den andre hånden holder du sprøyten som du holder en blyant. Bøy håndleddet bakover og stikk raskt inn kanylen i en 45-graders vinkel.

4.4 Trekk stemplet litt ut. Dersom du ser blod i sprøyten, trekk ut kanylen og erstatt kanylen på injeksjonssprøyten med en ren av samme størrelse. Du kan fortsatt bruke legemidlet som allerede er i sprøyten. Forsøk å injisere på et annet sted på området med rengjort hud.

4.5 Injiser legemidlet langsomt ved å trykke stemplet jevnt inn inntil alt legemidlet er injisert og sprøyten er tom.

4.6 Trekk kanylen rett ut fra huden og kast kanylen og sprøyten sammen i beholderen for skarpe gjenstander. En liten blødning kan oppstå. Dersom nødvendig, trykk forsiktig på injeksjonsstedet med en bomullspads med sprit eller gasbind inntil blødningen er stoppet.

4.7 Kast alle kanyler og sprøyter i en beholder til destruksjon av skarpe gjenstander eller en annen solid beholder med harde vegger (for eksempel en flaske med kork). Dersom du trenger en beholder til destruksjon av skarpe gjenstander kan du kontakte barnets lege.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Revestive 5 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning teduglutid**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Revestive er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Revestive
3. Hvordan du bruker Revestive
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Revestive
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Revestive er og hva det brukes mot**

Revestive inneholder virkestoffet teduglutid. Det forbedrer opptaket av næringsstoffer og væske fra din gjenværende tarmkanal.

Revestive brukes til behandling av voksne, barn og ungdom (fra 4 måneders alder) med kort tarm-syndrom. Kort tarm-syndrom er en lidelse som oppstår som følge av manglede evne til å ta opp næringsstoffer og væske fra tarmen. Lidelsen er ofte forårsaket av kirurgisk fjerning av hele eller deler av tynntarmen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Revestive**

##### **Bruk ikke Revestive**

- dersom du er allergisk overfor teduglutid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller tetracyklin.
- dersom du har, eller det foreligger mistanke om, kreft.
- dersom du har hatt kreft i mage-/tarmkanalen, inkludert i lever, galleblære eller galleganger og bukspyttkjertel, i løpet av de siste fem årene.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Revestive:

- dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon. Legen din vil ta hensyn til dette når dette legemidlet blir skrevet ut.

- dersom du lider av visse hjerte-/karsykdommer (som rammer hjerte og/eller blodårer) som høyt blodtrykk (hypertensjon) eller har svakt hjerte (hjertesvikt). Tegn og symptomer omfatter plutselig vektoppgang, hevelse i ansiktet, ankelhevelse og/eller kortpustethet.
- dersom du har alvorlige sykdommer som ikke er godt kontrollert. Legen din vil ta hensyn til dette når dette legemidlet blir skrevet ut.
- dersom du har nedsatt nyrefunksjon. Legen din kan komme til å gi deg en lavere dose av dette legemidlet.

Når du begynner med og mens du behandles med Revestive, kan legen komme til å justere mengden av intravenøs væske eller ernæring som du får.

#### Medisinske undersøkelser før og under behandling med Revestive

Før du starter behandling med dette legemidlet, vil legen din måtte utføre en koloskopi (for å se inn i tykktarm og endetarm) for å undersøke om du har polypper (små, unormale utvekster) og fjerne disse. Det er anbefalt at legen din utfører disse undersøkelsene én gang i året de første to årene etter behandlingsstart, og deretter minst hvert femte år. Hvis polypper finnes enten før eller under behandlingen med Revestive, vil legen din vurdere hvorvidt du skal fortsette å bruke dette legemidlet. Revestive skal ikke brukes dersom kreft oppdages ved en koloskopi. Legen vil overvåke dine kroppsvæsker og elektrolytter, da en ubalanse kan forårsake væskeoverbelastning eller dehydrering.

Legen din vil passe spesielt godt på og overvåke tynntarmsfunksjonen din og se etter tegn og symptomer som tyder på problemer med galleblære, galleganger og bukspyttkjertel.

### **Barn og ungdom**

#### Medisinske undersøkelser før og under behandling med Revestive

Før du starter behandling med dette legemidlet, skal du få tatt en prøve for å se om det er blod i avføringen. Du vil også få tatt en koloskopi (for å se inn i tykktarm og endetarm for å undersøke om du har polypper (små, unormale utvekster) og få disse fjernet) dersom du har blod i avføringen uten kjent årsak. Hvis polypper finnes før behandlingen med Revestive, vil legen din vurdere hvorvidt du skal bruke dette legemidlet. Revestive skal ikke brukes dersom kreft oppdages ved en koloskopi. Legen din vil foreta ytterligere koloskopier dersom du fortsetter med behandling med Revestive. Legen vil overvåke barnets kroppsvæsker og elektrolytter, da en ubalanse kan forårsake væskeoverbelastning eller dehydrering.

#### Barn under 4 måneder

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn under 4 måneder. Dette fordi det foreligger begrenset erfaring med Revestive i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Revestive**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Revestive kan påvirke hvordan andre legemidler tas opp fra tarmen, og derfor hvor godt de virker. Legen din kan måtte endre dosen av andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Det er ikke anbefalt å bruke Revestive dersom du er gravid eller ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan gjøre deg svimmel. Dersom dette skjer deg, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner inntil du føler deg bedre.

### **Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Revestive**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Dette betyr at det er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet skal ikke brukes dersom du er allergisk overfor tetracyklin (se avsnittet "**Bruk ikke Revestive**").

### **3. Hvordan du bruker Revestive**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

#### Dose

Den anbefalte daglige dosen er 0,05 mg per. kilo kroppsvekt. Dosen angis i milliliter (ml) oppløsning.

Legen din vil velge dosen som er riktig for deg avhengig av din kroppsvekt. Legen din vil fortelle deg hvilken dose som skal injiseres. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

#### Bruk av Revestive hos barn og ungdom

Revestive kan brukes til barn og ungdom (fra 4 måneders alder). Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg.

#### Hvordan du bruker Revestive

Revestive injiseres under huden (subkutant) én gang daglig. Injeksjonen kan settes av deg selv eller gis av en annen person, for eksempel legen din, legens assistent eller hjemmesykepleier. Dersom du, eller din omsorgsperson, injiserer legemidlet, må du eller din omsorgsperson få tilstrekkelig opplæring av din lege eller sykepleier. Du finner en detaljert instruksjon for injeksjonene sist i dette pakningsvedlegget.

Det anbefales på det sterkeste at produktets navn og produksjonsnummer noteres hver gang du eller barnet ditt får en dose med Revestive for å holde en oversikt over hvilke produksjonsnumre som er brukt.

### **Dersom du tar for mye av Revestive**

Dersom du injiserer mer Revestive enn du er blitt fortalt av din lege, skal du kontakte legen din, apotek eller sykepleier.

### **Dersom du har glemt å ta Revestive**

Dersom du har glemt å injisere dette legemidlet (eller ikke har mulighet å sette injeksjonen ved det vanlige tidspunktet), ta det som raskt som mulig samme dag. Sett aldri mer enn én injeksjon på samme dag. Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Revestive**

Fortsett å bruke dette legemidlet så lenge legen din forskriver det til deg. Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å rådføre deg med legen din, da et brått avbrudd kan føre til endringer i væskebalansen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom noen av de følgende bivirkningene oppstår:

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- Hjertesvikt med stuvning. Kontakt legen din om du opplever trøtthet, kortpustethet, hevelse i ankler eller legger eller hevelse i ansiktet
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt). Kontakt legen din eller legevakten dersom du får sterke magesmerter og feber
- Obstruksjon i tarm (tarmblokkering). Kontakt legen din eller legevakten dersom du får sterke magesmerter, oppkast og forstoppelse
- Nedsatt strøm av galle fra galleblæren og/eller betennelse i galleblæren. Kontakt legen din eller legevakten dersom du får gulfarging av huden og det hvite i øynene, kløe, mørk urin og lys avføring eller smerter i øvre høyre side eller midten av mageområdet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- Besvimelse. Dersom puls og pust er normal og du våkner raskt, rådfør deg med legen din. I andre tilfeller, søk hjelp så snart som mulig

#### Andre bivirkninger omfatter:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Luftveisinfeksjon (infeksjon i bihuler, hals, luftveier eller lunger)
- Hodepine
- Magesmerter, oppblåst mage, kvalme, opphovnet stomi (en kunstig åpning for å fjerne avføring), oppkast
- Rødme, smerter eller opphovning på injeksjonsstedet

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- Influensa eller influensaliknende symptomer
- Redusert appetitt
- Opphovning i hender og/eller føtter
- Søvnvansker, angst
- Hoste, kortpustethet
- Polypper (små unormale utvekster) i tykktarmen
- Luft i magen (tarmgass)
- Forsnevring eller blokkering av bukspyttkjertelgangen, som kan medføre betennelse i bukspyttkjertelen
- Betennelse i galleblæren

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- Polypper (små unormale utvekster) i tynntarmen

**Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- Væskeansamling
- Polypper (små unormale utvekster) i magesekken

#### Bruk hos barn og ungdom

Generelt er bivirkningene hos barn og ungdom tilsvarende de som er observert hos voksne.

Det foreligger begrenset erfaring med barn under 4 måneder.

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Revestive

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Av mikrobiologiske hensyn bør oppløsningen brukes umiddelbart etter rekonstituering. Kjemisk og fysisk stabilitet er imidlertid vist i 3 timer ved 25 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet. Kast alle kanyler og sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Revestive

- Virkestoff er teduglutid. Ett hetteglass med pulver inneholder 5 mg teduglutid. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 5 mg teduglutid i 0,5 ml oppløsning, tilsvarende til en konsentrasjon på 10 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, mannitol, natriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumhydroksid (pH-justering), saltsyre (pH-justering).
- Oppløsningsvæsken inneholder vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Revestive ser ut og innholdet i pakningen

Revestive er et pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (5 mg teduglutid i hetteglass, 0,5 ml oppløsningsvæske i ferdigfylt sprøyte).

Pulveret er hvitt og oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

Revestive leveres i pakningsstørrelser på 1 hetteglass med pulver med 1 ferdigfylt sprøyte eller 28 hetteglass med pulver med 28 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

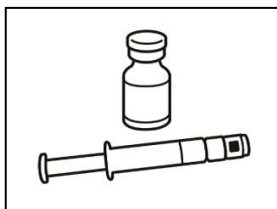
**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no). Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

## Instruksjoner for tilberedning og injeksjon av Revestive

### Viktig informasjon:

- Les pakningsvedlegget før bruk av Revestive.
- Revestive skal injiseres under huden (subkutan injeksjon).
- Injiser ikke Revestive i en blodåre/vene (intravenøst) eller muskel (intramuskulært).
- Revestive oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Revestive etter utløpsdatoen som er angitt på esken, hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Skal ikke fryses.
- Av mikrobiologiske hensyn bør oppløsningen brukes umiddelbart etter rekonstituering. Kjemisk og fysisk stabilitet er imidlertid vist i 3 timer ved 25 °C.
- Bruk ikke Revestive hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.
- Kast alle kanyler og sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander.



#### Utstyr vedlagt i pakningen:

- 1 eller 28 hetteglass med 5 mg teduglutid som pulver
- 1 eller 28 ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske ‘

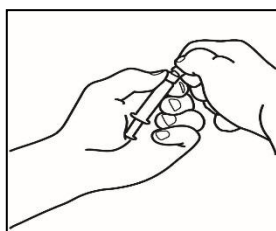
#### Utstyr det er behov for, men som ikke er inkludert i pakningen:

- Rekonstitueringskanyler (størrelse 22G, lengde 1½" (0,7 x 40 mm))
- 0,5 eller 1 ml injeksjonssprøyter (med doseringsintervaller på 0,02 ml eller mindre). **Til barn kan det brukes en 0,5 ml (eller mindre) injeksjonssprøyte**
- Tynne injeksjonskanyler for subkutan injeksjon (for eksempel størrelse 26G, lengde 5/8" (0,45 x 16 mm), eller mindre kanyler til barn, etter behov)
- Injeksjonstørk
- Bomullspads med sprit
- En beholder til sikker destruksjon av brukte sprøyter og kanyler

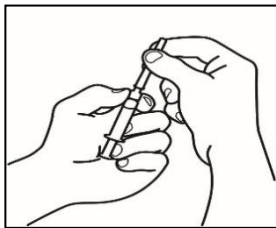
**MERK:** Sørg for at du har en ren arbeidsflate og at du har vasket hendene før du begynner.

### 1. Monter den ferdigfylte sprøyten

Du skal montere sprøyten med en gang du har utstyret klart. Følgende fremgangsmåte viser hvordan du gjør dette.



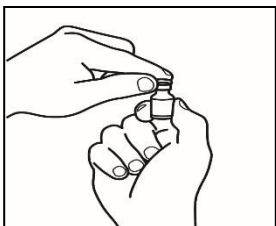
1.1 Ta den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæsken og vipp av den øverste delen av den hvite plastetten på den ferdigfylte sprøyten slik at den er klar til at rekonstitueringskanylen kan festes.



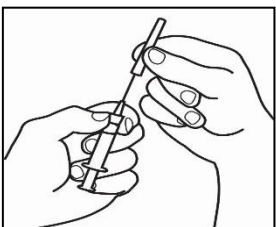
1.2 Fest rekonstitueringskanylen (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) til den monterte ferdigfylte sprøyten ved å skru den på i retning med klokken.

## 2. Løs opp pulveret

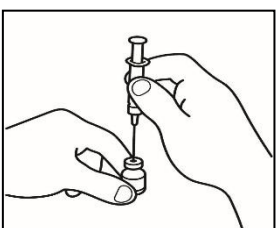
Nå er du klar til å løse opp pulveret med oppløsningsvæsken.



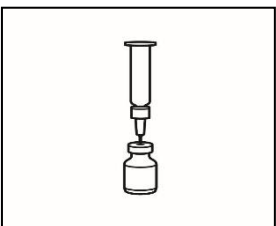
2.1 Fjern denne grønne hetten fra hetteglasset med pulver, tørk av toppen med et injeksjonstørk, og la det tørke. Berør ikke toppen av hetteglasset.



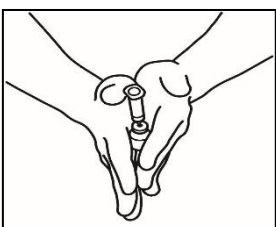
2.2 Fjern beskyttelseshylsen fra den monterte ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske uten å berøre kanylespissen.



2.3 Før rekonstitueringskanylen som er festet på den ferdigfylte sprøyten ned i hetteglasset med pulver ved å stikke den gjennom midten av gummiproppen. Trykk deretter stemplet varsomt helt inn for å injisere all væsken inn i hetteglasset.

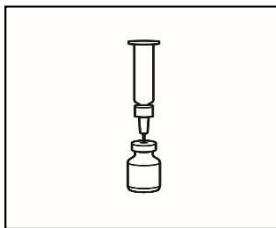


2.4 La rekonstitueringskanylen og den tomme sprøyten bli i hetteglasset. La hetteglasset stå i ro i omtrent 30 sekunder.



2.5 Rull hetteglasset forsiktig mellom håndflatene i omtrent 15 sekunder. Snu deretter hetteglasset forsiktig opp-ned én gang med rekonstitueringskanylen og den tomme sprøyten fortsatt i hetteglasset.

**MERK:** Rist ikke hetteglasset. Risting kan føre til skumdannelse, noe som gjør det vanskelig å trekke opp oppløsning fra hetteglasset.



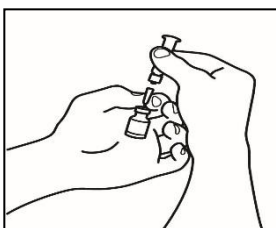
2.6 La hetteglasset stå i ro i omtrent to minutter.

2.7 Inspiser hetteglasset for uopløst pulver. Dersom det fortsatt er pulver i hetteglasset, skal trinnene 2.5 og 2.6 gjentas. Rist ikke hetteglasset. Hvis det ennå finnes uopløst pulver skal hetteglasset kastes, og du skal begynne tilberedningen på nytt med et nytt hetteglass.

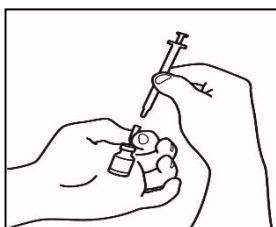
**MERK:** Den ferdige oppløsningen skal være klar. Dersom oppløsningen er uklær eller inneholder partikler skal den ikke injiseres.

**MERK:** Oppløsningen skal benyttes umiddelbart etter tilberedning. Den skal oppbevares ved høyest 25 °C og i høyst tre timer.

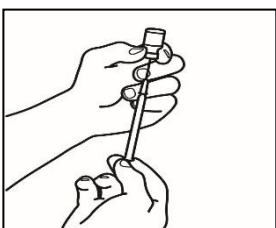
### 3. Klargjør injeksjonssprøyten



3.1 Koble rekonstitueringssprøyten fra rekonstitueringskanylen som fortsatt er i hetteglasset og kast rekonstitueringssprøyten.

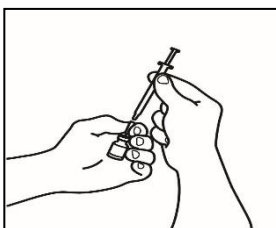


3.2 Ta injeksjonssprøyten og fest den til rekonstitueringskanylen som fortsatt er i hetteglasset.

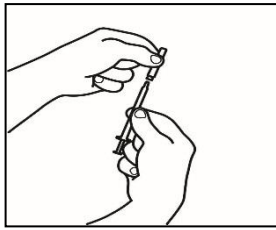


3.3 Vend hetteglasset opp-ned, dra spissen av rekonstitueringskanylen tilbake til den er nesten ved proppen og la alt legemiddel fylle sprøyten ved å trekke stemplet forsiktig tilbake.

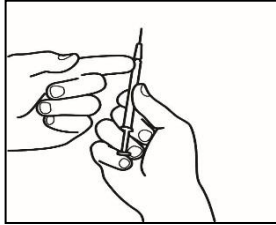
**MERK:** Dersom legen din har fortalt deg at trenger to hetteglass, tilbered en ytterligere ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske og et ytterligere hetteglass med pulver som vist i hovedtrinnene 1 og 2. Trekk opp oppløsningen fra det andre hetteglasset inn i samme injeksjonssprøyte ved å gjenta trinn 3.



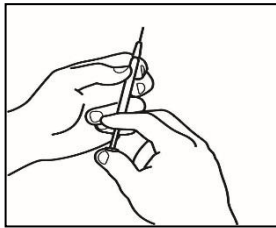
3.4 Koble injeksjonssprøyten fra rekonstitueringskanylen mens du lar kanylen være i hetteglasset. Kast hetteglasset og rekonstitueringskanylen i beholderen for skarpe gjenstander.



3.5 Ta injeksjonskanylen, men fjern ikke beskyttelseshetten. Fest kanylen til injeksjonssprøyten som inneholder legemidlet.

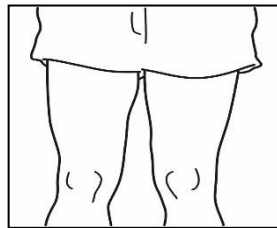
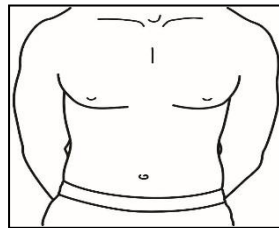


3.6 Sjekk for luftbobler. Dersom luftbobler er tilstede, bank forsiktig på sprøyten inntil de stiger til toppen. Trykk deretter forsiktig inn stemplet for å slippe ut luft.



3.7 Din dose i ml er beregnet av legen din. Trykk ut et eventuelt overskuddsvolum fra sprøyten med beskyttelseshetten fortsatt på inntil din dose nås.

#### 4. Injiser oppløsningen

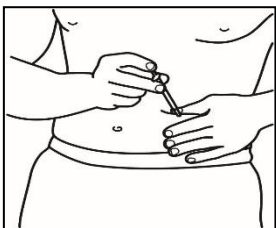


4.1 Finn et område på magen, eller dersom du har smerter eller fortykket vev på magen, bruk låret hvor det er lett for deg å sette en injeksjon (se bilde).

**MERK:** Benytt ikke samme området til injeksjon hver dag – bytt steder (bruk øvre, nedre og venstre og høyre side av magen) for å unngå ubehag. Unngå områder som er betente, hovne, har arr, føflekk, fødselsmerke eller annen skade.



4.2 Rengjør det stedet på huden hvor du skal sette injeksjonen, ved å tørke med injeksjonstørket i sirkelbevegelser utover. La området lufttørke.



4.3 Ta beskyttelseshylsen av kanylen på den klargjorte injeksjonssprøyten. Ta forsiktig tak i den rengjorte huden på injeksjonsstedet med en hånd. Med den andre hånden holder du sprøyten som du holder en blyant. Bøy håndleddet bakover og stikk raskt inn kanylen i en 45-graders vinkel.

4.4 Trekk stemplet litt ut. Dersom du ser blod i sprøyten, trekk ut kanylen og erstatt kanylen på injeksjonssprøyten med en ren av samme størrelse. Du kan fortsatt bruke legemidlet som allerede er i sprøyten. Forsøk å injisere på et annet sted på området med rengjort hud.

4.5 Injiser legemidlet langsomt ved å trykke stemplet jevnt inn inntil alt legemidlet er injisert og sprøyten er tom.

4.6 Trekk kanylen rett ut fra huden og kast kanylen og sprøyten sammen i beholderen for skarpe gjenstander. En liten blødning kan oppstå. Dersom nødvendig, trykk forsiktig på injeksjonsstedet med en bomullspads med sprit eller gasbind inntil blødningen er stoppet.

4.7 Kast alle kanyler og sprøyter i en beholder til destruksjon av skarpe gjenstander eller en annen solid beholder med harde vegger (for eksempel en flaske med kork). Dersom du trenger en beholder til destruksjon av skarpe gjenstander kan du kontakte legen din.