

# REVESTIVE EU:N RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO VERSIO 7.4

## VI.2 JULKISEN YHTEENVEDON OSIOT

### VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Lyhytsuolioireyhtymä (SBS) on vakava, invalidisoiva, sosiaalista toimintakykyä rajoittava ja mahdollisesti henkeä uhkaava sairaus, jonka voi aiheuttaa suolen laajan osan poisto kirurgisesti, synnynnäinen vaurio tai sairauteen liittyvä imeytymishäiriö. Normaalialueen terveyttä ylläpitävät välttämättömät hiilihydraatit, rasvat, proteiinit, nesteet ja ravintoaineet eivät imeydy elimistöön. Kliinisiä oireita ovat muun muassa ravitsemushäiriö, kuivuminen, ripuli ja rasvaiset ulosteet. Nykyisin hoito on tukihoidoa, ja se koostuu ensisijaisesti ravinnon antamisesta potilaille suonensisäisesti (parenteraalinen hoito).

### VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

REVESTIVE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin 190 lyhytsuolioireyhtymää sairastavalla potilaalla, jotka tarvitsivat parenteraalista ravitsemusta (PN) vähintään 3 päivänä viikossa 12 kuukauden ajan. Lääkkeen teho määritettiin mittaamalla terveyden ylläpitämiseksi tarvittavan suonensisäisen (i.v.) ravitsemuksen määrän ja antopäivien väheneminen. Merkittävimmät vähenemät ilmenivät potilailla, jotka saivat hoitoa 24 viikon ajan ja jatkoivat hoitoa toiset 24 kuukautta. Näistä potilaista 33 % vieroittui täysin parenteraalisesta/i.v.-ravitsemuksesta ja 60 %:lla parenteraalisen/i.v.-ravitsemuksen anto väheni vähintään 3 päivällä. Lisätutkimukset ovat osoittaneet, että suotuisat vaikutukset ovat pitkäkestoisia ja REVESTIVE-valmisteen teho näyttää paranevan jopa 30 kuukauteen saakka. Lisätutkimuksessa 37:n iältään 1–14-vuotiaan lyhytsuolioireyhtymää sairastavan, parenteraalisesta tukihoidosta riippuvaisen lapsen parenteraalista ravitsemusta pystyttiin vähentämään 39 % ja enteraalista ravitsemusta lisäämään 58 %. Lapsista, jotka saivat teduglutidiannoksen 0,05 mg/kg/vrk, 3 lasta 15:stä (20 %) vieroittui täysin 12 viikon hoidon loppuun mennessä, 1 lapsella parenteraalinen ravitsemus lopetettiin jo viikolla 4, ja 4 lapsella 15:stä (27 %) oli viikossa 3 päivää enemmän ilman parenteraalista tukihoidoa. Teduglutidi vähensi päivittäistä infuusioaikaa 4 tuntia. Yleisesti ottaen REVESTIVE-valmisteen turvallisuusprofiili lapsilla oli samankaltainen kuin aikuisilla.

### VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Teduglutidi-valmistetta ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla, raskaana olevilla naisilla eikä potilailla, joilla on vaikeita, epävakaita samanaikaisia sairauksia, mukaan lukien vaikea maksan vajaatoiminta. Lisäksi vain 149 koehenkilöä sai lääkettä yli 1 vuoden ajan.

### VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

| Tärkeät tunnistetut riskit            |   |   |
|---------------------------------------|---|---|
| Riski                                 | Mitä tiedetään  | Ehkäistävyys  |
| Sappirakkoon ja sappiteihin liittyvät | Mahdollisia haittavaikutuksia ovat muun muassa vähentynyt sapen virtaus | Ota yhteys lääkäriin tai ensiapuun, jos sinulla ilmenee ihon ja |

| <b>Tärkeät tunnistetut riskit</b>   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Riski</b>  | <b>Mitä tiedetään</b>   | <b>Ehkäistävyys</b>   |
| <b>ongelmat</b>   | <p>sappirakosta ja/tai sappirakon tulehdus.</p> <p>Lyhytsuolioireyhtymää sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti kliinisten hoitosuositusten mukaisesti. Tähän sisältyy tavallisesti lyhytsuolen toiminnan ja sappirakkoon, sappiteihin ja haimaan liittyvien merkkien ja oireiden seuranta sekä tarvittaessa laboratoriossa tehtävät lisätutkimukset ja asianmukaiset kuvantamistutkimukset.</p> <p>Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu sappirakon tulehduksia, sappikiviä ja sapenjohtimen tulehduksia. Jos sappirakkoon tai sappiteihin liittyviä oireita ilmenee, REVESTIVE-hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen.</p>  | <p>silmänvalkuaisten keltaisuutta, kutinaa, virtsan tummumista ja ulosteiden värin vaalenemista tai kipua ylävatsan oikealla puolella tai vatsan keskellä.</p> <p>Lääkäri seuraa huolellisesti ohutsuolen toimintaa sekä tarkkailee merkkejä ja oireita, jotka viittaavat sappirakkoon, sappiteihin ja haimaan liittyviin ongelmiin.</p>  |
| <b>Haimaan liittyvät haittatapahtumat, kuten krooninen ja äkillinen haimatulehdus (pankreatiitti), haimatiehyen kaventuma, haiman infektio ja kohonneet veren amylaasi- ja lipaasiarvot (testit, jotka mittaavat haiman toimintakykyä).</b> | <p>Lyhytsuolioireyhtymää sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti kliinisten hoitosuositusten mukaisesti. Tähän sisältyy tavallisesti lyhytsuolen toiminnan ja sappirakkoon, sappiteihin ja haimaan liittyvien merkkien ja oireiden seuranta sekä tarvittaessa laboratoriossa tehtävät lisätutkimukset ja asianmukaiset kuvantamistutkimukset.</p> <p>Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu haimaan liittyviä haittatapahtumia (AE), kuten kroonista ja äkillistä haimatulehdusta (pankreatiittia), haimatiehyen kaventumaa, haiman infektoita ja kohonneita veren amylaasi- ja lipaasiarvoja (testit, jotka mittaavat haiman toimintakykyä). Jos haimaan liittyviä haittatapahtumia ilmenee, REVESTIVE-hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen.</p> | <p>Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee haimatulehdus (pankreatiitti). Ota yhteys lääkäriin tai ensiapuun, jos sinulla on voimakasta vatsakipua ja kuumetta.</p>  |
| <b>Sydän- ja verisuoniongelmat, jotka johtuvat nesteen kertymisestä</b>   | <p>REVESTIVE-valmisteen anto lisää nesteen imeytymistä mahasta ja suolistosta.</p> <p>Parenteraalisen ravitsemuksen määrän riittämätön tai viivästynyt muuttaminen voi johtaa siihen, että veressä on liikaa nestettä.</p>  | <p>Keskustele lääkärin kanssa ennen REVESTIVE-valmisteen käyttöä, jos sinulla on tiettyjä kardiovaskulaarisia sairauksia (vaikuttavat sydämeen ja/tai verisuoniin), kuten kohonnut verenpaine (hypertensio), tai jos sinulla on heikko sydän (sydämen vajaatoiminta). Oireita ovat muun muassa äkillinen painonnousu, nilkkojen turvotus ja/tai hengästyminen.</p> <p>Nesteen lisääntyneen imeytymisen vuoksi potilaita, joilla on kardiovaskulaarinen sairaus, kuten heikko sydän ja korkea verenpaine, on</p> |

| <b>Tärkeät tunnistetut riskit</b>   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Riski</b>  | <b>Mitä tiedetään</b>  | <b>Ehkäistävyys</b>   |
|   |  | <p>seurattava nesteen kertymisen varalta erityisesti hoidon alussa. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee äkillistä painonnousua, nilkkojen turvotusta ja/tai hengästymistä. Yleensä nesteen kertyminen voidaan estää arvioimalla parenteraalisen ravitsemuksen tarve asianmukaisesti ja oikea-aikaisesti. Tämä arviointi pitäisi tehdä useammin hoidon ensimmäisten kuukausien aikana. Jos kardiovaskulaarinen sairaus pahenee, REVESTIVE-hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen.</p>   |
| <p><b>Vatsan ja suoliston tiehyiden kaventuminen ja tukkeutuminen</b></p>               | <p>Solujen nopea kasvu ja lisääntynyt verenvirtaus suoliston limakalvossa voi aiheuttaa suolen tukkeuman REVESTIVE-hoidon aikana.</p> <p>Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu suolitukoksia. Jos suolitukokset uusiutuvat, REVESTIVE-hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen.</p> | <p>Lyhytsuolioireyhtymää sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti. Tähän sisältyy tavallisesti lyhytsuolen toiminnan ja sappirakkoon, sappiteihin ja haimaan liittyvien merkkien ja oireiden seuranta sekä tarvittaessa laboratoriossa tehtävät lisätutkimukset ja asianmukaiset kuvantamistutkimukset.</p> <p>Ota yhteys lääkäriin tai ensiapuun, jos sinulla on voimakasta vatsakipua, oksentelua ja ummetusta.</p> <p><i>Lapset ja nuoret</i></p> <p><u>Lääkärintarkastukset ennen REVESTIVE-hoitoa ja sen aikana</u></p> <p>Ennen kuin hoito tällä lääkkeellä aloitetaan, sinulle on myös täytynyt tehdä äskettäin (eli 6 kuukauden sisällä) vatsan ultraäänitutkimus (toimenpide, jolla tutkitaan vatsassa olevia elimiä) sappirakon mahdollisten ongelmien selvittämiseksi ja ylemmän maha-suolikanavan röntgenkuvaus (toimenpide, jossa käytetään säteilyä ja otetaan kuva [röntgenkuva]) sen tutkimiseksi, onko maha-suolikanavasi epänormaalisti kaventunut.</p> |
| <p><b>Avanteen (keinotekoinen aukko kuona-aineiden poistamiseksi) komplikaatiot</b></p> | <p>Lyhytsuolioireyhtymää sairastaville potilaille tehtiin useita tai laajoja suolistoleikkauksia, jotka osittain johtivat maha-suoliavanteen rakentamiseen.</p>  | <p>Potilaiden ja heitä hoitavien lääkäreiden on seurattava jatkuvasti maha-suolikanavan (GI) komplikaatioiden merkkejä ja oireita.</p>  |

| <b>Tärkeät tunnistetut riskit</b>  |   |  |
|--|---|--|
| <b>Riski</b>   | <b>Mitä tiedetään</b>   | <b>Ehkäistävyys</b>  |
| <b>Ennen REVESTIVE-hoidon aloittamista suolistossa olleiden pienten, epänormaalien kasvainten (polyyppien) kasvu</b> | <p>REVESTIVE voi aiheuttaa suoliston solujen, myös jo ennen hoidon aloittamista suolistossa olleiden epänormaalien kasvainten, kasvua. Nämä kasvaimet rajoittuvat mahalaukkuun, suolistoon, maksaan, sappirakkoon ja sappiteihin.</p> <p>Tätä ei todettu kliinisissä tutkimuksissa.</p> | <p>Ennen hoidon aloittamista tällä lääkkeellä lääkärin on tehtävä koloskopia (toimenpide, jolla katsotaan paksu- ja peräsuolen sisään) polyyppien (pienten epänormaalien kasvainten) havaitsemiseksi ja poistamiseksi. On suositeltavaa, että lääkäri tekee nämä tutkimukset kerran vuodessa 2 ensimmäisen vuoden aikana hoidon aloittamisen jälkeen ja sitten vähintään 5 vuoden välein. Jos polyyppeja löytyy joko ennen REVESTIVE-hoitoa tai sen aikana, lääkäri päättää, voitko jatkaa tämän lääkkeen käyttöä. REVESTIVE-valmistetta ei saa käyttää, jos koloskopian aikana todetaan syöpä.</p> <p><i>Lapset ja nuoret</i></p> <p><u>Lääkärintarkastukset ennen REVESTIVE-hoitoa ja sen aikana</u></p> <p>Ennen hoidon aloittamista tällä lääkkeellä ja jos olet vähintään 12-vuotias, sinulle on täytynyt tehdä äskettäin (eli 1 vuoden sisällä) koloskopia (toimenpide, jolla katsotaan paksu- ja peräsuolen sisään) polyyppien (pienten epänormaalien kasvainten) havaitsemiseksi ja poistamiseksi. Tämä toimenpide tehdään myös, jos olet alle 12-vuotias ja ulosteissasi on selittämätöntä verenvuotoa. Jos polyyppeja löytyy ennen REVESTIVE-hoitoa, lääkäri päättää, voitko käyttää tätä lääkettä. REVESTIVE-valmistetta ei saa käyttää, jos koloskopian aikana todetaan syöpä.</p> |
| <b>Muut kuin syöpäkasvaimet mahalaukussa, suolistossa, maksassa, sappirakossa ja sappiteissä</b>                     | <p>REVESTIVE voi aiheuttaa suoliston solujen, myös jo ennen hoidon aloittamista suolistossa olleiden epänormaalien kasvainten, kasvua. Nämä kasvaimet rajoittuvat mahalaukkuun, suolistoon, maksaan, sappirakkoon ja sappiteihin.</p> <p>Tätä ei todettu kliinisissä tutkimuksissa.</p> | <p>Potilaat eivät saa käyttää REVESTIVE-valmistetta, jos heillä on tai epäillänsä olevan syöpä ja jos heillä on ollut syöpä mahalaukussa, suolistossa, maksassa, sappirakossa tai sappiteissä viimeisten 5 vuoden aikana.</p>  |

| <b>Tärkeät tunnistetut riskit</b>   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Riski</b>  | <b>Mitä tiedetään</b>   | <b>Ehkäistävyys</b>   |
| <b>Mahdollisesti syöpää aiheuttava</b>  | REVESTIVE voi aiheuttaa suoliston solujen, myös jo ennen hoidon aloittamista suolistossa olleiden epänormaalien kasvainten, kasvua. Nämä kasvaimet rajoittuvat mahalaukkuun, suolistoon, maksaan, sappirakkoon ja sappiteihin.<br>Tätä ei todettu kliinisissä tutkimuksissa.  | Potilaat eivät saa käyttää REVESTIVE-valmistetta, jos heillä on tai epäillään olevan syöpä ja jos heillä on ollut syöpä mahalaukussa, suolistossa, maksassa, sappirakossa tai sappiteissä viimeisten 5 vuoden aikana.   |
| <b>Immuunivaste REVESTIVE-valmisteeseen (teduglutidin vasta-aineiden esiintyvyys, ristiin reagointi GLP-2:n kanssa sekä E. coli -proteiinin (ECP) vasta-aineet (ja niihin liittyvät kliiniset immunogeenisuusreaktiot))</b> | Vasta-aineet ovat elimistön immuunijärjestelmän tuottamia proteiineja, jotka auttavat suojaamaan sitä bakteereita, viruksia ja muita haitallisia aineita vastaan. Sinulle voi kehittyä REVESTIVE-valmisteen vasta-aineita. REVESTIVE-valmisteen tehon heikkenemistä näiden vasta-aineiden vuoksi ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.<br>ECP-vasta-aineiden esiintyminen voi viitata siihen, että immuunijärjestelmä yleensä reagoi lääkevalmisteen epäpuhtauksiin. Ei kuitenkaan ole viitteitä siitä, että tällä olisi vaikutuksia luonnolliseen toleranssiin endogeenisiä peptidejä kohtaan.<br>Teoreettisesti on mahdollista, että koehenkilöllä esiintyvä immuunireaktio ECP:tä tai teduglutidia kohtaan saattaa kliinisesti ilmetä yliherkkyyssuhteena. ECP-vasta-aineiden esiintyminen voi viitata suoraan siihen, että immuunijärjestelmä reagoi erityisesti lääkevalmisteen epäpuhtauksiin. | Sitä ei voi estää.<br>Faasin 3 tutkimuksissa, jotka tehtiin REVESTIVE-valmistetta $\geq 2$ vuotta saavilla lyhytsuolioireyhtymää sairastavilla potilailla, 39 %:lle potilaista kehittyi teduglutidin vasta-aineita, ja 21 %:lle potilaista kehittyi ECP-vasta-aineita (valmistusprosessin isäntäsolujen jäänneproteiini). Vasta-aineiden muodostumiseen ei ole liittynyt kliinisesti merkittäviä turvallisuushavaintoja, tehon heikkenemistä tai REVESTIVE-valmisteen farmakokinetiikan (PK) muutoksia.<br>Vasta-aineita ei mitattu näiltä koehenkilöiltä, sillä kaupallisesti saatavilla olevaa testiä ei ole. |
| <b>Ahdistuneisuus</b>   | REVESTIVE-valmisteen mahdollista vaikutusta ahdistuneisuuteen ei tunneta.   | Ahdistuneisuus on mainittu lääkkeen haittavaikutuksena.<br>Potilaiden ja heitä hoitavien lääkäreiden on arvioitava jatkuvasti ahdistuneisuuden merkkejä ja oireita.   |

AE = adverse event (haittatapahtuma); ECP = E. coli protein (E. coli -proteiini); GI = gastrointestinal (mahalaukkuun ja suoleen liittyvä); GLP-2 = glucagon-like peptide (glukagonin kaltainen peptidi); PK = pharmacokinetics (farmakokinetiikka); PN = parenteral nutrition (parenteraalinen ravitsemus); SBS = short bowel syndrome (lyhytsuolioireyhtymä)

| <b>Tärkeät mahdolliset riskit</b>  |  |
|--|--|
| <b>Riski</b>   | <b>Mitä tiedetään (myös syy, miksi tätä pidetään mahdollisena riskinä)</b>   |
| <b>Ei-toivotut kokemukset, jotka liittyvät yhdessä REVESTIVE-valmisteen kanssa suun kautta otettujen lääkkeiden lisääntyneeseen imeytymiseen</b> | <p>REVESTIVE saattaa tehostaa imeytymistä suolesta, mikä voi lisätä REVESTIVE-valmisteen kanssa otettujen muiden lääkkeiden (samanaikaisen lääkityksen) vaikutuksia. Tämä voi aiheuttaa vaikutuksia, jotka saattavat olla potilaalle vaarallisia tai myrkyllisiä.</p> <p>Valmisteyhteenveto (SmPC):<br/> <u>Samanaikainen lääkitys:</u></p> <p>Jos potilas käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavaa lääkitystä, jonka annos vaatii titrausta tai jolla on kapea terapeuttilinen indeksi, hänen tilaansa pitää seurata tarkasti, sillä lääkkeen imeytyminen voi lisääntyä.</p> <p><u>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:</u></p> <p>Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia eri lääkeaineiden välillä ei ole tehty. In vitro -tutkimuksen perusteella teduglutidi ei estä lääkeaineita metaboloivia CYP450-entsyymejä. Teduglutidin farmakodynaamisen vaikutuksen perusteella on mahdollista, että samanaikaisten lääkevalmisteiden imeytyminen lisääntyy.</p> <p>Potilasta on ehkä pyydettävä keskustelemaan lääkärin kanssa siitä, täytyykö hänen samanaikaisia lääkityksiään tai annoksiaan muuttaa ajan kuluessa.</p>   |
| <b>C-reaktiivisen proteiinin lisääntyminen</b>   | <p>Kuten terveillä koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa todettiin, REVESTIVE-hoito aiheutti CRP-arvon ohimenevää suurenemista hoidon ensimmäisinä päivinä. Kun REVESTIVE-valmistetta annettiin päivittäin, CRP-arvot olivat suurimmillaan 3. päivänä ja palautuivat lähtötasolle viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.</p>  |
| <b>Paikalliset ihoreaktiot</b>   | <p>Mekanismia ei tunneta. REVESTIVE on kuitenkin peptidilääke, joka saattaa sisältää tuotantoprosessista peräisin olevia epäpuhtauksia. Sellaisen lääkkeen injektointi ihon alle (SC) voi aktivoida immuunijärjestelmän ja aiheuttaa injektiokohdan punoitusta, injektiokohdan verenpurkauman ja kipua injektiokohdassa.</p> <p>Potilaan tulee vaihtaa pistoskohtia välttääkseen saman ihoalueen toistuvaa ja pysyvää ärsytystä.</p>   |
| <b>Mahdollinen off label -käyttö potilailta, joilla on aktiivinen Crohnin tauti</b>  | <p>Kliinisten tutkimusten tuloksia teduglutidin käytöstä koehenkilöillä, joilla on aktiivinen Crohnin tauti, on julkaistu ja niihin sisältyi väittämä teduglutidin mahdollisesta tehosta (Buchman et al., 2010). Vaikka teduglutidia voidaan käyttää valmistetiedoista poikkeavalla tavalla (off label) Crohnin taudin hoitoon, lyhytsuolioireyhtymää sairastavien koehenkilöiden ja aktiivista Crohnin tautia sairastavien koehenkilöiden kliinisissä tutkimuksissa määritetyn riskiprofiilin uskotaan olevan vertailukelpoinen, eli kliinisen riskin ei odoteta suurenevan teduglutidin off label -käytössä aktiivisen Crohnin taudin hoitoon.</p> <p>Nykyinen valmisteyhteenveto:<br/> REVESTIVE-valmistetta käytetään 1-vuotiaiden ja sitä vanhempien lyhytsuolioireyhtymää sairastavien potilaiden hoitoon. Potilaiden tilan pitää olla vakaa suoliston adaptaatiojakson jälkeen.</p> <p><i>Aikuiset</i></p> <p>Hoito pitää aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta lyhytsuolioireyhtymän hoidosta.</p> <p><i>Lapset</i></p> <p>Hoito pitää aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta lasten lyhytsuolioireyhtymän hoidosta.</p> <p>Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 1-vuotiaille lapsille, sillä kokemuksia REVESTIVE-valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole.</p> |
| <b>Lääkitysvirheet</b>   | Lääkitysvirheitä ei voida koskaan täysin sulkea pois.  |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | <p>Yliannostustapauksissa ei raportoitu haittatapahtumia.</p> <p>Pakkausseloste:</p> <p><b>Annos</b></p> <p>Suosittelun vuorokausiannos on 0,05 mg painokiloa kohden. Annos otetaan millilitroina mitattuna liuksena.</p> <p>Lääkärisi päättää sinulle sopivan annoksen painosi perusteella ja kertoo, minkä verran lääkettä sinun pitää pistää itseesi. Jos olet epävarma, kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.</p> <p><b>Jos käytät enemmän REVESTIVEÄ kuin sinun pitäisi</b></p> <p>Jos pistät itseesi enemmän REVESTIVEÄ kuin lääkäri on määrännyt, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.</p> <p><b>Jos unohdat käyttää REVESTIVEÄ</b></p> <p>Jos unohdat pistää lääkettä (tai et voi ottaa pistosta tavanomaiseen aikaan), ota annos mahdollisimman pian samana päivänä. Ota aina korkeintaan yksi pistos päivässä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.</p> |
| <b>Heikentynyt ravitsemustila</b> | <p>REVESTIVE saattaa tehostaa imeytymistä suolesta, mikä voi edellyttää parenteraalisen (i.v.) ravitsemuksen määrän muuttamista. Tämä muutos voi aiheuttaa epätasapainoa vitamiinien, kivennäisaineiden ja mikroravintoaineiden tarpeessa.</p> <p>Valmisteyhteenvedossa suositellaan ravitsemuksen optimointia ennen hoidon aloittamista ja hoidon vaikutusten arviointia 6 kuukauden kuluttua. Tähän sisältyy ravitsemustila.</p> <p>Lääkäri seuraa säännöllisesti ravitsemustilaasi, kuten makroravintoaineita, mikroravintoaineita, vitamiineja ja kivennäisaineita, ja korjaa ravitsemustasi ja parenteraalista ravitsemustasi energia-aliravitsemuksen ja ravintoaineiden puutosten ehkäisemiseksi.</p>  |

AE = adverse event (haittatapahtuma); CRP = C-reactive protein (C-reaktiivinen proteiini); CYP450 = cytochrome P450 (sytokromi P450); IV = intravenous (suonensisäinen, i.v.); PD = pharmacodynamic (farmakodynamiikka); PN = parenteral nutrition (parenteraalinen ravitsemus); SBS = short bowel syndrome (lyhytsuolioireyhtymä); SC = subcutaneous (ihonalainen); SmPC = Summary of Product Characteristics (valmisteyhteenvedo)

| <b>Puuttuvat tiedot</b>   |  |
|---|--|
| <b>Riski</b>  | <b>Mitä tiedetään</b>  |
| <b>Kokemukset puuttuvat koehenkilöistä, joilla on useita muita, epävakaita sairauksia</b> | <p>Valmisteyhteenvedossa (SmPC) esitetään, että REVESTIVE-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeita, kliinisesti epävakaita samanaikaisia sairauksia (esim. sydän- ja verenkiertoelimistön, hengitysteiden, munuaisten, maksan tai keskushermoston sairauksia tai infektiota tai endokriinisiä sairauksia) tai joilla on ollut pahanlaatuisia sairauksia viimeksi kuluneiden 5 vuoden aikana.</p> <p>Valmisteyhteenvedossa neuvotaan noudattamaan varovaisuutta REVESTIVE-valmistetta määrättäessä.</p> |
| <b>Kokemukset puuttuvat raskaana olevista tai imettävistä naisista</b>                    | <p>REVESTIVE-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja.</p> <p>Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.</p> <p>Varmuuden vuoksi REVESTIVE-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.</p>   |
| <b>Kokemukset puuttuvat pediatriasta potilaista</b>                                       | <p>REVESTIVE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Yhdessä päättyneessä kliinisessä tutkimuksessa oli mukana 37 pediatria koehenkilöä (iältään 1–14-vuotiaita), jotka saivat REVESTIVE-valmistetta 12 viikon ajan. Merkittäviä maksan ja sappeen liittyviä tapahtumia tai suolitukoksiin tai nesteylimäärään liittyviä tapahtumia ei esiintynyt. Yksikään</p>   |

|   |   |
|---|---|
|   | koehenkilö ei keskeyttänyt tutkimusta haittatapahtuman vuoksi. Yleisesti ottaen REVESTIVE-valmisteen turvallisuusprofiili lapsilla ja nuorilla oli samankaltainen kuin aikuisilla.  |
| <b>Pitkäaikainen turvallisuus pediatriisilla potilailla</b>                                     | Pitkäaikaista turvallisuutta koskevia tietoja ei ole vielä saatavilla näiden pediatrien potilaiden osalta. Tietoja alle 1-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla.  |
| <b>Vain vähän pitemmän aikavälin turvallisuustietoja yhden vuoden kestäneestä altistuksesta</b> | <p>Rekisteröintitutkimuksen TED-R13-002 tietoja ei ole vielä saatavilla.</p> <p>Yhteensä 106 henkilöä altistettiin teduglutidille 1 vuoden ajan, ja 43 henkilöä altistettiin teduglutidille vähintään 2 vuoden ajan tai sitä pitempään.</p> <p>Tutkimuksessa TED-C11-001, joka oli pitkäaikaistutkimus, 14 koehenkilöä otettiin mukaan enintään 30 kuukauden teduglutidihoidon jälkeen (24 viikon altistus lumekontrolloidussa tutkimuksessa CL0600-020 ja 24 kuukauden altistus avoimessa jatkotutkimuksessa CL0600-021). Tästä tutkimuksesta saadut alustavat turvallisuus- ja tehotiedot osoittivat, että pitkäaikainen teduglutidihoito pysyy turvallisena ja hyvin siedettynä ja teho säilyy tai paranee. Koska koehenkilöiden määrä tässä tutkimuksessa oli pieni, käytettiin vain kuvailevia tilastoja.</p> <p>Koehenkilöiden vakavien haittatapahtumien profiili tällä altistuksella oli samankaltainen kuin vakavien haittatapahtumien profiili lyhytaikaisemmissa altistuksilla. Turvallisuuteen liittyviä merkkejä ei todettu pitkäaikaisessa käytössä.</p> <p>Kaikkia REVESTIVE-valmisteen käytön mahdollisia riskejä pidetään hyväksyttävänä ja hallittavana, kun otetaan huomioon voimakas ratkaisematon hoitotarve, joka liittyy lyhytsuolioireyhtymään, harvinaistautiin, jossa suolen toiminta pettää. Pitkäaikaisten jatkotutkimusten tulokset osoittavat, että teduglutidin hyödyt säilyvät ja ovat pysyviä.</p> |
| <b>Tiedot puuttuvat koehenkilöistä, joilla on aiempi vaikea maksan vajaatoiminta</b>            | <p>Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita perustuen tutkimukseen, jonka koehenkilöillä oli Child-Pughin luokan B maksan vajaatoiminta. REVESTIVE-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.</p> <p>Lisätietoja turvallisuudesta on saatavilla ei-interventiotutkimuksessa (NIS) (TED-R13-002).</p>  |

AE = adverse event (haittatapahtuma); CNS = central nervous system (keskushermosto); NIS = non-interventional study (ei-interventiotutkimus); SAE = serious adverse event (vakava haittatapahtuma); SBS = short bowel syndrome (lyhytsuolioireyhtymä); SmPC = Summary of Product Characteristics (valmisteyhteenveto)

## VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

REVESTIVE-valmisteen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa REVESTIVE-valmisteen julkisen arviointiraportin (EPAR) sivulta: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002345/human\\_med\\_001583.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002345/human_med_001583.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.



## VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

| Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista  |  |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
| Tutkimus (tutkimuksen numero)   | Tavoitteet   | Käsiteltävät turvallisuuden tai tehoon liittyvät seikat   | Tila  | Väli- ja loppuraporttien aikataulu  |
| Kliininen tutkimus TED-C14-006: 24 viikon kaksoissokkoutettu turvallisuuden, tehon ja farmakodynamiikan tutkimus, jossa tutkittiin kahta teduglutidiannosta enintään 17-vuotiailla lyhytsuolioireyhtymää sairastavilla pediatriisilla koehenkilöillä, jotka olivat riippuvaisia parenteraalisesta tukihoidosta (Luokka 3) | Teduglutidin turvallisuuden, siedettävyyden, farmakokinetiikan ja tehon/farmakodynamiikan arviointi enintään 17-vuotiailla pediatriisilla koehenkilöillä, jotka sairastivat lyhytsuolioireyhtymää (SBS) ja olivat riippuvaisia parenteraalisesta tukihoidosta  | Kokemukset puuttuvat pediatriisista potilaista<br>Pitkäaikainen turvallisuus pediatriisilla potilailla  | Suunniteltu   | Lopullinen tutkimusraportti: joulukuun 2017   |
| Rekisteröintitutkimus TED-R13-002: Prospektiivinen, monikeskuksinen rekisteri potilaista, joilla on lyhytsuolioireyhtymä  | Ensisijainen: Pitkäaikaisen turvallisuusprofiilin arviointi lyhytsuolioireyhtymää sairastavilla koehenkilöillä (aikuisilla ja lapsilla), joita hoidetaan teduglutidilla tavanomaisessa kliinisessä ympäristössä.<br>Toissijainen: Pitkäaikaisen kliinisen tuloksen arviointi lyhytsuolioireyhtymää sairastavilla koehenkilöillä. | Ensisijainen turvallisuustulos on kolorektaalisyövän esiintymisen lyhytsuolioireyhtymää sairastavilla koehenkilöillä, joilla on jäljellä paksusuolta ja joita hoidetaan teduglutidilla. | Aloitettu.<br>Viiden vuoden osallistuminen ja vähintään 10 vuoden seuranta jokaisen koehenkilön osalta.<br>Tavoitteena on ottaa mukaan vähintään 655 lyhytsuolioireyhtymää sairastavaa, teduglutidilla hoidettavaa koehenkilöä, joista 393:llä on jäljellä paksusuolta ja joilla on kolorektaalisyövän riski. | Neljä väliraporttia jätetään kuuden kuukauden aikana datalukitus-pisteiden jälkeen (eli 4. vuosineljännes 2016, 4. vuosineljännes 2018, 4. vuosineljännes 2020 ja 4. vuosineljännes 2022)<br><br>Loppuraportti 3. vuosineljännes 2031 |

SBS = lyhytsuolioireyhtymä

#### VI.2.6.1 Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Rekisteröintitutkimus TED-R13-002 on myyntiluvan ehto.