

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Teduglutid Cipla 5 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 5 mg teduglutid.

Efter beredning innehåller varje injektionsflaska 5 mg teduglutid i 0,5 ml lösning, motsvarande en koncentration på 10 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Det frystorkade pulvret är vitt och vätskan är klar samt färg- och luktlös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Teduglutid Cipla är avsett för behandling av patienter i åldern 4 månaders korrigerad ålder och äldre med korttarmssyndrom (SBS, Short Bowel Syndrome). Patienter ska vara stabila efter en period med tarmadaptation efter operation.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska sättas in under tillsyn av en läkare med erfarenhet från behandling av SBS.

Behandling ska inte initieras innan det är rimligt att anta att patienten är stabil efter en period av tarmadaptation. Optimering och stabilisering av intravenös vätske- och näringsadministrering ska göras innan behandlingen påbörjas.

Klinisk bedömning av läkaren ska beakta individuella behandlingsmål och patientpreferenser. Behandlingen ska avbrytas om ingen generell förbättring av patientens tillstånd uppnås. Effekt och säkerhet hos alla patienter ska löpande monitoreras noggrant enligt behandlingsriktlinjer.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Teduglutid Cipla är 0,05 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen. Injektionsvolym per kroppsvikt återfinns nedan i tabell 1. På grund av heterogenitet hos SBS-populationen, kan en nedtitrering av den dagliga dosen ske under noggrann uppsikt för vissa patienter för att optimera tolerabiliteten för behandlingen. Om en dos glöms ska den injiceras så snart som möjligt under den dagen.

Behandlingseffekt ska utvärderas efter 6 månader. Begränsade data från kliniska studier har visat att

det kan ta längre tid för vissa patienter att svara på behandlingen (t.ex. de som fortfarande har bevarad kolonkontinuitet eller distala/terminala delen av ileum). Om ingen övergripande förbättring uppnås efter 12 månader, ska behovet av fortsatt behandling övervägas på nytt.

Fortsatt behandling rekommenderas för patienter som har avvants från parenteral nutrition.

Tabell 1: Injektionsvolym efter kroppsvikt för vuxna

Kroppsvikt	Styrka 5 mg Volym som ska injiceras
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

Pediatrisk population (≥ 1 år)

Behandling ska inledas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandlingen av SBS hos barn.

Rekommenderad dos av Teduglutid Cipla för barn och ungdomar (i åldern 1 till 17 år) är densamma som för vuxna (0,05 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen). Injektionsvolym per kroppsvikt vid användning av injektionsflaskan med styrkan 5 mg tillhandahålls i tabell 2 nedan. Det finns även injektionsflaskor av teduglutid med styrkan 1,25 mg för användning till barn (patienter med en kroppsvikt på < 20 kg).

Om en dos glöms ska den injiceras så snart som möjligt under den dagen. En behandlingsperiod på 6 månader rekommenderas varefter behandlingseffekten ska utvärderas. För barn under två år ska behandlingen utvärderas efter 12 veckor. Det finns inga tillgängliga data för pediatrika patienter efter 6 månader (se avsnitt 5.1).

Tabell 2: Injektionsvolym efter kroppsvikt för pediatrik population (≥ 1 år)

Kroppsvikt	Styrka 5 mg Volym som ska injiceras
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 ”Vuxna”.

Pediatrisk population (i åldern 4 månader till under 12 månader)

För pediatriska patienter i åldern 4 månader till under 12 månader ska injektionsflaskor med teduglutid 1,25 mg användas.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det krävs ingen dosjustering för patienter äldre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Det krävs ingen dosjustering för vuxna eller pediatriska patienter med lätt nedsatt njurfunktion. För vuxna eller pediatriska patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 50 ml/min) samt terminal njursjukdom ska den dagliga dosen sänkas med 50 % (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion. Detta grundar sig på en studie utförd på patienter med Child-Pugh klass B. Teduglutid har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population (< 4 månader)

Det finns för närvarande inga tillgängliga data för barn under 4 månaders korrigerad ålder.

Administreringssätt

Den beredda lösningen ska administreras genom subkutan injektion en gång dagligen.

Administreringsstället ska varieras mellan bukens fyra kvadranter. Om injektion i buken hämmas av smärta, ärrbildning eller förhårdnade vävnader kan injektionen ges i låret istället. Teduglutid Cipla ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv eller misstänkt malignitet.

Patienter som någon gång under de fem föregående åren haft en malignitet i mag-tarmkanalen inklusive lever och gallvägar och bukspottkörteln.

4.4 Varningar och försiktighet

Det rekommenderas starkt att varje gång Teduglutid Cipla administreras till en patient ska läkemedlets namn och lot-nummer registreras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets lot-nummer.

Vuxna

Kolorektala polyper

Polyper ska avlägsnas via koloskopi i samband med att behandlingen med teduglutid inleds. Uppföljande koloskopiundersökningar (eller annan bildtagning) en gång om året rekommenderas under de 2 första åren av teduglutidbehandling. Efterföljande koloskopiundersökningar rekommenderas minst vart femte år. En individuell bedömning bör göras för att se om ökad frekvens av övervakning är nödvändig baserat på patientens egenskaper (t.ex. ålder, underliggande sjukdom). Se även avsnitt 5.1. Om en polyp påträffas rekommenderas att man följer befintliga riktlinjer för uppföljning av polyper. Om en malignitet påträffas måste behandlingen med teduglutid sättas ut (se avsnitt 4.3).

Neoplasier i mag-tarmkanalen, inklusive lever och gallvägar

I en karcinogenicitetsstudie på råttor upptäcktes godartade tumörer i tunntarmen och i extrahepatiska gallgångarna. Hos patienter med korttarmssyndrom har utveckling av tunntarmspolyper också observerats inom flera månader efter behandlingsstart med teduglutid. Före och under behandling med teduglutid rekommenderas därför endoskopi eller annan avbildning av övre mag-tarmkanalen. Om en neoplasi upptäcks ska den avlägsnas. Om en malignitet påträffas måste behandlingen med teduglutid sättas ut (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Gallblåsa och gallgångar

Fall av kolecystit, kolangit och kolelitiasis har rapporterats från kliniska studier. Vid symtom relaterade till gallblåsan eller gallgångarna ska behovet av fortsatt behandling med teduglutid utvärderas.

Bukspottkörtelsjukdomar

Biverkningar från bukspottkörteln såsom kronisk och akut pankreatit, stenosis i bukspottkörtelgången, infektion i bukspottkörteln och ökat blodamylas och lipas har rapporterats i kliniska studier. Vid fall av bukspottkörtelbiverkningar ska behovet av fortsatt behandling med teduglutid utvärderas.

Monitorering av tunntarm, gallblåsa, gallgångar och bukspottkörtel

Patienter som behandlas för SBS ska monitoreras noggrant enligt behandlingsriktlinjer. Detta inkluderar vanligen monitorering av tunntarmens funktion, gallblåsa, gallgångar och bukspottkörteln avseende tecken och symtom, och vid behov ytterligare laboratorieundersökningar och lämpliga bildtagningsmetoder.

Tarmobstruktion

Fall av tarmobstruktion har rapporterats i kliniska studier. Vid fall av återkommande tarmobstruktion ska behovet av fortsatt behandling med teduglutid utvärderas.

Övervätskning och elektrolytbalans

För att undvika övervätskning eller uttorkning krävs noggrann justering av parenteralt stöd hos patienter som får teduglutid. Elektrolytbalans och vätskestatus bör noggrant övervakas under hela behandlingen, särskilt under det första terapeutiska svaret och vid utsättning av teduglutidbehandling.

Övervätskning

Övervätskning har observerats i kliniska prövningar. Biverkningar med övervätskning inträffade oftast under de 4 första behandlingsveckorna och minskade över tiden.

På grund av ökad vätskeabsorption ska patienter med hjärt-kärlsjukdomar, såsom hjärtsvikt och hypertoni, övervakas med avseende på vätskeansamling, i synnerhet under behandlingens början. Patienter ska uppmanas att kontakta läkare om de drabbas av plötslig viktökning, svullet ansikte, svullna fotleder och/eller dyspné. I allmänhet kan vätskeansamling förebyggas genom lämpliga och välavvägda utvärderingar av behovet av parenteral näring. Utvärderingen ska utföras oftare under de första behandlingsmånaderna.

Hjärtsvikt har observerats i kliniska prövningar. I händelse av en kraftig försämring av hjärt-kärlsjukdomen, ska behovet av fortsatt behandling med teduglutid utvärderas.

Uttorkning

Patienter med SBS är mottagliga för uttorkning som kan leda till akut njursvikt. Hos patienter som får teduglutid ska parenteralt stöd reduceras med försiktigt och bör inte avbrytas abrupt. Patientens vätskestatus ska utvärderas efter reduktion av parenteralt stöd och motsvarande justeringar utföras vid behov.

Samtidiga läkemedel

Patienter som samtidigt behandlas peroralt med läkemedel som kräver titrering eller med ett snävt terapeutiskt index ska övervakas noggrant avseende en potentiellt ökad absorption (se avsnitt 4.5).

Särskilda kliniska tillstånd

Teduglutid har inte studerats på patienter som samtidigt har svåra, kliniskt instabila sjukdomar (t.ex. kardiovaskulära, respiratoriska, renala, smittsamma, endokrina, lever- eller CNS-sjukdomar) eller på patienter som har haft en malignitet någon gång under de fem föregående åren (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av teduglutid.

Nedsatt leverfunktion

Teduglutid har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Data från användning hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion tyder inte på att det är nödvändigt att begränsa användningen.

Behandlingsutsättning

På grund av risken för uttorkning bör utsättningen av teduglutid göras under noggrann uppsikt av patienten.

Överkänslighet mot tetracyklin vid byte av teduglutidläkemedel

Teduglutid Cipla framställs syntetiskt. Det finns dock ett teduglutidläkemedel som framställs i *E. coli* genom rekombinant DNA-teknik, och det är kontraindicerat för patienter med överkänslighet mot tetracyklin. Patienter med känd överkänslighet mot tetracyklin ska informeras om möjliga kontraindikationer för det alternativa teduglutidläkemedlet om ett byte från Teduglutid Cipla planeras.

Pediatrik population

Se även allmänna försiktighetsåtgärder för vuxna i detta avsnitt.

Kolorektala polyper/neoplasi

Innan behandling med teduglutid inleds bör test av ockult blod i avföringen, (F-Hb), utföras hos samtliga barn och ungdomar. Koloskopi/sigmoidoskopi krävs om oförklarligt blod i avföringen har påvisats. Fortsatta tester av ockult blod i avföringen (F-Hb) bör utföras hos barn och ungdomar årligen under behandling med teduglutid.

Koloskopi/sigmoidoskopi rekommenderas för alla barn och ungdomar efter ett års behandling, vart femte år därefter under fortsatt behandling med teduglutid, och om nya eller oförklarliga gastrointestinala blödningar uppstår.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts. En *in vitro*-studie tyder på att teduglutid inte hämmar de läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450-enzymerna. Utifrån teduglutids farmakodynamiska effekt finns en risk för ökad absorption av andra läkemedel som tas samtidigt (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av teduglutid hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av teduglutid under graviditet.

Amning

Det är okänt om teduglutid utsöndras i bröstmjölk. Hos råttor var medelkoncentrationen av teduglutid i mjölk mindre än 3 % av plasmakoncentrationen hos modern efter en subkutan engångsinjektion på 25 mg/kg. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av teduglutid under amning.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga över teduglutids effekter på människors fertilitet. Djurstudier tyder inte på någon försämrad fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Teduglutid har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Fall av synkope har dock rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Sådana händelser påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Rapporter om biverkningar erhöles från 2 placebokontrollerade kliniska studier med teduglutid där 109 patienter med korttarmssyndrom behandlades med doser om 0,05 mg/kg/dag eller 0,10 mg/kg/dag under upp till 24 veckor. Ungefär 52 % av patienterna som behandlades med teduglutid drabbades av biverkningar (jämfört med 36 % av patienterna som fick placebo). De vanligaste biverkningarna var buksmärtor och uppblåsthet (45 %), luftvägsinfektioner (28 %) (inklusive nasofaryngit, influensa, övre luftvägsinfektion och nedre luftvägsinfektion), illamående (26 %), reaktioner vid injektionsstället (26 %), huvudvärk (16 %) och kräkningar (14 %). Ungefär 38 % av de behandlade patienterna med

stomi drabbades av gastrointestinala stomikomplikationer. Majoriteten av dessa reaktioner var lätta till måttliga.

Inga nya säkerhetssignaler har identifierats hos patienter exponerade för 0,05 mg/kg/dag av teduglutid i upp till 30 månader i en långsiktig öppen förlängningsstudie.

Tabell över biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Alla biverkningar som identifierats efter marknadsintroduktionen är i *kursiv stil*.

Frekvens Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Luftvägsinfektion*	<i>Influensaliknande sjukdom</i>		
Immunsystemet				<i>Överkänslighet</i>
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, Övervätskning		
Psykiatriska tillstånd		Ångest, Sömnlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Hjärtat		Hjärtsvikt		
Blodkärll			Synkope	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, Dyspné		
Magtarmkanalen	Uppblåsthet, Buksmärtor, Illamående, Kräkningar	Kolorektal polyp, Kolonstenos, Flatulens, Tarmobstruktion, Stenos i pankreasgången, Pankreatit [†] , Tunntarmsstenos	Tunntarmspolyp [‡]	<i>Polyp i magsäcken</i>
Lever och gallvägar		Kolecystit, Akut kolecystit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället [§]	Perifert ödem		<i>Vätskeretention</i>
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer	Komplikation till gastrointestinal stomi			

- * Inkluderar följande föredragna termer: nasofaryngit, influensa, övre luftvägsinfektion och nedre luftvägsinfektion.
- † Inkluderar följande föredragna termer: pankreatit, *akut pankreatit* och kronisk pankreatit.
- ‡ Områden inkluderar duodenum, jejunum och ileum.
- § Inkluderar följande föredragna termer: hematom vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället och blödning vid injektionsstället.

Beskrivning av valda biverkningar

Immunogenicitet

I enlighet med de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller peptider, kan administrering av teduglutid potentiellt utlösa utvecklingen av antikroppar. Baserat på integrerade data från två kliniska prövningar hos vuxna med korttarmssyndrom (en randomiserad placebokontrollerad prövning under 6 månader följt av en öppen studie under 24 månader) var utvecklingen av antikroppar mot teduglutid hos patienter som fick subkutan administrering av 0,05 mg/kg teduglutid en gång dagligen 3 % (2/60) i månad 3, 17 % (13/77) i månad 6, 24 % (16/67) i månad 12, 33 % (11/3) i månad 24 och 48 % (14/29) i månad 30. Bildandet av antikroppar har inte förknippats med kliniskt relevanta säkerhetsrisker, minskad effekt eller förändrad farmakokinetik hos teduglutid.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället inträffade hos 26 % av patienterna med korttarmssyndrom som behandlades med teduglutid, jämfört med 5 % av patienterna i placeboarmen. De reaktioner som rapporterades var hematom, rodnad, smärta, svullnad och blödning vid injektionsstället (se även avsnitt 5.3). De flesta reaktionerna var av måttlig svårighetsgrad och inga ledde till läkemedelsutsättning.

C-reaktivt protein

Små öknings av C-reaktivt protein på cirka 25 mg/l har observerats under de sju första dagarna av teduglutid-behandlingen, vilket minskade kontinuerligt under de pågående dagliga injektionerna.

Efter 24 veckors behandling med teduglutid visade patienten en liten ökning av C-reaktivt protein på ungefär 1,5 mg/l i genomsnitt. Dessa förändringar var inte associerade med några förändringar av andra laboratorievärden och inte heller med några rapporterade kliniska symtom. Det förelåg inga kliniskt relevanta genomsnittliga öknings av C-reaktivt protein från baslinje efter långvarig behandling med teduglutid i upp till 30 månader.

Pediatrik population

I två slutförda kliniska prövningar rekryterades 87 pediatrika patienter (i åldrarna 1 till 17 år) som exponerades för teduglutid under en period på upp till 6 månader. Ingen patient avbröt prövningarna på grund av en biverkning. Totalt sett var säkerhetsprofilen för teduglutid (inklusive typ och frekvens av biverkningar och immunogenicitet) hos barn och ungdomar (i åldrarna 1-17 år) likartad med den för vuxna.

I tre slutförda kliniska studier på pediatrika patienter (i åldern 4 till < 12 månaders korrigerad ålder) överensstämde säkerhetsprofilen som rapporterades i dessa studier med säkerhetsprofilen som setts i de tidigare pediatrika studierna och inga nya säkerhetsproblem identifierades.

Begränsad långsiktig säkerhetsdata finns tillgänglig för den pediatrika populationen. Inga data finns tillgängliga för barn under 4 månaders ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den högsta dosen teduglutid som studerades under den kliniska utvecklingen var 86 mg/dag under 8 dagar. Inga oväntade systemiska biverkningar observerades (se avsnitt 4.8).

I händelse av en överdos ska patienten övervakas noggrant av en läkare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX08.

Verkningsmekanism

Den naturligt förekommande glukagonliknande peptid-2 (GLP-2) är en peptid som utsöndras av tarmens L-celler och ökar blodflödet i tarmar och portasystemet, hämmar utsöndring av magsyra och minskar tarmrörelserna. Teduglutid är en analog till GLP-2. I flera icke-kliniska studier har teduglutid visats bevara slemhinnans integritet genom att främja reparation och normal tillväxt hos tarmen via en ökning av höjden hos tarmvilli och kryptdjupet.

Farmakodynamisk effekt

I likhet med GLP-2 är teduglutid en peptid med 33 aminosyror, men där aminosyran alanin bytts ut till glycin vid position två sett från N-terminalen. Denna enda ändring av aminosyrasekvens jämfört med den hos naturligt förekommande GLP-2 ger resistens mot *in vivo*-nedbrytning via enzymet dipeptidylpeptidas-IV (DPP-IV), vilket leder till förlängd halveringstid. Teduglutid ökar höjden hos tarmvilli och kryptdjupet i tarmepitelet.

Baserat på fynden från de prekliniska studierna (se avsnitt 4.4 och 5.3) och den föreslagna verkningsmekanismen med trofiska effekter på tarmslemhinnan, förefaller det finnas en risk för att främja tunntarms- och/eller kolonneoplasier. De kliniska studier som har genomförts kunde varken utesluta eller bekräfta en sådan ökad risk. Flera fall av godartade kolorektala polyper inträffade under försöken, dock var frekvensen inte högre jämfört med placebobebehandlade patienter. Förutom behovet av att ta bort polyper med koloskopi vid tidpunkten för inledandet av behandling (se avsnitt 4.4), bör varje patient bedömas med avseende på behovet av förstärkt övervakning baserat på patientens egenskaper (t.ex. ålder, bakomliggande sjukdom, tidigare förekomst av polyper och så vidare).

Klinisk effekt

Pediatrik population

Pediatrisk population från 4 månader till under 12 månaders ålder

De effektdata som presenteras härrör från en kontrollerad och en okontrollerad huvudstudie med 28 veckors teduglutidbehandling samt två förlängningsstudier med 9 cyklars teduglutidbehandling (24 veckor per cykel). Dessa studier inkluderade spädbarn i åldern 4 till < 12 månaders korrigerad ålder: 10 spädbarn (2 spädbarn i åldern 4 till < 6 månader, 8 spädbarn i åldern 6 till < 12 månader) i den kontrollerade studien (5 i teduglutidbehandlingsgruppen (TED-gruppen) och 5 i standardvårdsgruppen (SOC-gruppen)) samt 2 spädbarn i den okontrollerade studien (båda behandlade). Från den kontrollerade huvudstudien fullföljde 6 av de 10 spädbarnen studien och fortsatte i förlängningsstudien (5 behandlade och 1 obehandlad). Från den okontrollerade huvudstudien fullföljde 2 spädbarn studien och fortsatte i den andra förlängningsstudien (båda behandlade). Spädbarnen i dessa studier behandlades med teduglutid 0,05 mg/kg/dag. Trots det begränsade studieunderlaget i huvud- och förlängningsstudierna observerades kliniskt meningsfulla minskningar av kravet på parenteralt stöd.

Den kontrollerade huvudstudien

Fullständig avvänjning

Ingen patient uppnådde enteral autonomi, dvs. fullständig avvänjning av det parenterala stödet (PS) under varken huvud- eller förlängningsstudierna.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym:

Baserat på data från patientdagboken i den kontrollerade huvudstudien hade 3 patienter (60,0 %) i TED-gruppen och 1 patient (20,0 %) i SOC-gruppen i den kontrollerade huvudstudien minst 20 % reduktion av PS-volym vid slutet av behandlingen (end of treatment, EOT) jämfört med baslinjen (för 2 patienter i SOC-gruppen saknades data). I TED-gruppen var medelförändringen i PS-volym vid EOT jämfört med baslinjen $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dag (-24,8 %). I SOC-gruppen var medelförändringen i PS-volym vid EOT jämfört med baslinjen $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dag (-16,8 %).

Reduktion av kalorier i parenteral nutrition:

Baserat på data från patientdagboken i den kontrollerade huvudstudien var förändringen av kaloriintag via PS jämfört med baslinjen vid EOT $-27,0 \pm 29,47$ % för patienter i TED-gruppen och $-13,7 \pm 21,87$ % i SOC-gruppen.

Reduktion av infusionstid:

Enligt dagboken i den kontrollerade huvudstudien var förändringen av PS-infusionstiden vid EOT jämfört med baslinjen $-3,1 \pm 3,31$ timmar/dag (-28,9 %) respektive $-1,9 \pm 2,01$ dagar/vecka (-28,5 %) i TED-gruppen. I SOC-gruppen var förändringen av PS-infusionstiden vid EOT jämfört med baslinjen $-0,3 \pm 0,63$ timmar/dag (-1,9 %) enligt dagboken. Avseende dagar per vecka observerades ingen förändring av PS-infusionstiden.

Den okontrollerade huvudstudien

Fullständig avvänjning

Inga spädbarn uppnådde fullständig avvänjning.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Av de två spädbarn som ingick i och fullföljde studien registrerades en minskning av PS-volymen på > 20 % hos ett spädbarn under teduglutidbehandlingen. Medelförändringen i PS-volym vid EOT jämfört med baslinjen var $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/dag (-26,7 %).

Reduktion av kalorier i parenteral nutrition

Hos spädbarn var medelförändringen i PS-kaloriintag vid EOT jämfört med baslinjen $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/dag ($-25,7\%$).

Reduktion av infusionstid

Det fanns ingen förändring i antal timmar av daglig PS-användning hos de två spädbarnen under studien.

Pediatrisk population mellan 1 och 17 års ålder

Effektivitetsdata som presenteras härrör från två kontrollerade studier hos pediatrika patienter med upp till 24 veckors varaktighet. Dessa studier omfattade 101 patienter i följande åldersgrupper: 5 patienter i åldern 1-2 år, 56 patienter i åldern 2 till < 6 år, 32 patienter i åldern 6 till < 12 år, 7 patienter i åldern 12 till < 17 år och 1 patient i åldern 17 till < 18 år. Trots det begränsade studieunderlaget, som inte tillät meningsfulla statistiska jämförelser, observerades kliniskt meningsfulla reduktioner av kravet på parenteral nutrition i alla åldersgrupper.

Teduglutid har undersökts i en 12-veckors, öppen, klinisk studie på 42 pediatrika patienter i åldern 1 år till 14 år med SBS som var beroende av parenteral nutrition. Målen med studien var att utvärdera säkerheten, tolerabiliteten och effekten för teduglutid jämfört med standardvård. Tre (3) doser av teduglutid, 0,0125 mg/kg/dag ($n = 8$), 0,025 mg/kg/dag ($n = 14$) och 0,05 mg/kg/dag ($n = 15$), undersöktes i 12 veckor. Fem (5) patienter rekryterades till en standardvårdkohort.

Fullständig avvänjning

Tre patienter (3/15, dvs. 20 %) som fick den rekommenderade teduglutiddosen avväpnades från parenteral nutrition vid vecka 12. Efter en läkemedelsfri period (washout) på 4 veckor hade två av dessa patienter återigen satts in på parenteralt nutritionsstöd.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Medelförändringen av parenteral nutritionsvolym från baslinjen vid vecka 12 i ITT-populationen baserad på forskrivningsdata från läkare var $-2,57 (\pm 3,56)$ l/vecka, motsvarande en medelminskning på $-39,11\% (\pm 40,79)$, jämfört med $0,43 (\pm 0,75)$ l/vecka, motsvarande en ökning på $7,38\% (\pm 12,76)$ i standardvårdkohorten. Vid vecka 16 (4 veckor efter avslutad behandling) var reduktionerna av parenteral nutritionsvolym fortfarande märkbara men lägre än vad som observerades vid vecka 12 när patienterna fortfarande stod på teduglutid (medelsänkning på $-31,80\% (\pm 39,26)$ jämfört med en ökning på $3,92\% (\pm 16,62)$ i standardvårdgruppen).

Reduktion av kalorier i parenteral nutrition

Vid vecka 12 fanns en medelförändring på $-35,11\% (\pm 53,04)$ från baslinjen av kaloriförbrukning i parenteral nutrition i ITT-populationen baserat på forskrivningsdata från läkare. Den motsvarande förändringen i standardvårdkohorten var $4,31\% (\pm 5,36)$. Vid vecka 16 fortsatte kaloriförbrukningen i parenteral nutrition att minska med procentuella medelförändringar från baslinjen på $-39,15\% (\pm 39,08)$ jämfört med $-0,87\% (\pm 9,25)$ för standardvårdkohorten.

Ökning av enteral nutritionsvolym och enterala kalorier

Baserat på forskrivningsdata var medelförändringen i procent från baslinjen vid vecka 12 av enteral volym i ITT-populationen $25,82\% (\pm 41,59)$ jämfört med $53,65\% (\pm 57,01)$ i standardvårdkohorten. Motsvarande ökning av enterala kalorier var $58,80\% (\pm 64,20)$, jämfört med $57,02\% (\pm 55,25)$ i standardvårdkohorten.

Reduktion av infusionstid

Medelsänkningen från baslinjen vid vecka 12 av antalet dagar/veckor med parenteral nutrition i ITT-populationen baserat på förskrivningsdata från läkare var $-1,36 (\pm 2,37)$ dagar/vecka motsvarande en procentuell sänkning på $-24,49 \% (\pm 42,46)$. Det skedde ingen förändring från baslinjen i standardvårdkohorten. Fyra patienter (26,7 %) på den rekommenderade teduglutiddosen uppnådde en reduktion på minst tre dagar av de parenterala nutritionsbehoven.

Vid vecka 12, baserat på data från patientdagboken, visade patienter procentuella medelförändringar på $35,55 \% (\pm 35,23)$ timmar per dag jämfört med baslinjen, vilket motsvarade reduktioner av timmarna/dag med användning av parenteral nutrition på $-4,18 (\pm 4,08)$, medan patienter i standardvårdkohorten visade minimal förändring av denna parameter vid samma tidpunkt.

Ytterligare en randomiserad, dubbelblind 24 veckors multicenterstudie genomfördes på 59 pediatrika patienter i åldrarna 1 till 17 år som var beroende av parenteralt stöd. Målet var att utvärdera säkerhet/tolerabilitet, farmakokinetik och effekt för teduglutid. Två teduglutiddoser studerades: $0,025 \text{ mg/kg/dag}$ ($n = 24$) och $0,05 \text{ mg/kg/dag}$ ($n = 26$). Nio patienter inkluderades i en arm med standardvård (SOC). Randomiseringen stratifierades över dosgrupperna utifrån ålder. Resultaten nedan motsvarar ITT-populationen vid den rekommenderade dosen på $0,05 \text{ mg/kg/dag}$.

Fullständig avvänjning

Tre (3) pediatrika patienter i gruppen som fick $0,05 \text{ mg/kg}$ uppnådde det ytterligare effektmåttet om enteral autonomi vid vecka 24.

Reduktion av parenteral nutritionsvolym

Baserat på patienternas dagboksdata uppnådde 18 (69,2 %) av patienterna i gruppen som fick $0,05 \text{ mg/kg/dag}$ det primära effektmåttet på $\geq 20 \%$ reduktion i p.n./i.v. volym vid slutet av behandlingen, jämfört med baslinjen; i SOC-armen uppnådde 1 patient (11,1 %) detta effektmått.

Medelförändringen i parenteral nutritionsvolym från baslinjen vid vecka 24 var, baserat på patienternas dagboksdata, $-23,30 (\pm 17,50) \text{ ml/kg/dag}$, motsvarande $-41,57 \% (\pm 28,90)$. Medelförändringen i SOC-armen var $-6,03 (\pm 4,5) \text{ ml/kg/dag}$ (motsvarande $-10,21 \% [\pm 13,59]$).

Reduktion av infusionstid

Vid vecka 24 fanns en minskning i infusionstid på $-3,03 (\pm 3,84)$ timmar/dag i armen med $0,05 \text{ mg/kg/dag}$, motsvarande en procentuell förändring på $-26,09 \% (\pm 36,14)$. Förändringen från baslinjen i SOC-armen var $-0,21 (\pm 0,69)$ timmar/dag ($-1,75 \% [\pm 5,89]$).

Medelminskningen från baslinjen vid vecka 24 i antalet dagar/vecka med parenteral nutrition var, baserat på patienternas dagboksdata, $-1,34 (\pm 2,24)$ dagar/vecka motsvarande en procentuell minskning på $-21,33 \% (\pm 34,09)$. Det förekom ingen reduktion i p.n./i.v. infusionsdagar per vecka i SOC-armen.

Vuxna

Teduglutid studerades hos 17 patienter med korttarmssyndrom. De indelades i fem behandlingsgrupper som fick doser om $0,03$, $0,10$ eller $0,15 \text{ mg/kg}$ teduglutid en gång dagligen eller $0,05$ eller $0,075 \text{ mg/kg}$ två gånger dagligen i en 21 dagar lång öppen, multicenter, dosintervallstudie. Behandlingen ledde till ökad absorption av vätska i mag-tarmkanalen med ungefär $750\text{--}1\,000 \text{ ml/dag}$, med förbättrad absorption av makronäringsämnen och elektrolyter, minskad mängd stomi- eller fecesvätska och minskad utsöndring av makronäringsämnen, samt ökad strukturell och funktionell adaptation av tarmslemhinnan. De strukturella adaptationerna var övergående och återgick till baslinjen inom tre veckor från avslutad behandling.

I en pivotal, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på patienter med korttarmssyndrom som krävde parenteral nutrition var 43 patienter randomiserade till en $0,05 \text{ mg/kg/dag}$ dosering av teduglutid och 43 patienter fick placebo i upp till 24 veckor.

Andelen patienter behandlade med teduglutid som uppnådde 20-100 % minskning av parenteral nutrition vid vecka 20 och 24, var statistiskt signifikant högre jämfört med dem som fick placebo (27 av 43 patienter, 62,8 % jämfört med 13 av 43 patienter, 30,2 %, $p = 0,002$). Behandling med teduglutid resulterade i en minskning av behovet av parenteral nutrition med 4,4 l/vecka (från en baslinje före behandlingen på 12,9 liter) jämfört med 2,3 l/vecka (från en baslinje före behandling på 13,2 liter) för placebo efter 24 veckor. Tjugoen (21) patienter behandlade med teduglutid (48,8 %) jämfört med 9 placebopatienter (20,9 %) kunde minska administrering av parenteral nutrition ($p = 0,008$) med minst en dag.

Nittiosju (97) procent av de patienter (37 av 39 patienter behandlade med teduglutid) som fullföljde den placebokontrollerade studien ingick i en långvarig förlängningsstudie där alla patienter fick 0,05 mg/kg teduglutid dagligen i upp till ytterligare 2 år. Totalt 88 patienter deltog i denna förlängningsstudie, varav 39 behandlades med placebo och 12 ingick i den tidigare studien, men var inte randomiserade; 65 av 88 patienter slutförde förlängningsstudien. Det förelåg fortsatta bevis på ökat svar på behandling i upp till 2,5 år i alla grupper exponerade för teduglutid avseende volymreduktion av parenteral nutrition, ökning av antalet dagar per vecka utan parenteral nutrition och åstadkommande av avvänjning från parenteralt stöd.

Trettio (30) av de 43 teduglutid-behandlade patienterna från den pivotala studien som skrevs in i förlängningsstudien slutförde sammanlagt 30 månaders behandling. Av dessa uppnådde 28 patienter (93 %) en 20-procentig eller större reduktion av parenteralt stöd. Av responders i den pivotala studien som slutförde förlängningsstudien, upprätthöll 21 av 22 (96 %) sitt svar på teduglutid efter ytterligare 2 år av kontinuerlig behandling.

Den genomsnittliga reduktionen i parenteral nutrition ($n = 30$) var 7,55 l/vecka (65,6 % reduktion från baslinje). Tio (10) patienter avvandes från parenteralt stöd medan de fick teduglutid-behandling i 30 månader. Patienter fick teduglutid även om de inte längre erfordrade parenteralt stöd. Dessa 10 patienter hade erfordrat parenteralt nutritionsstöd i 1,2 till 15,5 år, och hade före teduglutid-behandling krävt mellan 3,5 l/vecka och 13,4 l/vecka av parenteralt nutritionsstöd. Vid slutet av studien uppnådde 21 (70 %), 18 (60 %) och 18 (60 %) av de 30 som slutförde studien en reduktion av parenteralt stöd på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka.

Av de 39 placebo-patienterna slutförde 29 av dem 24 månader av behandling med teduglutid. Den genomsnittliga reduktionen av parenteral nutrition var 3,11 l/vecka (en ytterligare reduktion på 28,3 %). Sexton (16, 55,2 %) av de 29 som slutförde behandlingen uppnådde en 20-procentig eller större reduktion av parenteral nutrition. Vid slutet av studien uppnådde 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) och 5 (17,2 %) patienter en reduktion av parenteral nutrition på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka. Två (2) patienter avvandes från parenteralt stöd medan de fick teduglutid.

Av de 12 patienterna som inte randomiserades i den pivotala studien slutförde 6 av dem 24 månaders behandling med teduglutid. Den genomsnittliga reduktionen av parenteral nutrition var 4,0 l/vecka (39,4 % reduktion från baslinje - början på förlängningsstudien) och 4 av de 6 (66,7 %) som slutförde studien uppnådde en 20-procentig eller större reduktion av parenteralt stöd. Vid slutet av studien uppnådde 3 (50 %), 2 (33 %) och 2 (33 %) en reduktion av parenteral nutrition på 1 respektive 2 och 3 dagar per vecka. En patient avvandes från parenteralt stöd medan han/hon fick teduglutid.

I en annan dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på patienter med korttarmssyndrom och som erfordrade parenteral nutrition, fick patienterna en teduglutid-dos på 0,05 mg/kg/dag ($n = 35$) eller 0,10 mg/kg/dag ($n = 32$) eller placebo ($n = 16$) under upp till 24 veckor.

Den primära effektanalysen av studieresultaten visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan gruppen som fick teduglutid 0,10 mg/kg/dag och gruppen som fick placebo, medan andelen patienter som fick den rekommenderade teduglutid-dosen på 0,05 mg/kg/dag och som kunde minska parenteral nutrition med minst 20 % vid vecka 20 och 24 var statistiskt signifikant högre jämfört med dem som fick placebo (46 % mot 6,3 %, $p < 0,01$). Behandling med teduglutid ledde till en minskning av behovet av parenteral nutrition vid vecka 24 med 2,5 l/vecka (från en baslinje före behandlingen på 9,6 liter) jämfört med 0,9 l/vecka för placebo (från en baslinje före behandlingen på 10,7 liter).

Behandling med teduglutid ledde till en ökning av det absorberande epitelet genom att signifikant inducera en ökning av tarmvillihöjden i tunntarmen.

Sextiofem (65) patienter inkluderades i en uppföljningsstudie av korttarmssyndrom under upp till ytterligare 28 veckors behandling. Patienter som behandlades med teduglutid fick samma dos som tidigare under hela förlängningsfasen, medan patienter som tidigare fick placebo randomiserades till aktiv behandling med 0,05 eller 0,10 mg/kg/dag.

För patienterna som minskat sin parenterala nutrition med minst 20 % vid vecka 20 och 24 i den inledande studien, kvarstod denna effekt hos 75 % av patienterna på teduglutid efter upp till 1 års sammanhängande behandling.

Den genomsnittliga minskningen av den parenterala nutritionsvolymen var 4,9 l/vecka (52 % minskning från baslinjen) efter ett års sammanhängande teduglutid-behandling.

Två (2) patienter som fick den rekommenderade dosen av teduglutid kunde sluta med parenteral nutrition vid vecka 24. Ytterligare en patient i uppföljningsstudien kunde sluta med parenteral nutrition.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för teduglutid för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av korttarmssyndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Teduglutid absorberades snabbt från subkutana injektionsställen med de högsta plasmanivåerna ungefär 3-5 timmar efter administreringen för samtliga dosnivåer. Den absoluta biotillgängligheten för subkutan teduglutid är hög (88 %). Ingen ackumulering av teduglutid observerades efter upprepade subkutan administrering.

Distribution

Efter subkutan administrering har teduglutid en synbar distributionsvolym på 26 liter hos patienter med korttarmssyndrom.

Metabolism

Teduglutids metabolism är inte helt klarlagd. Eftersom teduglutid är en peptid är det troligt att den följer den allmänna principen för peptidmetabolism.

Eliminering

Teduglutid har en halveringstid för terminal eliminering på ungefär 2 timmar. Efter intravenös administrering var plasmaclearance för teduglutid ungefär 127 ml/h/kg, vilket motsvarar den glomerulära filtrationshastigheten (GFR). Den renala elimineringen bekräftades i en studie som undersökte farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen ackumulering av teduglutid observerades efter upprepade subkutana administreringar.

Doslinjäritet

Hastigheten och omfattningen av teduglutids absorption är dosproportionell vid enskilda och upprepade subkutana doser upp till 20 mg.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Efter subkutan administrering påvisades likartad $C_{\max}$ för teduglutid (som ligger till grund för svareffekten över åldersgrupperna 4 månaders korrigerad ålder till 17 år) genom farmakokinetisk populationsmodellering baserad på farmakokinetiska prover som samlats in i populationen efter en daglig subkutan dos på 0,05 mg/kg. Man såg emellertid en lägre exponering (AUC) och kortare halveringstid hos pediatrika patienter i åldern 4 månader till 17 år jämfört med vuxna. Den farmakokinetiska profilen för teduglutid i denna pediatrika population, utvärderad med clearance och distributionsvolym, skilde sig från den som observerades hos vuxna efter korrigering för kroppsvikt. Specifikt minskar clearance i takt med stigande ålder från 4 månader till vuxen ålder. Det finns inga tillgängliga data för pediatrika patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion och terminal njursjukdom.

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader mellan könen observerades i kliniska studier.

Äldre

I en fas I-studie upptäcktes inga skillnader i teduglutids farmakokinetik mellan friska försökspersoner yngre än 65 år och äldre än 65 år. Erfarenheten hos patienter som är äldre än 75 år är begränsad.

Nedsatt leverfunktion

I en fas I-studie undersöktes effekten av nedsatt leverfunktion på teduglutids farmakokinetik efter subkutan administrering av 20 mg teduglutid. Den högsta exponeringen och den totala exponeringen för teduglutid efter enskilda subkutana doser på 20 mg var lägre (10-15 %) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska matchade kontrollpersoner.

Nedsatt njurfunktion

I en fas I-studie undersöktes effekten av nedsatt njurfunktion på teduglutids farmakokinetik efter subkutan administrering av 10 mg teduglutid. Med progressivt försämrad njurfunktion upp till och med terminal njursjukdom ökade teduglutids primära farmakokinetikparametrar med upp till en faktor på 2,6 (AUC_{inf}) och 2,1 ($C_{\max}$) jämfört med friska försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hyperplasi i gallblåsan, gallgångarna inuti levern och bukspottkörtelgångar observerades i studier av kronisk och subkronisk toxicitet. Dessa observationer kunde potentiellt relateras till teduglutids förväntade farmakologi och var i varierande grad reversibla inom en återhämningsperiod på 8 till 13 veckor efter långtidsadministrering.

Reaktioner vid injektionsstället

I prekliniska studier observerades svåra granulomatösa inflammationer som associerades till injektionsstället.

Karcinogenicitet/mutagenicitet

I standarduppsättningen av gentoxicitetstester svarade teduglutid negativt.

I en karcinogenicitetsstudie på råttor observerades behandlingsrelaterade benigna tumörer i gallgångsepitetet hos hanar som exponerades för plasmanivåer av teduglutid som var ungefär 32 och 155 gånger högre än de som sågs hos patienter som administrerades den rekommenderade dagliga

dosen (en incidens på 1 av 44 respektive 4 av 48). Adenom i den jejunala tarmslemhinnan observerades hos 1 av 50 hanar och 5 av 50 hanar som exponerats för plasmanivåer av teduglutid som var ungefär 10 och 155 gånger högre än de som sågs hos patienter som administrerats den rekommenderade dagliga dosen. Utöver detta observerades ett jejunalt adenokarcinom hos en hanråtta som administrerats den lägsta testade dosen (djur: human plasmaexponering med en marginal på ungefär 10 gånger).

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier för teduglutid har utförts på råttor och kaniner vid subkutana doser på 0, 2, 10 och 50 mg/kg/dag. Teduglutid var inte förknippat med effekter på reproduktionsfunktionen, *in utero* eller utvecklingsparametrar som mättes i studier som undersökt fertilitet, embryo-/fosterutveckling samt pre- och postnatal utveckling. Farmakokinetiska data visade att teduglutid-exponeringen hos kaninfoster och diande råttungar var mycket låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Dinatriumfosfatheptahydrat
L-histidin
Mannitol
Natriumfosfatmonohydrat

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Rekonstituerad produkt

Förvaras i skydd mot kyla.

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har visat sig vara 3 timmar vid upp till 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden förhindrar risken för mikrobiologisk kontaminering.

Om beredningen inte används omedelbart ligger ansvaret för förvaringstid och förhållanden under användning på användaren.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver

2 ml injektionsflaska av klarglas (typ I-glas) med 13 mm hals med gummipropp (bromobutyl), innehållande 5 mg teduglutid.

Vätska

Förfylld spruta (glas) med en kolvstång (bromobutyl), innehållande 0,5 ml vätska.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska med pulver och 1 förfylld spruta, eller 28 injektionsflaskor med pulver och 28 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hur många injektionsflaskor som krävs för administrering av en dos ska baseras på den enskilda patientens vikt och den rekommenderade dosen på 0,05 mg/kg/dag. Läkaren bör vid varje besök väga patienten för att bestämma den dagliga dosen som ska administreras fram till nästa besök och patienten bör informeras om detta.

Tabeller med injektionsvolym baserat på den rekommenderade dosen per kroppsvikt för både vuxna och pediatrika patienter tillhandahålls i avsnitt 4.2.

Den förfyllda sprutan måste sättas samman med beredningsnålen.

Lös upp pulvret i injektionsflaskan genom att tillsätta all vätska från den förfyllda sprutan.

Injektionsflaskan ska inte skakas, men kan rullas mellan handflatorna och försiktigt vändas upp och ner en gång. När det har bildats en klar, färglös lösning i injektionsflaskan, sugs lösningen upp i en injektionsspruta på 1 ml (eller en injektionsspruta på 0,5 ml eller mindre för pediatrik användning) med en gradering på 0,02 ml eller mindre (ej inkluderat i förpackningen).

Om det erfordras två injektionsflaskor upprepas proceduren för den andra flaskan och den ytterligare lösningen sugs upp i injektionssprutan som innehåller lösningen från den första injektionsflaskan. Tryck ut och kassera eventuell volym som överskrider den förskrivna dosen i ml.

Lösningen måste injiceras subkutan i ett rengjort område på buken, eller om detta inte är möjligt, i låret (se avsnitt 4.2 Administreringssätt) med en fin nål för subkutan injektion.

Utförliga anvisningar för beredning och injektion av Teduglutid Cipla tillhandahålls i bipacksedeln.

Lösningen får inte användas om den är grumlig eller innehåller partiklar.

pH-värdet ligger mellan 7,2 och 7,8.

Osmolaliteten ligger mellan 265 och 315 mOsmol/kg.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Alla nålar och sprutor ska kasseras i behållare för stickande och skärande avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C, box 1301
2018 Antwerpen, Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67286

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2026-06-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-08

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.