

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Revestive 5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 5 mg teduglutidu*.

Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 10 mg/ml.

*Analog glukagonu podobného peptidu-2 (*glucagon-like peptide-2*, GLP-2) vyrobený v buňkách *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý a rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revestive je indikován k léčbě pacientů ve věku od 4 měsíců korigovaného gestačního věku se syndromem krátkého střeva (*Short Bowel Syndrome*, SBS). Stav pacientů by měl být po uplynutí období pooperační adaptace střeva stabilní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě SBS.

Léčbu není vhodné zahajovat dříve, než je důvodné předpokládat, že pacient je stabilní po období intestinální adaptace. Před zahájením léčby je třeba provést optimalizaci a stabilizaci intravenózního příjmu tekutin a nutriční podpory.

Při klinickém hodnocení lékařem je třeba zvážit individuální léčebné cíle a preference pacienta. Léčbu je třeba zastavit, pokud nebude dosaženo celkové zlepšení stavu pacienta. Účinnost a bezpečnost u všech pacientů musí být pečlivě průběžně sledována podle klinických doporučení pro léčbu.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Revestive je 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně. Objemy injekce pro aplikaci ve vztahu k tělesné hmotnosti jsou uvedeny níže v tabulce 1. Z důvodu různorodosti populace pacientů s SBS lze u některých pacientů k optimalizaci snášenlivosti léčby zvážit pečlivě monitorovanou titraci nejnižší účinné denní dávky. Pokud je dávka vynechána, má být tato dávka injekčně podána co nejdříve ten samý den.

Léčebný účinek je třeba hodnotit po 6 měsících. Omezené údaje z klinických studií potvrdily, že u některých pacientů může reakce na léčbu trvat delší dobu (tj. u pacientů, u kterých je stále zachována kontinuita střeva nebo distální/terminální část ilea); pokud nebude dosaženo celkového zlepšení po 12 měsících, je nutné přehodnotit potřebu další léčby.

U pacientů, u kterých byla postupně ukončena parenterální výživa, je doporučeno pokračování v léčbě.

Tabulka 1

Tělesná hmotnost	Síla 5 mg Objem k podání
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

Pediatrická populace (≥ 1 rok)

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě SBS u pediatrických pacientů.

Doporučená dávka přípravku Revestive u dětí a dospívajících (ve věku od 1 roku do 17 let) je stejná jako u dospělých (0,05 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně). Objemy injekce pro aplikaci ve vztahu k tělesné hmotnosti při použití injekční lahvičky o síle 5 mg jsou uvedeny v tabulce 2 níže. Pro pediatrické použití je také dostupná injekční lahvička o síle 1,25 mg (pacienti s tělesnou hmotností < 20 kg).

Pokud je dávka vynechána, má být tato dávka injekčně podána co nejdříve ten samý den. Doporučuje se léčebné období v délce 6 měsíců, po němž je třeba léčebný účinek vyhodnotit. U dětí mladších dvou let má být léčba vyhodnocena po 12 týdnech. U pediatrických pacientů nejsou po 6 měsících dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Tabulka 2

Tělesná hmotnost	Síla 5 mg Objem k podání
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	Viz tabulka 1 v bodě „Dospělí“.

Pediatrická populace (ve věku od 4 měsíců do < 12 let)

U pediatrických pacientů ve věku od 4 měsíců do < 12 let se má použít injekční lahvička přípravku Revestive o síle 1,25 mg. Informace o dávkování viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek Revestive 1,25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku nad 65 let není potřeba dávku upravit.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U dospělých nebo pediatrických pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není potřeba dávku upravit. U dospělých nebo pediatrických pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 50 ml/min) a v konečném stádiu onemocnění ledvin je třeba denní dávku snížit o 50 % (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba dávku upravit, jak vychází ze studie provedené s pacienty se stupněm poškození B Child-Pughovy klasifikace. Účinky přípravku Revestive nebyly zkoumány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace (< 4 měsíce)

U dětí do 4 měsíců korigovaného gestačního věku nejsou v současnosti dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Rekonstituovaný roztok má být podáván subkutánní injekcí jednou denně, a to střídavě do jednoho ze čtyř kvadrantů břicha. V případě, že podání do břicha není možné z důvodu bolesti, zjizvení nebo ztvrdnutí tkání, lze injekci podat do stehna. Revestive není určen k intravenóznímu nebo intramuskulárnímu podání.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. nebo na stopová rezidua tetracyklinu.

Aktivní maligní onemocnění nebo podezření na malignitu.

Pacienti s anamnézou výskytu maligního onemocnění gastrointestinálního traktu včetně hepatobiliárního systému a pankreatu v posledních pěti letech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při každém podání přípravku Revestive se důrazně doporučuje zaevidovat jméno a číslo šarže přípravku, aby se zachovala spojitost mezi pacientem a šarží přípravku.

Dospělí

Kolorektální polypy

Kolonoskopii s odstraněním polypů je třeba provést při zahájení léčby přípravkem Revestive. V průběhu prvních 2 let léčby přípravkem Revestive se doporučují kolonoskopické kontroly jednou ročně (nebo alternativní zobrazovací metody). Následné kolonoskopie je doporučeno provádět minimálně v pětiletých intervalech. Na základě charakteristiky pacienta (např. věk, základní onemocnění) může být individuálně posouzena nutnost zvýšené frekvence sledování. Viz také bod 5.1. Pokud je nalezen při vyšetření polyp, doporučuje se postupovat podle aktuálních předpisů pro další sledování. V případě výskytu malignity musí být léčba přípravkem Revestive přerušena (viz bod 4.3).

Neoplazie gastrointestinálního traktu včetně hepatobiliárního traktu

Ve studii kancerogenity provedené na potkanech byly nalezeny benigní nádory v tenkém střevě a extrahepatálních žlučových cestách. Tato pozorování nebyla potvrzena v klinických studiích trvajících déle než jeden rok. Pokud je zjištěna neoplazie, je třeba jí odstranit. V případě výskytu malignity musí být léčba přípravkem Revestive přerušena (viz body 4.3 a 5.3).

Žlučník a žlučové cesty

V klinických studiích byly zaznamenány případy cholecystitidy, cholangitidy a cholelitiázy. V případě výskytu symptomů vázaných na žlučník nebo žlučové cesty je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

Onemocnění slinivky břišní

V klinických studiích byly zaznamenány nežádoucí příhody související se slinivkou břišní, jako jsou chronická a akutní pankreatitida, stenóza vývodu pankreatu, infekce pankreatu a zvýšená hladina amylázy a lipázy v krvi. V případě výskytu nežádoucích příhod souvisejících se slinivkou břišní je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

Sledování tenkého střeva, žlučníku a žlučových cest a slinivky břišní

Pacienty s SBS je třeba pečlivě sledovat podle klinických předpisů pro léčbu. To obvykle zahrnuje sledování funkce tenkého střeva, žlučníku a žlučových cest a slinivky břišní s ohledem na výskyt známek a symptomů onemocnění a je-li to indikováno, provedení dalších laboratorních vyšetření a vyšetření pomocí vhodných zobrazovacích technik.

Střevní obstrukce

V klinických studiích byly zaznamenány případy střevní obstrukce. V případě rekurentního výskytu intestinálních obstrukcí je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

Přetížení krevního oběhu tekutinami a elektrolytová rovnováha

Aby nedošlo k přetížení krevního oběhu tekutinami ani k dehydrataci, je nutné u pacientů léčených přípravkem Revestive pečlivě nastavení parenterální podpory. Po celou dobu léčby se mají pečlivě sledovat elektrolytová rovnováha a stav hydratace, zejména během počáteční odpovědi na léčbu a při ukončení léčby přípravkem Revestive.

Přetížení krevního oběhu tekutinami:

V klinických hodnoceních bylo pozorováno přetížení oběhu tekutinami. Nežádoucí příhody v podobě přetížení oběhu tekutinami se objevily nejčastěji v průběhu prvních 4 týdnů terapie a v čase se jejich závažnost snižovala.

Vzhledem ke zvýšené absorpci tekutin je třeba pacienty s kardiovaskulárním onemocněním, jako např. srdeční nedostatečností a hypertenzí, monitorovat s ohledem na přetížení oběhu tekutinami, a to především při zahájení léčby. Pacienty je třeba informovat, aby kontaktovali svého lékaře v případě náhlého váhového přírůstku, otoku obličeje, otoků kotníků a/nebo dyspnoe. Obecně je možné přetížení oběhu tekutinami předcházet vhodným a včasným vyhodnocením potřeb parenterální výživy. Toto vyhodnocení je třeba provádět častěji během prvních měsíců léčby.

V klinických hodnoceních bylo pozorováno kongestivní srdeční selhání. V případě významného zhoršení kardiovaskulárního onemocnění je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

Dehydratace:

Pacienti s SBS mají sklon k dehydrataci, která může vést k akutnímu selhání ledvin. U pacientů léčených přípravkem Revestive má být míra parenterální podpory snižována opatrně; parenterální podpora se nemá ukončit náhle. Po snížení míry parenterální podpory má být u pacienta posouzen stav hydratace a podle potřeby má být provedena odpovídající úprava.

Souběžně užívané léčivé přípravky

Pacienty, kterým jsou podávány souběžně perorální léčivé přípravky vyžadující titraci nebo přípravky s úzkým terapeutickým indexem, je třeba pečlivě sledovat kvůli možné zvýšené absorpci (viz bod 4.5).

Zvláštní klinické podmínky

Revestive nebyl zkoumán u pacientů se závažným, klinicky nestabilním, současně se vyskytujícím onemocněním (např. kardiovaskulární, respirační, renální onemocnění, infekce, endokrinní, jaterní onemocnění nebo onemocnění CNS) nebo u pacientů s výskytem malignit v posledních pěti letech (viz bod 4.3). Revestive je třeba předepisovat se zvýšenou opatrností.

Porucha funkce jater

Revestive nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Data o používání u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nenaznačují nutnost omezeného užívání.

Přerušování léčby

Vzhledem k riziku dehydratace je třeba při přerušování léčby přípravkem Revestive postupovat opatrně.

Pediatrická populace

Viz také obecná opatření pro dospělé v tomto bodě.

Kolorektální polypy/neoplazie

U všech dětí a dospívajících má být před zahájením léčby přípravkem Revestive proveden test okultního krvácení do stolice. Kolonoskopické/sigmoideoskopické vyšetření je požadováno, pokud existuje důkaz nevysvětlitelné přítomnosti krve ve stolici. Po dobu užívání přípravku Revestive se má u dětí a dospívajících test okultního krvácení do stolice následně provádět každý rok.

Doporučuje se provedení kolonoskopického/sigmoideoskopického vyšetření u všech dětí a dospívajících po jednom roce léčby a poté, při kontinuální léčbě přípravkem Revestive, každých 5 let nebo pokud se u nich objeví nové nebo nevysvětlitelné gastrointestinální krvácení.

Pomocné látky

Revestive obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. To znamená, že přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

Zvláštní pozornost při podávání Revestive je třeba věnovat pacientům se známou hypersenzitivitou na tetracyklin (viz bod 4.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické farmakokinetické studie lékových interakcí. Studie *in vitro* ukázala, že teduglutid nevyvolává inhibici enzymů cytochromu P450 zodpovědných za metabolismus léků. Vzhledem k farmakodynamickým účinkům teduglutidu existuje možnost zvýšené absorpce souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Revestive těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Revestive v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se teduglutid vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů byla průměrná hodnota koncentrace teduglutidu v mléce nižší než 3 % plazmatické koncentrace u matky po podání jedné subkutánní injekce v dávce 25 mg/kg. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Podávání přípravku Revestive během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o účincích teduglutidu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje ze studií na zvířatech neukazují žádnou poruchu fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Revestive má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V klinických studiích však byly zaznamenány případy synkopy (viz bod 4.8). Tyto příhody mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky byly shromážděny na základě 2 placebem kontrolovaných klinických studií s teduglutidem provedených u 109 pacientů s SBS, kteří byli léčeni dávkami 0,05 mg/kg/den a 0,10 mg/kg/den po dobu 24 týdnů. Přibližně 52 % pacientů léčených teduglutidem zaznamenalo nežádoucí účinky (*versus* 36 % pacientů léčených placebem). Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky byly bolest břicha a distenze (45 %), infekce dýchacích cest (28 %) (zahrnující zánět nosohltanu, chřipku, infekci horních dýchacích cest a infekci dolních dýchacích cest), nauzea (26 %), reakce v místě vpichu (26 %), bolest hlavy (16 %) a zvracení (14 %). Přibližně 38 % léčených pacientů se stomií zaznamenalo komplikace související s gastrointestinální stomií. Většina těchto účinků byla mírné nebo středně závažné povahy.

U pacientů vystavených dávce teduglutidu 0,05 mg/kg/den po dobu až 30 měsíců v dlouhodobé otevřené prodloužené studii nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a četnosti. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Všechny nežádoucí účinky, identifikované po uvedení přípravku na trh, jsou psány *kurzívou*.

Frekvence	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Třídy orgánových systémů				
Infekce a infestace	Infekce dýchacích cest*	<i>Onemocnění podobající se chřipce</i>		
Poruchy imunitního systému				<i>Hypersenzitivita</i>
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu Přetížení oběhu tekutinami		
Psychiatrické poruchy		Úzkost Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			
Srdeční poruchy		Kongestivní srdeční selhání		
Cévní poruchy			Synkopa	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel Dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy	Distenze břicha Bolest břicha Nauzea Zvracení	Polyp tračnicku Stenóza tračnicku Flatulence Střevní obstrukce Stenóza vývodu pankreatu Pankreatitida† Stenóza tenkého střeva	Polyp v duodenu	<i>Žaludeční polyp</i>
Poruchy jater a žlučových cest		Cholecystitida Akutní cholecystitida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu‡	Periferní edém		<i>Retence tekutin</i>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Komplikace gastrointestinální stomie			
Zahrnuje následující preferované termíny: nazofaryngitidu, chřipka, infekci horních dýchacích cest a infekci dolních dýchacích cest † Zahrnuje následující preferované termíny: pankreatitida, <i>akutní pankreatitida</i> a chronická pankreatitida. ‡ Zahrnuje následující preferované termíny: hematom v místě vpichu, erytém v místě vpichu, bolest v místě vpichu, otok v místě vpichu a krvácení v místě vpichu.				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenicita

V souladu s tím, že léčivé přípravky obsahující peptidy mají potenciálně imunogenní vlastnosti, může podání přípravku Revestive vyvolat tvorbu protilátek. Podle integrovaných údajů ze dvou klinických studií u dospělých s SBS (6měsíční randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie následovaná 24měsíční otevřenou klinickou studií) byl vývoj protilátek proti teduglutidu u subjektů, kterým byl jednou denně subkutánně podáván teduglutid v dávce 0,05 mg/kg, 3 % (2/60) ve 3. měsíci, 17 % (13/77) v 6. měsíci, 24 % (16/67) ve 12. měsíci, 33 % (11/33) ve 24. měsíci a 48 % (14/29) ve 30. měsíci. Ve fázi 3 studie s pacienty s SBS, kterým byl podáván teduglutid po dobu ≥ 2 roky si 28 % pacientů vytvořilo protilátky proti proteinu *E. coli* (reziduální protein hostitelských buněk z výroby). Tvorba protilátek není spojována s klinicky relevantními zjištěními týkajícími se bezpečnosti, snížené účinnosti nebo změněné farmakokinetiky přípravku Revestive.

Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu se vyskytly u 26 % pacientů s SBS léčených teduglutidem v porovnání s 5 % pacientů ve skupině s placebem. Reakce zahrnovaly hematom v místě vpichu, erytém v místě vpichu, bolest v místě vpichu, otok v místě vpichu a krvácení v místě vpichu (viz také bod 5.3). Většina reakcí měla středně závažný charakter a žádný z výskytů nevedl k ukončení podávání léku.

C-reaktivní protein

Během prvních sedmi dní léčby teduglutidem byly zaznamenány mírné nárůsty C-reaktivního proteinu o přibližně 25 mg/l, které postupně klesaly při pokračující denní aplikaci injekcí. Po 24 týdnech léčby teduglutidem vykazovali pacienti malé celkové zvýšení C-reaktivního proteinu v průměru přibližně o 1,5 mg/l. Tyto změny nebyly spojeny s žádnou změnou v laboratorních parametrech, ani s žádnými hlášenými klinickými příznaky. Nedošlo k žádnému klinicky významnému střednímu zvýšení hodnoty C-reaktivního proteinu oproti počáteční hodnotě po dlouhodobé léčbě teduglutidem po dobu až 30 měsíců.

Pediatrická populace

Do dvou dokončených klinických hodnocení bylo zařazeno 87 pediatrických pacientů (ve věku od 1 roku do 17 let), kteří dostávali teduglutid po dobu 6 měsíců. Žádný pacient neukončil účast ve studiích v důsledku nežádoucí příhody. Celkově byl bezpečnostní profil teduglutidu (včetně typu a frekvence nežádoucích účinků a imunogenicity) u dětí a dospívajících (ve věku 1–17 let) obdobný jako u dospělých.

Bezpečnostní profil ve třech dokončených klinických studiích u pediatrických pacientů (ve věku od 4 do < 12 měsíců korigovaného gestačního věku) odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích pediatrických studiích a nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

K dispozici jsou omezené dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace. U dětí ve věku do 4 měsíců nejsou dostupné žádné údaje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Maximální dávka teduglutidu zkoumaná během klinického vývoje byla 86 mg/den po dobu 8 dní. Žádné neočekávané systémové nežádoucí účinky nebyly pozorovány (viz bod 4.8).

V případě předávkování má být pacient pečlivě monitorován zdravotnickým pracovníkem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX08

Mechanismus účinku

Přirozeně se vyskytující lidský glukagonu podobný peptid-2 (GLP-2) je peptid vylučovaný střevními L buňkami, o kterém je známo, že zvyšuje střevní a portální průtok krve, inhibuje sekreci žaludečních kyselin a snižuje střevní motilitu. Teduglutid je analog GLP-2. V několika neklinických studiích bylo pozorováno, že teduglutid chrání integritu střevní mukózy tím, že podporuje obnovu a normální růst střeva prostřednictvím zvýšení výšky klků a hloubky krypt.

Farmakodynamické účinky

Podobně jako GLP-2 se teduglutid skládá z řetězce 33 aminokyselin, ale aminokyselina alanin je nahrazena glycinem na druhé pozici N-koncové části. Náhrada jedné aminokyseliny ve srovnání s přirozeně se vyskytujícím GLP-2 vede k odolnosti vůči *in vivo* degradaci enzymem dipeptidyl

peptidázou-IV (DPP-IV), čímž dochází k prodloužení poločasů. Teduglutid zvyšuje výšku kfků a hloubku krypt střevního epitelu.

Vzhledem k zjištěním vyplývajícím z preklinických studií (viz body 4.4 a 5.3) a navrženému mechanismu účinku s trofickými účinky na střevní mukózu se jeví jako možné riziko podpora vzniku neoplazií v tenkém a/nebo tlustém střevě. Provedené klinické studie nemohou vyloučit ani potvrdit toto zvýšené riziko. V průběhu klinických studií se objevilo několik případů benigních kolorektálních polypů, nicméně jejich četnost se nezvýšila ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Vedle nutnosti provést kolonoskopii a odstranění případných polypů v čase zahájení léčby (viz bod 4.4) je třeba u každého pacienta vyhodnotit potřebu zvýšené míry dohledu v závislosti na charakteristice pacienta (např. věk a základní onemocnění, předchozí výskyt polypů apod.).

Klinická účinnost

Pediatrická populace

Pediatrická populace ve věku od 4 měsíců do < 12 měsíců

Předkládané údaje o účinnosti jsou odvozeny z 1 kontrolované a 1 nekontrolované základní studie v délce trvání 28 týdnů a ze 2 rozšířených studií v délce až 9 cyklů (24 týdnů na cyklus) léčby teduglutidem. Tyto studie zahrnovaly kojence ve věku od 4 měsíců do < 12 měsíců korigovaného gestačního věku: 10 kojenců (2 kojenci ve věku od 4 do < 6 měsíců, 8 ve věku od 6 do < 12 měsíců) v kontrolované studii (5 v rameni s léčbou teduglutidem a 5 v rameni se standardní léčbou), 2 kojenci v nekontrolované studii (oba léčení). Ze základní kontrolované studie dokončilo studii 6 z 10 kojenců, kteří pokračovali v rozšířené studii (5 léčených a 1 neléčený). Ze základní nekontrolované studie dokončili studii 2 kojenci, kteří pokračovali ve druhé rozšířené studii (oba léčení). Kojenci v těchto studiích byli léčení teduglutidem v dávce 0,05 mg/kg/den. Navzdory omezené velikosti vzorku v základní a rozšířené studii bylo pozorováno klinicky významné číselné snížení potřeby parenterální podpory.

Kontrolovaná základní studie

Úplné ukončení podávání parenterální výživy

U žádného subjektu nebylo dosaženo nutriční autonomie, tj. úplného ukončení podávání PS (parenterální podpory, parenteral support) během základní nebo rozšířené studie.

Snížení objemu parenterální výživy

Na základě údajů z deníků pacientů v kontrolované základní studii zaznamenaly 3 (60,0 %) subjekty zařazené do ramene TED a 1 (20,0 %) subjekt zařazený do ramene SOC alespoň 20% snížení objemu PS na konci léčby (EOT, end of treatment) oproti počáteční hodnotě (u 2 subjektů v rameni SOC údaje chyběly). V rameni TED byla průměrná změna v objemu PS na EOT oproti počáteční hodnotě $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/den ($-24,8$ %). V rameni SOC byla průměrná změna v objemu PS na EOT oproti počáteční hodnotě $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/den ($-16,8$ %).

Snížení kalorií z parenterální výživy

Na základě údajů z deníků pacientů byla v kontrolované základní studii průměrná změna v příjmu kalorií PS na EOT oproti počáteční hodnotě $-27,0 \pm 29,47$ % u pacientů v rameni TED a $-13,7 \pm 21,87$ % v rameni SOC.

Zkrácení doby infuze

Na základě údajů z deníků pacientů byla v kontrolované základní studii v rameni TED průměrná změna doby infuze na EOT oproti počáteční hodnotě léčby $-3,1 \pm 3,31$ hodin/den ($-28,9$ %) a $-1,9 \pm 2,01$ dne/týden ($-28,5$ %). V rameni SOC byla podle údajů z deníků změna doby infuze při PS na EOT oproti počáteční hodnotě $-0,3 \pm 0,63$ hodin/den ($-1,9$ %) a nebyla pozorována žádná změna doby infuze v počtu dnů za týden při PS oproti počáteční hodnotě.

Nekontrolovaná základní studie

Úplné ukončení podávání parenterální výživy

U žádného z kojenců nebylo dosaženo úplného ukončení podávání PS.

Snížení objemu parenterální výživy

Ze 2 kojenců, kteří byli zařazeni do studie a kteří ji dokončili, bylo zaznamenáno $\geq 20\%$ snížení objemu PS u 1 kojence během léčby teduglutidem. Průměrná změna v objemu PS na EOT oproti počáteční hodnotě byla $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/den ($-26,7\%$).

Snížení kalorií z parenterální výživy

U kojenců byla průměrná změna v příjmu kalorií PS na EOT oproti počáteční hodnotě $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/den ($-25,7\%$).

Zkrácení doby infuze

U 2 kojenců během studie nedošlo při každodenním použití PS k žádné změně v počtu hodin za den.

Pediatriká populace ve věku od 1 roku do 17 let

Uvedené údaje o účinnosti jsou odvozeny ze dvou kontrolovaných studií u pediatrických pacientů v délce trvání až 24 týdnů. Tyto studie zahrnovaly 101 pacientů v následujících věkových skupinách: 5 pacientů 1–2 roky, 56 pacientů 2 až < 6 let, 32 pacientů 6 až < 12 let, 7 pacientů 12 až < 17 let a 1 pacient 17 až < 18 let. I přes omezenou velikost vzorku, která neumožnila významné statistické srovnání, byla ve všech věkových skupinách klinicky významná numerická redukce požadavku na parenterální podporu.

Teduglutid byl hodnocen v 12týdenní otevřené klinické studii, která zahrnovala 42 pediatrických pacientů ve věku od 1 roku až do 14 let se SBS, kteří byli závislí na parenterální výživě. Cíle této studie zahrnovaly vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti teduglutidu v porovnání se standardní léčbou. Po dobu 12 týdnů byly hodnoceny tři (3) dávky teduglutidu: 0,0125 mg/kg/den ($n = 8$), 0,025 mg/kg/den ($n = 14$) a 0,05 mg/kg/den ($n = 15$). Do kohorty se standardní léčbou bylo zařazeno pět (5) pacientů.

Úplné ukončení podávání parenterální výživy

Třem subjektům (3/15, 20 %) na doporučené dávce teduglutidu byla postupně ukončena parenterální výživa do 12. týdne. Po vymývacím období v délce 4 týdnů byla u dvou z těchto pacientů znovu zahájena parenterální nutriční podpora.

Snížení objemu parenterální výživy

V populaci se záměrem léčby (*intention-to-treat*, ITT) byla průměrná změna v objemu parenterální výživy ve 12. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě údajů o lékařem předepsané výživě, $-2,57 (\pm 3,56)$ l/týden, která korelovala s průměrným snížením $-39,11\% (\pm 40,79)$, v porovnání s $0,43 (\pm 0,75)$ l/týden v kohortě se standardní léčbou, která korelovala se zvýšením o $7,38\% (\pm 12,76)$. V 16. týdnu (4 týdny po ukončení léčby) bylo snížení objemu parenterální výživy stále evidentní, avšak nižší než snížení pozorovaná ve 12. týdnu, kdy pacienti ještě užívali teduglutid (průměrné snížení $-31,80\% (\pm 39,26)$ v porovnání se zvýšením o $3,92\% (\pm 16,62)$ ve skupině se standardní léčbou.

Snížení kalorií parenterální výživy

V ITT populaci byla průměrná změna v příjmu kalorií v parenterální výživě ve 12. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě údajů o lékařem předepsané výživě, $-35,11\% (\pm 53,04)$. Odpovídající změna v kohortě se standardní léčbou byla $4,31\% (\pm 5,36)$. V 16. týdnu příjem kalorií v parenterální výživě nadále klesal s procentuálními průměrnými změnami oproti počátečním hodnotám $-39,15\% (\pm 39,08)$ v porovnání s $-0,87\% (\pm 9,25)$ v kohortě se standardní léčbou.

Zvýšení objemu enterální výživy a kalorií enterální výživy

V ITT populaci byla průměrná změna v objemu enterální výživy ve 12. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě stanovených údajů, 25,82 % ($\pm 41,59$) v porovnání s 53,65 % ($\pm 57,01$) v kohortě se standardní léčbou. Odpovídající zvýšení kalorií enterální výživy bylo 58,80 % ($\pm 64,20$) v porovnání s 57,02 % ($\pm 55,25$) v kohortě se standardní léčbou.

Zkrácení doby infuze

V ITT populaci bylo průměrné snížení v počtu dní za týden s parenterální výživou ve 12. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěné na základě údajů o lékařem předepsané výživě, -1,36 ($\pm 2,37$) dní za týden, což odpovídá procentuálnímu snížení -24,49 % ($\pm 42,46$). V kohortě se standardní léčbou nebyla zjištěna žádná změna oproti počáteční hodnotě. Čtyři pacienti (26,7 %) užívající doporučenou dávku teduglutidu dosáhli nejméně třídenního snížení potřeby parenterální výživy.

Ve 12. týdnu vykázali pacienti průměrné procentuální snížení, zjištěné na základě údajů z deníků pacientů, 35,55 % ($\pm 35,23$) hodin za den v porovnání s počátečními hodnotami, což odpovídalo snížení udanému v hodinách za den použití parenterální výživy -4,18 ($\pm 4,08$), zatímco pacienti v kohortě se standardní léčbou vykázali v tomto parametru ve stejném časovém bodě minimální změnu.

Další randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie trvající 24 týdnů byla provedena u 59 pediatrických subjektů ve věku od 1 roku až do 17 let, kteří byli závislí na parenterální výživě. Cíle zahrnovaly vyhodnocení bezpečnosti/snášenlivosti, farmakokinetiky a účinnosti teduglutidu. Byly hodnoceny dvě dávky teduglutidu: 0,025 mg/kg/den (n=24) a 0,05 mg/kg/den (n=26); do skupiny se standardní léčbou bylo zařazeno 9 subjektů. Randomizace v těchto skupinách byla stratifikována dle věku. Níže uvedené výsledky odpovídají ITT populaci při doporučené dávce 0,05 mg/kg/den.

Úplné ukončení podávání parenterální výživy

U tří (3) pediatrických subjektů ve skupině užívající 0,05 mg/kg/den bylo dosaženo dalšího cílového parametru nutriční autonomie do 24. týdne.

Snížení objemu parenterální výživy

Na základě údajů z deníků pacientů dosáhlo ve skupině užívající 0,05 mg/kg/den primárního cílového parametru $\geq 20\%$ snížení množství parenterální výživy podávané i.v. infuzí na konci léčby 18 (69,2 %) subjektů v porovnání se vstupní hodnotou skupiny se standardní léčbou, kde tohoto cílového parametru dosáhl 1 subjekt (11,1 %).

Průměrná změna v objemu parenterální výživy ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě údajů z deníků pacientů, byla -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/den, což odpovídá -41,57 % ($\pm 28,90$); průměrná změna ve skupině se standardní léčbou byla -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/den (což odpovídá -10,21 % [$\pm 13,59$]).

Zkrácení doby infuze

Byl zaznamenán pokles doby infuze ve skupině užívající 0,05 mg/kg/den -3,03 ($\pm 3,84$) hodiny/den ve 24. týdnu, což odpovídá procentuální změně -26,09 % ($\pm 36,14$). V kohortě se standardní léčbou byla změna oproti počáteční hodnotě -0,21 ($\pm 0,69$) hodiny/den (-1,75 % [$\pm 5,89$]).

Průměrné snížení počtu dnů/týden potřeby parenterální výživy ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěné na základě údajů z deníků pacientů, bylo -1,34 ($\pm 2,24$) dnů/týden, což odpovídá procentuálnímu snížení o -21,33 % ($\pm 34,09$). Ve skupině se standardní léčbou nebylo zjištěno snížení dnů na parenterální výživě podávané i.v. infuzí v týdnu.

Dospělí

Teduglutid byl hodnocen v 21denní otevřené, multicentrické studii, která sledovala rozpětí dávkování u 17 pacientů s SBS rozdělených do pěti léčebných skupin s použitím dávky 0,03; 0,10 nebo 0,15 mg/kg teduglutidu jednou denně nebo dávky 0,05 nebo 0,075 mg/kg 2x denně. Výsledkem léčby byla zvýšená absorpce gastrointestinálních tekutin v množství 750-1000 ml/den spojená se zlepšením vstřebávání makroživin a elektrolytů, snížením množství tekutiny ve stolici či stolicích, snížením

vylučování makronutrientů a zlepšením klíčových strukturálních a funkčních adaptací střevní mukózy. Strukturální adaptace byly přechodného rázu a vrátily se na původní úroveň během tří týdnů po ukončení léčby.

V pivotalní dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III u pacientů s SBS, kteří byli závislí na parenterální výživě, bylo 43 pacientů randomizováno k podávání dávky teduglutidu 0,05 mg/kg/den a 43 pacientů k podávání placebo po dobu 24 týdnů.

Podíl pacientů, kterým byl podáván teduglutid a kteří dosáhli 20% až 100% snížení parenterální výživy ve 20. a 24. týdnu, byl statisticky významně rozdílný proti placebo skupině (27 ze 43 pacientů, 62,8 % *versus* 13 ze 43 pacientů, 30,2 %, $p=0,002$). Výsledkem léčby teduglutidem bylo snížení požadavku parenterální výživy o 4,4 l/týden (z původní hodnoty 12,9 litrů v době před zahájením léčby) *versus* 2,3 l/týden (z původní hodnoty 13,2 litrů v době před zahájením léčby) u placebo ve 24. týdnu. Dvacet jedna (21) pacientů, kterým byl podáván teduglutid (48,8 %), *versus* 9 pacientů dostávajících placebo (20,9 %) dosáhlo zkrácení podávání parenterální výživy nejméně o 1 den ($p=0,008$).

Celkem devadesát sedm procent (97 %) pacientů (37 z 39 pacientů léčených teduglutidem), kteří dokončili placebem kontrolovanou studii, si zvolilo možnost pokračovat v dlouhodobé prodloužené studii, ve které byla všem pacientům podávána dávka 0,05 mg/kg přípravku Revestive denně po dobu dalších 2 let. Celkově 88 pacientů vstoupilo do této prodloužené studie, z nichž 39 bylo v předchozí studii podáváno placebo a 12 bylo zařazeno do předchozí studie, ale nebylo randomizováno. 65 z 88 pacientů tuto prodlouženou studii dokončilo. Ve všech skupinách vystavených teduglutidu se vyskytly důkazy zvýšené odezvy na léčbu až po dobu 2,5 let ve smyslu snížení objemu parenterální výživy, získání dodatečných dní bez parenterální výživy za týden a dosažení postupného ukončení parenterální podpory.

Třicet (30) ze 43 pacientů léčených teduglutidem v pivotalní studii, kteří vstoupili do prodloužené studie, dokončilo celkem 30 měsíců léčby. Z toho 28 pacientů (93 %) dosáhlo 20% nebo většího snížení parenterální podpory. Z respondentů v této pivotalní studii, kteří dokončili prodlouženou studii, 21 z 22 (96 %) mělo trvalou odpověď na teduglutid po dalších 2 letech kontinuální léčby.

Střední hodnota snížení parenterální výživy ($n = 30$) byla 7,55 l/týden (65,6% snížení oproti počáteční hodnotě). U deseti (10) pacientů byla postupně ukončena parenterální podpora během léčby teduglutidem po dobu 30 měsíců. Pacienti byli udržováni na teduglutidu dokonce i v případě, že nevyžadovali nadále parenterální výživu. Těchto 10 pacientů vyžadovalo parenterální nutriční podporu po dobu 1,2 až 15,5 let a před léčbou teduglutidem potřebovali od 3,5 l/týden do 13,4 l/týden parenterální nutriční podpory. Na konci studie dosáhlo 21 (70 %), 18 (60 %) a 18 (60 %) ze 30 pacientů, kteří dokončili studii, snížení parenterální podpory o 1, 2 nebo 3 dny za týden, v uvedeném pořadí.

Z 39 pacientů užívajících placebo dokončilo 29 z nich 24 měsíců léčby teduglutidem. Střední hodnota snížení parenterální výživy byla 3,11 l/týden (další 28,3% snížení). Šestnáct (16; 55,2 %) z těchto 29 pacientů dosáhlo 20% nebo větší snížení parenterální výživy. Na konci studie dosáhlo 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) a 5 (17,2 %) pacientů snížení parenterální výživy o 1, 2 nebo 3 dny za týden, v uvedeném pořadí. U dvou (2) pacientů byla parenterální podpora během léčby teduglutidem postupně ukončena.

Z 12 pacientů, kteří nebyli randomizováni v pivotalní studii, dokončilo 6 z nich 24 měsíců léčby teduglutidem. Střední hodnota snížení parenterální výživy byla 4,0 l/týden (39,4% snížení oproti počáteční hodnotě – počátek prodloužené studie) a 4 ze 6 pacientů, kteří dokončili studii (66,7 %), dosáhli 20% nebo větší snížení parenterální podpory. Na konci studie dosáhli 3 (50 %), 2 (33 %) a 2 (33 %) pacienti snížení parenterální výživy o 1, 2 nebo 3 dny za týden, v uvedeném pořadí. U jednoho pacienta byla parenterální podpora během léčby teduglutidem postupně ukončena.

V další dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III u pacientů s SBS, kteří byli závislí na parenterální výživě, byly pacientům podávány dávky teduglutidu 0,05 mg/kg/den ($n=35$), 0,10 mg/kg/den ($n=32$), nebo placebo ($n=16$) po dobu 24 týdnů.

Primární analýza účinnosti ve výsledcích studie neukázala žádný statisticky významný rozdíl mezi skupinou, které byl podáván teduglutid v dávce 0,10 mg/kg/den, a placebo skupinou, zatímco podíl pacientů, kterým byla podávána doporučená dávka teduglutidu 0,05 mg/kg/den a kteří dosáhli alespoň 20% snížení parenterální výživy ve 20. a 24. týdnu, byl statisticky významný *versus* placebo skupině (46 % *versus* 6,3 %, $p < 0,01$). Výsledkem léčby teduglutidem bylo snížení požadavku parenterální výživy o 2,5 l/týden (z původní hodnoty 9,6 litrů v době před zahájením léčby) *versus* 0,9 l/týden (z původní hodnoty 10,7 litrů v době před zahájením léčby) u placebo ve 24. týdnu.

Léčba teduglutidem podpořila rozšíření absorpčního epitelu významným zvýšením výšky klků v tenkém střevě.

Follow-up studie SBS se zúčastnilo šedesát pět (65) pacientů, kteří byli léčeni dalších 28 týdnů. Pacienti léčení teduglutidem setrvali na původně stanovených dávkách i po dobu fáze prodloužení, zatímco pacienti užívající původně placebo byli randomizováni k aktivní léčbě, buď k dávce 0,05, nebo 0,10 mg/kg/den.

Z pacientů, kteří dosáhli alespoň 20% snížení parenterální výživy ve 20. a 24. týdnu v původní studii, 75 % udrželo tuto reakci na léčbu teduglutidem po dobu kontinuální léčby trvající až 1 rok.

Průměrná hodnota snížení týdenního objemu parenterální výživy byla 4,9 l/týden (52% snížení z původní hodnoty) po uplynutí roční kontinuální léčby teduglutidem.

Dvěma (2) pacientům na doporučené dávce teduglutidu byla postupně ukončena parenterální výživa ve 24. týdnu. Další jeden pacient ukončil parenterální výživu ve follow-up studii.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Revestive u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě SBS (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Teduglutid byl rychle absorbován z místa subkutánního vpichu s dosažením maximální plazmatické koncentrace po přibližně 3-5 hodinách po podání jakékoli dávky. Absolutní biologická dostupnost teduglutidu podaného subkutánně je vysoká (88 %). Po opakovaném subkutánním podání nebyla pozorována žádná kumulace teduglutidu.

Distribuce

Po subkutánním podání u pacientů s SBS vykazuje teduglutid zdánlivý distribuční objem 26 litrů.

Biotransformace

Metabolismus teduglutidu není zcela znám. Jelikož teduglutid je peptid, je pravděpodobné, že se bude řídit základními mechanismy metabolismu peptidů.

Eliminace

Teduglutid má terminální poločas eliminace přibližně 2 hodiny. Po intravenózním podání byla plazmatická clearance teduglutidu přibližně 127 ml/hod/kg, což je ekvivalentní k rychlosti glomerulární filtrace. Renální vylučování bylo potvrzeno ve studii hodnotící farmakokinetiku u pacientů s poruchou funkce ledvin. Po opakovaném subkutánním podání nebyla pozorována žádná kumulace teduglutidu.

Linearita dávky

Rychlost a rozsah absorpce teduglutidu jsou úměrné dávce při jednotlivém a opakovaném subkutánním podání až do dávky 20 mg.

Farmakokinetika ve zvláštních populacích

Pediatrická populace

Pomocí populačního farmakokinetického modelování založeného na FK vzorcích odebraných v populaci po subkutánním podání denní dávky 0,05 mg/kg byla prokázána podobná C_{max} teduglutidu, která aktivuje odpověď na účinnost, po subkutánním podání ve všech věkových skupinách (od 4 měsíců korigovaného gestačního věku do 17 let). U pediatrických pacientů ve věku od 4 měsíců do 17 let však byly v porovnání s dospělými pozorovány nižší expozice (AUC) a kratší poločas. Farmakokinetický profil teduglutidu v této pediatrické populaci, hodnocený pomocí clearance a distribučního objemu, byl odlišný od farmakokinetického profilu pozorovaného u dospělých po korekci na tělesnou hmotnost. Konkrétně se clearance snižuje se zvyšujícím se věkem jedince od 4 měsíců až po dospělost. U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

Pohlaví

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v závislosti na pohlaví.

Starší pacienti

Ve studii fáze I nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice teduglutidu mezi zdravými pacienty mladšími 65 let *versus* staršími 65 let. Zkušenosti s pacienty staršími 75 let jsou omezené.

Pacienti s poruchou funkce jater

Ve studii fáze I byly sledovány účinky poruchy funkce jater na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánním podání 20 mg teduglutidu. Maximální expozice a celkový rozsah expozice teduglutidu po podání jednotlivé 20 mg subkutánní dávky byly nižší (o 10-15 %) u pacientů s mírnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolními pacienty.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve studii fáze I byly sledovány účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánním podání 10 mg teduglutidu. S rozvojem progresivní poruchy funkce ledvin až do konečného stádia onemocnění ledvin včetně se zvýšily primární farmakokinetické parametry teduglutidu až k faktoru 2,6 (AUC_{inf}) a 2,1 (C_{max}) ve srovnání se zdravými pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V studiích subchronické a chronické toxicity byly pozorovány hyperplazie ve žlučníku, hepatobiliárních cestách a vývodu slinivky. Tato pozorování byla potenciálně spojována s očekávanou zamýšlenou farmakologií teduglutidu a byla do různé míry reverzibilní během 8-13týdenního rekonvalescenčního období následujícího po chronickém podávání.

Reakce v místě vpichu

V preklinických studiích byly pozorovány závažné granulomatózní záněty spojené s místy vpichu.

Kancerogenita/mutagenita

Ve standardní skupině testů genotoxicity byly účinky teduglutidu negativní.

Ve studii kancerogenity na potkanech byly v souvislosti s léčbou pozorovány benigní neoplazie včetně nádorů epitelu žlučových cest u samců, kteří byli vystaveni plazmatickým koncentracím teduglutidu přibližně 32- a 155násobně vyšším, než kterých bylo dosaženo u pacientů s doporučenou denní dávkou (incidence 1 ze 44, resp. 4 ze 48). Adenomy jejunální mukózy byly pozorovány u 1 z 50 samců a 5 z 50 samců, kteří byli vystaveni plazmatickým koncentracím teduglutidu přibližně 10- a 155násobně vyšším, než kterých bylo dosaženo u pacientů s doporučenou denní dávkou. Dále byly pozorovány adenokarcinomy jejunu u samců potkanů, jimž byla podávána nejnižší testovaná dávka (rozdíl míry vystavení plazmy zvířete a člověka přibližně 10násobný).

Reprodukční a vývojová toxicita

Studie reprodukční a vývojové toxicity hodnotící teduglutid byly provedeny na potkanech a králících při subkutánních dávkách 0, 2, 10 a 50 mg/kg/den. Teduglutid nebyl spojován s účinky na reprodukční výkonnost, *in utero* parametry nebo vývojovými parametry měřenými ve studiích zkoumajících fertilitu, embryo-fetální vývoj a pre- a postnatální vývoj. Farmakokinetické údaje prokázaly, že expozice plodů králíků a kojených mláďat potkanů teduglutidu byla velmi nízká.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Histidin

Mannitol

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

4 roky

Rekonstituovaný přípravek

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 3 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek

3ml injekční lahvička (sklo) s gumovou zátkou (bromobutyl) obsahující 5 mg teduglutidu.

Rozpouštědlo

Předplněná injekční stříkačka (sklo) s pístem (bromobutyl) obsahující 0,5 ml rozpouštědla.

Velikost balení: 1 injekční lahvička s práškem s 1 předplněnou injekční stříkačkou nebo 28 injekčních lahviček s práškem s 28 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Určení počtu injekčních lahviček, které jsou potřeba pro podání jedné dávky, závisí na individuální tělesné hmotnosti pacienta a doporučené dávce 0,05 mg/kg/den. Lékař musí při každé návštěvě pacienta zvážit, určit denní dávku, kterou si bude pacient aplikovat do příští návštěvy, a podle toho informovat pacienta.

Tabulky s objemy injekce podle doporučené dávky ve vztahu k tělesné hmotnosti pro dospělé i pediatrické pacienty jsou uvedeny v bodě 4.2.

Jehlu pro rekonstituci je třeba nasadit na předplněnou injekční stříkačku.

Prášek v injekční lahvičce pak musí být rozpuštěn přidáním veškerého rozpouštědla z předplněné injekční stříkačky.

Injekční lahvičkou se nesmí třepat, ale je třeba jí otáčet v dlaních a jednou jemně přetočit dnem vzhůru. Jakmile se v injekční lahvičce utvoří čirý bezbarvý roztok, je třeba jej natáhnout do injekční stříkačky o objemu 1 ml (nebo injekční stříkačky o objemu 0,5 ml nebo méně u pediatrických pacientů) se stupnicí s intervaly 0,02 ml nebo menšími (není součástí balení).

Pokud jsou potřeba dvě injekční lahvičky, je třeba opakovat postup s druhou injekční lahvičkou a natáhnout tento další injekční roztok do injekční stříkačky obsahující již roztok z první injekční lahvičky. Veškerý objem roztoku, který přesahuje předepsanou dávku v ml, musí být vytlačen a znehodnocen.

Roztok musí být podán subkutánně do očištěné oblasti na břicho, nebo pokud to není možné, na stehně (viz bod 4.2 Způsob podání) s použitím tenké jehly pro subkutánní podání.

Podrobný návod k přípravě a injekčnímu podání přípravku Revestive je součástí příbalové informace.

Injekční roztok nesmí být podán, pokud je roztok zakalený nebo obsahuje částice.

Pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Všechny jehly a stříkačky je třeba zlikvidovat vhozením do odpadové nádoby na ostré předměty.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. srpna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.