

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 5 mg Teduglutid*. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg Teduglutid in 0,5 ml Lösung, entsprechend einer Konzentration von 10 mg/ml.

*Analogon des Glucagon-like Peptids-2 (GLP-2), hergestellt in *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Pulver ist weiß und das Lösungsmittel klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Revestive wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem korrigierten Gestationsalter von 4 Monaten mit Kurzdarmsyndrom (KDS). Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit KDS begonnen werden.

Die Therapie sollte solange nicht begonnen werden, bis begründet davon ausgegangen werden kann, dass der Patient nach einer Phase der intestinalen Adaption stabil ist. Vor Beginn der Therapie sollte zunächst eine Optimierung und Stabilisierung der intravenösen Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr angestrebt werden.

Die klinische Beurteilung durch den Arzt sollte individuelle Behandlungsziele und Präferenzen des Patienten berücksichtigen. Wenn keine allgemeine Verbesserung des Zustandes des Patienten erzielt wird, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei allen Patienten sollte die Wirksamkeit und Sicherheit gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien regelmäßig und engmaschig überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis Revestive beträgt einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Das pro Körpergewicht zu injizierende Volumen ist in Tabelle 1 unten angegeben. Aufgrund der Heterogenität der KDS-Population kann für manche Patienten unter sorgfältiger Beobachtung eine Heruntertitration der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden, um die Verträglichkeit der Behandlung zu optimieren. Falls eine Dosis vergessen wird, muss diese so bald wie möglich am selben Tag injiziert werden.

Die Behandlungswirkung sollte nach 6 Monaten bewertet werden. Begrenzte Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass manche Patienten möglicherweise langsamer auf die Behandlung ansprechen (d. h. Patienten mit noch vorhandener Darmkontinuität oder noch vorhandenem distalen/terminalen Ileum); wenn innerhalb von 12 Monaten insgesamt keine Besserung eintritt, ist zu prüfen, ob die Behandlung fortgesetzt werden sollte.

Bei Patienten, die von der parenteralen Ernährung entwöhnt wurden, wird die Fortsetzung der Behandlung empfohlen.

Tabelle 1

Körpergewicht	5-mg-Dosierungsstärke Injektionsvolumen
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

Kinder und Jugendliche (≥ 1 Jahr)

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Kurzdarmsyndrom (KDS) begonnen werden.

Die empfohlene Dosis Revestive bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 bis 17 Jahren) ist die gleiche wie für Erwachsene (0,05 mg/kg Körpergewicht einmal täglich). Das pro Körpergewicht zu injizierende Volumen bei Anwendung der Durchstechflasche der 5-mg-Dosierungsstärke ist in Tabelle 2 unten angegeben.

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen stehen auch Durchstechflaschen mit 1,25 mg zur Verfügung (Patienten mit einem Körpergewicht < 20 kg).

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte die Injektion so bald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. Empfohlen wird ein Behandlungszeitraum von 6 Monaten, nachdem die Behandlungswirkung beurteilt werden sollte. Bei Kindern unter 2 Jahren

soll die Behandlung nach 12 Wochen beurteilt werden. Für Kinder und Jugendliche liegen keine Daten über mehr als 6 Monate vor (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 2

Körpergewicht	5-mg-Dosierungsstärke Injektionsvolumen
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	Siehe Tabelle 1 unter Abschnitt „Erwachsene“.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 4 Monaten bis unter 12 Monaten).

Bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis unter 12 Monaten muss die Durchstechflasche mit 1,25 mg Revestive verwendet werden. Informationen zur Dosierung finden Sie in der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Revestive 1,25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte die tägliche Dosis um 50 % reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Basierend auf einer Studie an Patienten im Child-Pugh-Stadium B ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Revestive nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche (< 4 Monate)

Zurzeit liegen keine Daten für Kinder im korrigierten Gestationsalter unter 4 Monaten vor.

Art der Anwendung

Die rekonstituierte Lösung wird durch subkutane Injektion einmal täglich angewendet. Dabei sollte jedes Mal ein anderer der 4 Quadranten des Abdomens als Injektionsstelle gewählt werden. Sollte eine Injektion ins Abdomen durch Schmerzen, narbiges

oder verhärtetes Gewebe behindert werden, kann auch der Oberschenkel gewählt werden. Revestive darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen das in Spuren vorhandene Tetracyclin.

Aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität).

Patienten mit einer anamnestic bekannten malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems und des Pankreas, in den vergangenen fünf Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Anwendung von Revestive bei einem Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, damit eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels hergestellt werden kann.

Erwachsene

Kolorektale Polypen

Zu Beginn der Behandlung mit Revestive sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden. Während der ersten zwei Behandlungsjahre mit Revestive wird eine jährliche Kontrollkoloskopie (oder eine andere bildgebende Untersuchung) empfohlen. Weitere Koloskopien im Abstand von mindestens fünf Jahren werden empfohlen. Anhand der Patientenmerkmale (z. B. Alter, Grunderkrankungen) sollte individuell bewertet werden, ob häufigere Kontrollen notwendig sind. Siehe auch Abschnitt 5.1. Falls ein Darmpolyp entdeckt wird, wird die Befolgung der aktuellen Leitlinien zur Nachsorge bei Darmpolypen empfohlen. Im Falle einer Malignität muss die Behandlung mit Revestive beendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Neoplasien des Gastrointestinaltrakts und des hepatobiliären Systems

In der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden gutartige Tumoren im Dünndarm und in den extrahepatischen Gallengängen gefunden. Diese Befunde wurden in klinischen Studien von mehr als 1-jähriger Dauer nicht bestätigt. Wird eine Neoplasie entdeckt, ist diese zu entfernen. Im Fall einer Malignität muss die Behandlung mit Revestive beendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Gallenblase und Gallengänge

Fälle von Cholezystitis, Cholangitis und Cholelithiasis sind in klinischen Studien berichtet worden. Beim Auftreten von Symptomen, die der Gallenblase oder den Gallengängen zuzuordnen sind, muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Revestive-Behandlung erneut beurteilt werden.

Erkrankungen des Pankreas

In klinischen Studien wurde über unerwünschte Ereignisse, die die Bauchspeicheldrüse

betreffen, wie chronische und akute Pankreatitis, Pankreasgangstenose, Pankreasinfektionen oder erhöhte Amylase- und Lipasewerte im Blut berichtet. Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche die Bauchspeicheldrüse betreffen, muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Revestive-Behandlung erneut beurteilt werden.

Regelmäßige Kontrollen des Dünndarms, der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas

KDS-Patienten sind gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien engmaschig zu überwachen. Dies umfasst in der Regel eine Überwachung der Funktion des Dünndarms sowie der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas auf bestimmte Anzeichen und Symptome und, falls indiziert, zusätzliche Laboruntersuchungen und Untersuchungen mit geeigneten bildgebenden Verfahren.

Darmverschluss

In klinischen Studien sind Fälle von Darmverschluss berichtet worden. Im Fall von wiederholt auftretendem Darmverschluss muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Revestive-Behandlung erneut beurteilt werden.

Hyperhydratation und Elektrolythaushalt

Um Hyperhydratation oder Dehydrierung zu verhindern, ist eine sorgfältige Anpassung der parenteralen Ernährung bei Patienten, die mit Revestive behandelt werden, erforderlich. Elektrolythaushalt und Flüssigkeitsstatus sollten während der gesamten Behandlung sorgfältig überwacht werden, insbesondere während des anfänglichen therapeutischen Ansprechens und bei Absetzen der Revestive-Behandlung.

Hyperhydratation:

In klinischen Studien wurde Hyperhydratation beobachtet. Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperhydratation traten am häufigsten in den ersten 4 Wochen der Behandlung auf und gingen mit der Zeit zurück.

Aufgrund erhöhter Flüssigkeitsresorption sollten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Hypertonie hinsichtlich einer Hyperhydratation überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Therapie. Patienten sollten angewiesen werden, bei plötzlicher Gewichtszunahme, Gesichtsschwellungen, Schwellungen der Fußknöchel und/oder Dyspnoe ihren Arzt aufzusuchen. Generell kann eine Hyperhydratation durch eine angemessene und rechtzeitige Beurteilung des parenteralen Ernährungsbedarfs vermieden werden. Diese Bewertung sollte in den ersten Monaten der Behandlung engmaschiger vorgenommen werden.

In klinischen Prüfungen wurden Fälle von kongestiver Herzinsuffizienz beobachtet. Im Fall einer signifikanten Verschlechterung der kardiovaskulären Erkrankung muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung mit Revestive erneut beurteilt werden.

Dehydrierung:

Patienten mit KDS sind anfällig für Dehydrierung, was zu akutem Nierenversagen führen kann.

Bei Patienten, die Revestive erhalten, sollte die parenterale Ernährung vorsichtig reduziert und nicht abrupt beendet werden. Nach einer Reduktion der parenteralen Ernährung ist der Flüssigkeitsstatus des Patienten zu beurteilen und ggf. entsprechend anzupassen.

Begleitmedikation

Patienten, die eine orale Begleitmedikation mit Arzneimitteln erhalten, die eine Dosisreduktion erfordern oder einen engen therapeutischen Index haben, sollten aufgrund einer eventuell erhöhten Resorption sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Begleiterkrankungen

Revestive wurde an Patienten mit schwerwiegenden, klinisch instabilen Begleiterkrankungen (z. B. kardiovaskuläre, respiratorische, renale, infektiöse, endokrine, hepatische oder ZNS-Erkrankungen) oder an Patienten mit einer Krebserkrankung in den letzten 5 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3). Bei der Verschreibung von Revestive ist daher Vorsicht geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Revestive wurde an Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Die Daten über die Anwendung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sprechen nicht für die Notwendigkeit einer Anwendungsbeschränkung.

Therapieabbruch

Aufgrund des Risikos einer Dehydrierung sollte Revestive mit Vorsicht abgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Siehe auch die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen bei Erwachsenen in diesem Abschnitt.

Kolorektale Polypen/Neoplasien

Vor Beginn der Behandlung mit Revestive ist bei allen Kindern und Jugendlichen der Stuhl auf okkultes Blut zu untersuchen. Bei Hinweisen auf ungeklärte Blutbeimengungen im Stuhl ist eine Koloskopie/Sigmoidoskopie erforderlich. Anschließend sind bei Kindern und Jugendlichen jährliche Kontrollen auf okkultes Blut im Stuhl durchzuführen, so lange die Behandlung mit Revestive durchgeführt wird.

Nach einjähriger Behandlung wird für alle Kinder und Jugendlichen eine Koloskopie/Sigmoidoskopie empfohlen; bei fortgesetzter Behandlung mit Revestive empfiehlt sich alle 5 Jahre eine Kontrollkoloskopie/-sigmoidoskopie, die auch dann notwendig ist, wenn neue oder ungeklärte gastrointestinale Blutungen auftreten.

Sonstige Bestandteile

Revestive enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Revestive ist bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tetracyclin mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3).



4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen durchgeführt. Eine *In-Vitro*-Studie zeigte, dass Teduglutid die Wirkstoff-abbauenden Cytochrom-P450-Enzyme nicht inhibiert. Basierend auf der pharmakodynamischen Wirkung von Teduglutid besteht die Möglichkeit einer erhöhten Resorption von Begleitmedikationen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Revestive bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Revestive während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teduglutid in die Muttermilch übergeht. Nach einmaliger subkutaner Injektion von 25 mg/kg lag die mittlere Teduglutid-Konzentration in der Milch bei Ratten bei weniger als 3% der mütterlichen Teduglutid-Plasmakonzentration. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/

den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Revestive während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Teduglutid auf die menschliche Fertilität vor. Daten aus tierexperimentellen Studien weisen nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Revestive hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sind Fälle von Synkopen in klinischen Studien berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Derartige Ereignisse könnten die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils Basierend auf 2 Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Teduglutid an 109 KDS-Patienten, die mit Dosen von 0,05 mg/kg/Tag und 0,10 mg/kg/Tag bis zu 24 Wochen lang behandelt wurden, wurde das Nebenwirkungsprofil erfasst. Bei ca. 52% der mit Teduglutid behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf (*gegenüber* 36% der mit Placebo behandelten Patienten). Die

am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren abdominale Schmerzen und Blähungen (45%), Atemwegsinfektionen (28%) (einschließlich Nasopharyngitis, Grippe, Infektion der oberen Atemwege und Infektion der unteren Atemwege), Übelkeit (26%), Reaktionen an der Injektionsstelle (26%), Kopfschmerzen (16%) und Erbrechen (14%). Bei etwa 38% der behandelten Patienten mit Stoma gab es gastrointestinale Komplikationen des Stomas. Die Mehrheit der Reaktionen war leicht oder mäßig ausgeprägt.

Es wurden keine neuen Nebenwirkungen bei Patienten festgestellt, die 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid für bis zu 30 Monate im Rahmen einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die erfassten Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt festgelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Alle nach der Markteinführung festgestellten Nebenwirkungen sind *kursiv* gedruckt.

Siehe Tabelle.

Häufigkeit Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Atemwegsinfektion*	Grippeähnliche Erkrankung		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Hyperhydratation		
Psychiatrische Erkrankungen		Angst Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Herzerkrankungen		Kongestive Herzinsuffizienz		
Gefäßerkrankungen			Synkope	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominale Distension Abdominale Schmerzen Übelkeit Erbrechen	Kolorektaler Polyp Kolonstenose Blähungen Darmobstruktion Stenose des Ductus pancreaticus Pankreatitis† Dünndarmstenose	Duodenumpolyp	Magenpolyp
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholezystitis Akute Cholezystitis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle‡	Peripheres Ödem		Flüssigkeitsretention
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gastrointestinale Stomakomplikation			

* Schließt folgende bevorzugte Begriffe ein: Nasopharyngitis, Grippe, Infektion der oberen Atemwege und Infektion der unteren Atemwege.

† Schließt folgende bevorzugte Begriffe ein: Pankreatitis, *akute Pankreatitis* und chronische Pankreatitis.

‡ Schließt folgende bevorzugte Begriffe ein: Hämatom an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Blutung an der Injektionsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Entsprechend den potentiell immunologischen Eigenschaften von Arzneimitteln, die Peptide enthalten, kann die Anwendung von Revestive möglicherweise zur Entwicklung von Antikörpern führen. Aus integrierten Daten von zwei Studien an Erwachsenen mit KDS (eine 6-monatige, randomisierte, placebokontrollierte Studie, gefolgt von einer 24-monatigen offenen Studie) geht hervor, dass es bei den Patienten, die Dosen von 0,05 mg/kg Teduglutid einmal täglich subkutan erhielten, zur Entwicklung von Anti-Teduglutid-Antikörpern kam, und zwar bei 3 % (2/60) in Monat 3, bei 17 % (13/77) in Monat 6, 24 % (16/67) in Monat 12, 33 % (11/33) in Monat 24 und bei 48 % (14/29) in Monat 30. In Phase-3-Studien an Patienten mit KDS, die Teduglutid für ≥ 2 Jahre erhielten, entwickelten 28 % der Patienten Antikörper gegen *Escherichia coli*-Protein (Rückstände des Wirtszellproteins aus dem Herstellungsprozess). Die Antikörperbildung führte nicht zu klinisch relevanten Auswirkungen auf die Sicherheit, reduzierter Wirksamkeit oder veränderter Pharmakokinetik von Revestive.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 26 % der mit Teduglutid behandelten KDS-Patienten auf, im Vergleich zu 5 % der Patienten im Placebo-Arm. Die Reaktionen schlossen Hämatome, Erytheme, Schmerzen, Schwellungen und Blutungen an der Injektionsstelle ein (siehe auch Abschnitt 5.3). Die meisten Nebenwirkungen waren von mittelschwerer Ausprägung und keines der Vorkommnisse führte zum Absetzen des Arzneimittels.

C-reaktives Protein

Ein moderaterer Anstieg des C-reaktiven Proteins von ungefähr 25 mg/l wurde innerhalb der ersten sieben Tage der Behandlung mit Teduglutid beobachtet. Dieser nahm kontinuierlich während der weiteren täglichen Injektionen ab. Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Teduglutid wiesen die Patienten einen leichten Anstieg des C-reaktiven Proteins von durchschnittlich ca. 1,5 mg/l auf. Diese Veränderungen waren weder mit Änderungen anderer Laborwerte noch mit irgendwelchen beobachteten klinischen Symptomen assoziiert. Es gab keinen klinisch relevanten mittleren Anstieg des C-reaktiven Proteins nach einer Langzeitbehandlung mit Teduglutid zwischen Ausgangswert und dem Wert bis zu 30 Monaten.

Kinder und Jugendliche

In zwei abgeschlossenen klinischen Studien wurden 87 pädiatrische Patienten (im Alter von 1 bis 17 Jahren) über eine Dauer von bis zu 6 Monaten mit Teduglutid behandelt. In keiner dieser Studien kam es aufgrund unerwünschter Ereignisse zu einem Studienabbruch seitens der Teilnehmer. Das Sicherheitsprofil von Teduglutid (einschließlich Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen und Immunogenität) bei Kindern und Jugendlichen (Altersgruppe 1 – 17 Jahre) war insgesamt ähnlich wie das von Erwachsenen.

In drei abgeschlossenen klinischen Studien an pädiatrischen Patienten (im Alter von

4 bis < 12 Monaten, korrigiertes Gestationsalter) stimmte das in diesen Studien berichtete Sicherheitsprofil mit dem Sicherheitsprofil überein, das in vorhergehenden Studien an pädiatrischen Patienten festgestellt wurde. Neue Sicherheitsbedenken wurden nicht identifiziert.

Für Kinder und Jugendliche liegen begrenzte Langzeitsicherheitsdaten vor. Für Kinder unter einem Alter von 4 Monaten liegen keine Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die maximale Teduglutid-Dosis, die während der klinischen Entwicklung getestet wurde, betrug 86 mg/Tag über einen Zeitraum von 8 Tagen. Es wurden keine unerwarteten systemischen Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient einer sorgfältigen Überwachung durch das medizinische Fachpersonal unterstellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX08.

Wirkmechanismus

Das natürlich vorkommende humane Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2) ist ein Peptid, das von den intestinalen L-Zellen sezerniert wird. Es ist dafür bekannt, den intestinalen und den portalen Blutfluss zu erhöhen, die Sekretion der Magensäure zu hemmen und die Darmmotilität zu senken. Teduglutid ist ein Analogon des GLP-2. In einigen präklinischen Studien zeigte sich, dass Teduglutid die Unversehrtheit der Schleimhaut erhält, indem es die Wiederherstellung und das normale Darmwachstum fördert. Dem liegt eine Zunahme der Darmzottenhöhe und der Darmkryptentiefe zugrunde.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ähnlich dem GLP-2 ist Teduglutid ein Peptid mit einer Länge von 33 Aminosäuren, bei dem das Alanin an der 2. Position des N-Terminus durch ein Glycin ersetzt wurde. Im Vergleich zu dem natürlich vorkommenden GLP-2 resultiert der Austausch dieser einzelnen Aminosäure in einer *In-vivo*-Resistenz gegen den Abbau durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV) und somit in einer verlängerten Halbwertszeit von Teduglutid. Teduglutid erhöht die Darmzotten-

höhe und die Darmkryptentiefe des Darmepithels.

Basierend auf den Ergebnissen der präklinischen Studien (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3), und dem angenommenen Wirkungsmechanismus mit trophischen Effekten auf die Darmschleimhaut scheint es ein Risiko für die Förderung von Neoplasien im Dünndarm und/oder Kolon zu geben. Die durchgeführten klinischen Studien konnten dieses Risiko weder ausschließen noch bestätigen. Einige Fälle von gutartigen kolorektalen Polypen traten während der Studien auf, jedoch war die Häufigkeit verglichen mit den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, nicht erhöht. Zusätzlich zum Bedarf einer Koloskopie inklusive einer Entfernung von Polypen zum Beginn der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4) sollte für jeden Patienten die Notwendigkeit für engmaschigere Kontrollen abgeschätzt werden, basierend auf den Merkmalen der Patienten (z. B. Alter und Grunderkrankung, vorheriges Auftreten von Polypen etc.).

Klinische Wirksamkeit

Kinder und Jugendliche

Pädiatrische Patienten im Alter von 4 Monaten bis unter 12 Monaten

Die vorgelegten Wirksamkeitsdaten stammen aus 1 kontrollierten und 1 unkontrollierten Kernstudie mit einer Dauer von 28 Wochen sowie aus zwei Verlängerungsstudien mit bis zu 9 Zyklen (24 Wochen pro Zyklus) einer Behandlung mit Teduglutid. In die Studien wurden Säuglinge im Alter von 4 Monaten bis < 12 Monaten, korrigiertes Gestationsalter, eingeschlossen: 10 Säuglinge (2 Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten, 8 Säuglinge im Alter von 6 bis < 12 Monaten) in die kontrollierte Studie (5 in den Teduglutid-Behandlungsarm, TED-Arm, und 5 in den Standardbehandlungsarm, SOC-Arm) und 2 Säuglinge in die nicht kontrollierte Studie (beide wurden behandelt). In der kontrollierten Kernstudie schlossen 6 der 10 Säuglinge die Studie ab und nahmen an der Verlängerungsstudie teil (5 wurden behandelt, 1 nicht). In der unkontrollierten Kernstudie schlossen 2 Säuglinge die Studie ab und nahmen an der zweiten Verlängerungsstudie teil (beide wurden behandelt). Die Säuglinge in diesen Studien erhielten Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag. Trotz der begrenzten Stichprobengröße in den Kern- und Verlängerungsstudien wurde eine klinisch bedeutsame numerische Verringerung des Bedarfs an parenteraler Unterstützung (PU) beobachtet.

Die kontrollierte Kernstudie

Vollständige Entwöhnung

Kein Teilnehmer erreichte entweder während der Kern- oder der Verlängerungsstudien eine enterale Autonomie, d.h. eine vollständige Entwöhnung von der PU.

Reduktion des parenteralen Ernährungsvolumens

Auf der Grundlage der Patiententagebuchdaten erreichten in der kontrollierten Kernstudie 3 Teilnehmer (60,0 %) im TED-Arm und 1 Teilnehmer (20,0 %) im SOC-Arm eine Verringerung des PU-Volumens um mindestens 20 % bei Behandlungsende verglichen mit dem Ausgangswert (bei 2 Teilnehmern

im SOC-Arm fehlten Daten). Im TED-Arm betrug die mittlere Veränderung des PU-Volumens bei Behandlungsende verglichen mit dem Ausgangswert $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/Tag ($-24,8\%$). Im SOC-Arm lag die mittlere Veränderung des PU-Volumens bei Behandlungsende verglichen mit dem Ausgangswert bei $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/Tag ($-16,8\%$).

Reduktion der parenteralen Kalorienaufnahme

Auf der Grundlage der Patiententagebuchdaten betrug die mittlere prozentuale Veränderung der Kalorienaufnahme durch die PU in der kontrollierten Kernstudie bei Behandlungsende verglichen mit dem Ausgangswert $-27,0 \pm 29,47\%$ bei Teilnehmern im TED-Arm und $-13,7 \pm 21,87\%$ bei Teilnehmern im SOC-Arm.

Reduktion der Infusionsdauer

In der kontrollierten Kernstudie betrug die Veränderung der täglichen PU-Infusionsdauer im TED-Arm gemäß Tagebuch bei Behandlungsende verglichen mit dem Ausgangswert $-3,1 \pm 3,31$ Stunden/Tag ($-28,9\%$) und $-1,9 \pm 2,01$ Tage/Woche ($-28,5\%$). Im SOC-Arm betrug die Veränderung der PU-Infusionsdauer gemäß Tagebuch bei Behandlungsende verglichen mit dem Ausgangswert $-0,3 \pm 0,63$ Stunden/Tag ($-1,9\%$). Eine Veränderung der PU-Infusionsdauer in Tagen pro Woche wurde nicht festgestellt.

Die unkontrollierte Kernstudie

Vollständige Entwöhnung

Eine vollständige Entwöhnung wurde bei keinem teilnehmenden Säugling erreicht.

Reduktion des parenteralen Ernährungsvolumens

Von den 2 Säuglingen, die in die Studie aufgenommen wurden und diese abschlossen, wurde bei einem Säugling während der Behandlung mit Teduglutid eine Verringerung des PU-Volumens um $\geq 20\%$ festgestellt. Die mittlere Veränderung des PU-Volumens am Ende der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert betrug $-26,2 \pm 13,61$ ml/kg/Tag ($-26,7\%$).

Reduktion der parenteralen Kalorienaufnahme

Bei Säuglingen betrug die mittlere Veränderung der Kalorienaufnahme durch die PU bei Behandlungsende verglichen mit dem Ausgangswert $-13,8 \pm 3,17$ kcal/kg/Tag ($-25,7\%$).

Reduktion der Infusionsdauer

Bei den beiden Säuglingen wurde keine Veränderung der Stunden der täglichen Inanspruchnahme der PU festgestellt.

Pädiatrische Patienten im Alter zwischen 1 und 17 Jahren

Die vorgelegten Daten zur Wirksamkeit stammen aus 2 bis zu 24 Wochen andauernden kontrollierten Studien an pädiatrischen Patienten. Diese Studien schlossen 101 Patienten der folgenden Altersgruppen mit ein: 5 Patienten mit 1–2 Jahren, 56 Patienten mit 2–< 6 Jahren, 32 Patienten mit 6–< 12 Jahren, 7 Patienten mit 12–< 17 Jahren und 1 Patient mit 17–< 18 Jahren. Trotz der limitierten Patientenzahl, die keinen aussagekräftigen statistischen Vergleich zuließ, wurde über alle Altersgruppen hinweg eine klinisch

aussagekräftige Reduktion des Bedarfs an parenteraler Unterstützung beobachtet.

Teduglutid wurde in einer 12-wöchigen offenen klinischen Studie an 42 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 14 Jahren mit Kurzdarmsyndrom untersucht, die von einer parenteralen Ernährung abhängig waren. Die Ziele der Studie waren die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Teduglutid im Vergleich zur Standardbehandlung. Drei Dosen Teduglutid, 0,0125 mg/kg/Tag ($n = 8$), 0,025 mg/kg/Tag ($n = 14$) und 0,05 mg/kg/Tag ($n = 15$) wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen bewertet. Fünf (5) Studienteilnehmer wurden in eine Kohorte mit Standardbehandlung aufgenommen.

Vollständige Entwöhnung

Drei Patienten (3/15, 20%), die mit der empfohlenen Dosis Teduglutid behandelt wurden, waren in Woche 12 von der parenteralen Ernährung entwöhnt. Nach einer 4-wöchigen Auswaschphase wurde die parenterale Ernährung bei zwei dieser Patienten wieder aufgenommen.

Reduktion des parenteralen Ernährungsvolumens

Die mittlere Veränderung des parenteralen Ernährungsvolumens von Studienbeginn bis Woche 12 auf der Grundlage der Verschreibungsdaten des Arztes betrug bei den Patienten im ITT-Kollektiv $-2,57 (\pm 3,56)$ l/Woche, was einer mittleren Abnahme um $-39,11\% (\pm 40,79)$ entsprach, im Vergleich zu $0,43 (\pm 0,75)$ l/Woche, was einer Zunahme um $7,38\% (\pm 12,76)$ in der Kohorte mit Standardbehandlung entsprach. In Woche 16 (4 Wochen nach Behandlungsende) war noch immer eine Abnahme des parenteralen Ernährungsvolumens festzustellen, die jedoch geringer war als in Woche 12, als die Patienten noch Teduglutid erhielten (mittlere Abnahme um $-31,80\% (\pm 39,26)$ verglichen mit einer Zunahme um $3,92\% (\pm 16,62)$ in der Gruppe mit Standardbehandlung).

Reduktion der parenteralen Kalorienaufnahme

In Woche 12 ergab sich eine mittlere Veränderung der Kalorienaufnahme durch die parenterale Ernährung gegenüber dem Studienbeginn von $-35,11\% (\pm 53,04)$ im ITT-Kollektiv auf der Grundlage der Verschreibungsdaten des Arztes. Die entsprechende Veränderung bei der Kohorte mit Standardbehandlung betrug $4,31\% (\pm 5,36)$. In Woche 16 nahm die Kalorienaufnahme durch die parenterale Ernährung weiter ab und es ergab sich eine mittlere Veränderung gegenüber dem Studienbeginn von $-39,15\% (\pm 39,08)$ im Vergleich zu $0,87\% (\pm 9,25)$ für die Kohorte mit Standardbehandlung.

Zunahme des enteralen Ernährungsvolumens und der enteralen Kalorienzufuhr

Auf der Grundlage der Verschreibungsdaten betrug die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Studienbeginn in Woche 12 für das enterale Volumen im ITT-Kollektiv $25,82\% (\pm 41,59)$ verglichen mit $53,65\% (\pm 57,01)$ in der Kohorte mit Standardbehandlung. Die entsprechende Zunahme der enteralen Kalorienzufuhr betrug $58,80\% (\pm 64,20)$, verglichen mit $57,02\%$

($\pm 55,25$) in der Kohorte mit Standardbehandlung.

Reduktion der Infusionsdauer

Die mittlere Abnahme gegenüber dem Studienbeginn in Woche 12 in Bezug auf die Zahl der Tage pro Woche mit parenteraler Ernährung auf der Grundlage der Verschreibungsdaten des Arztes betrug im ITT-Kollektiv $-1,36 (\pm 2,37)$ Tage pro Woche, was einer prozentualen Abnahme von $-24,49\% (\pm 42,46)$ entsprach. Bei der Kohorte mit Standardbehandlung zeigte sich keine Abnahme gegenüber dem Studienbeginn. Vier Teilnehmer (26,7%), die die empfohlene Teduglutid-Dosis erhielten, erzielten eine mindestens dreitägige Reduktion ihres parenteralen Ernährungsbedarfs.

In Woche 12 zeigten die Patienten anhand der Patiententagebuchdaten eine mittlere prozentuale Abnahme der Stunden pro Tag von $35,55\% (\pm 35,23)$ im Vergleich zum Studienbeginn, was einer Abnahme der Stunden/Tag mit Inanspruchnahme einer parenteralen Ernährung von $-4,18 (\pm 4,08)$ entsprach, während die Teilnehmer in der Kohorte mit Standardbehandlung eine minimale Veränderung dieses Parameters zum gleichen Zeitpunkt zeigten.

Eine zusätzliche 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde Multizenterstudie wurde an 59 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr bis einschließlich 17 Jahren durchgeführt, die von einer parenteralen Unterstützung abhängig waren. Das Ziel war die Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit, Pharmakokinetik und der Wirksamkeit von Teduglutid. Es wurden zwei Dosen Teduglutid untersucht: 0,025 mg/kg/Tag ($n = 24$) und 0,05 mg/kg/Tag ($n = 26$); 9 Teilnehmer wurden in einen Behandlungsarm mit Standardbehandlung aufgenommen. Die Randomisierung war in den Dosisgruppen nach Alter stratifiziert. Die unten aufgeführten Ergebnisse entsprechend denen des ITT-Kollektivs bei der empfohlenen Dosis von 0,05 mg/kg/Tag.

Vollständige Entwöhnung

Drei (3) pädiatrische Patienten in der 0,05 mg/kg-Gruppe erreichten den zusätzlichen Endpunkt der enteralen Autonomie bis Woche 24.

Reduktion des parenteralen Ernährungsvolumens

Auf der Grundlage der Patiententagebuchdaten erreichten 18 (69,2%) der Teilnehmer in der Gruppe mit 0,05 mg/kg/Tag den primären Endpunkt einer Reduktion des parenteralen/intravenösen (PN/IV) Volumens um $\geq 20\%$ am Ende der Behandlung verglichen mit dem Ausgangswert; im Behandlungsarm mit Standardbehandlung erzielte 1 Teilnehmer (11,1%) diesen Endpunkt.

Die mittlere Veränderung des parenteralen Ernährungsvolumens gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 betrug gemäß den Patiententagebuchdaten $-23,30 (\pm 17,50)$ ml/kg/Tag, entsprechend $-41,57\% (\pm 28,90)$; die mittlere Veränderung im Behandlungsarm mit Standardbehandlung betrug $-6,03 (\pm 4,5)$ ml/kg/Tag (entsprechend $-10,21\% (\pm 13,59)$).

Abnahme der Infusionsdauer

In Woche 24 kam es zu einer Abnahme der Infusionsdauer um $-3,03 (\pm 3,84)$ Stunden/Tag im Behandlungsarm mit 0,05 mg/kg/Tag, entsprechend einer prozentualen Veränderung von $-26,09\% (\pm 36,14)$. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Kohorte mit Standardbehandlung betrug $-0,21 (\pm 0,69)$ Stunden/Tag ($-1,75\% [\pm 5,89]$).

Die mittlere Abnahme der Anzahl von Tagen/Woche mit parenteraler Ernährung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 betrug gemäß den Patiententagebuchdaten $-1,34 (\pm 2,24)$ Tage/Woche, entsprechend einer prozentualen Abnahme um $-21,33\% (\pm 34,09)$. In der Behandlungsgruppe mit der Standardbehandlung ergab sich keine Reduktion der Tage mit parenteraler Ernährung/intravenöser Infusion pro Woche.

Erwachsene

Teduglutid wurde in klinischen Studien an 17 Patienten mit KDS untersucht, die fünf Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Dabei wurden bei den Patienten folgende Dosierungen angewendet: 0,03, 0,10 oder 0,15 mg/kg Teduglutid einmal täglich oder 0,05 bzw. 0,075 mg/kg zweimal täglich in einer 21-tägigen multizentrischen, offenen Dosisfindungsstudie. Die Behandlung resultierte in einer erhöhten gastrointestinalen Flüssigkeitsresorption von etwa 750–1.000 ml/Tag mit einer verbesserten Resorption von Makronährstoffen und Elektrolyten, einer verringerten stomalen oder fäkalen Flüssigkeits- und Makronährstoffausscheidung und einer erhöhten strukturellen und funktionellen Anpassung der Darmmukosa. Strukturelle Anpassungen waren von vorübergehender Natur und führten zu einer Rückbildung auf den vorherigen Zustand innerhalb von drei Wochen nach Abbruch der Therapie.

In der pivotalen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie der Phase 3 an Patienten mit KDS, die parenteral ernährt werden mussten, wurden je 43 Patienten randomisiert entweder der Gruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid oder der Placebo-Gruppe zugewiesen und bis zu 24 Wochen behandelt.

Der Anteil der mit Teduglutid behandelten Patienten, die eine 20–100%ige Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung in der 20. und 24. Woche erreichten, unterschied sich statistisch signifikant von dem der Placebo-Gruppe (27 von 43 Patienten (62,8%) versus 13 von 43 Patienten (30,2%, $p = 0,002$). Die Behandlung mit Teduglutid resultierte innerhalb von 24 Wochen in einer Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung um 4,4 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 12,9 l in der Vorbehandlungsphase) versus 2,3 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 13,2 l in der Vorbehandlungsphase) innerhalb der Placebo-Gruppe. 21 der mit Teduglutid behandelten Patienten (48,8%) erreichten gegenüber 9 mit Placebo behandelten Patienten (20,9%) eine um mindestens einen Tag verkürzte parenterale Ernährung ($p = 0,008$).

97% der mit Teduglutid behandelten Patienten (37 von 39 Patienten), die die Placebo-kontrollierte Studie abgeschlossen haben, wurden für eine Langzeit-Verlängerungsstudie ausgewählt, bei der alle Patienten 0,05 mg/kg Revestive täglich für weitere 2 Jahre erhielten. Insgesamt nahmen 88 Patienten an dieser Verlängerungsstudie teil. Davon waren 39 mit Placebo behandelt worden und 12 waren Patienten, die bereits in die vorherige Studie aufgenommen, aber nicht randomisiert worden waren. 65 von 88 Patienten schlossen die Verlängerungsstudie ab. In allen Gruppen, die Teduglutid erhielten, konnte auch weiterhin ein Anstieg des Behandlungsansprechens von bis zu 2,5 Jahren hinsichtlich der Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung, zusätzlicher Tage pro Woche ohne parenterale Ernährung sowie des Absetzens der parenteralen Ernährung nachgewiesen werden.

Dreißig (30) der 43 mit Teduglutid behandelten Patienten aus der pivotalen Studie, die an der Verlängerungsstudie teilnahmen, wurden insgesamt 30 Monate lang behandelt. Hiervon erreichten 28 Patienten (93%) eine Reduktion der parenteralen Ernährung von 20% oder mehr. Von den Patienten, die in der pivotalen Studie auf die Behandlung angesprochen und die Verlängerungsstudie abgeschlossen hatten, sprachen 21 von 22 (96%) nach einer zusätzlichen kontinuierlichen Behandlung von 2 Jahren weiterhin auf die Therapie mit Teduglutid an.

Die mittlere Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung ($n = 30$) lag bei 7,55 l/Woche (eine 65,6%ige Reduktion vom Ausgangswert). Bei 10 Patienten wurde die parenterale Ernährung während der 30-monatigen Behandlung mit Teduglutid abgesetzt. Die Patienten erhielten weiterhin Teduglutid, auch wenn sie keine parenterale Ernährung mehr benötigten. Bei diesen 10 Patienten hatte für 1,2 bis 15,5 Jahre die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung bestanden, und sie hatten vor der Behandlung mit Teduglutid zwischen 3,5 und 13,4 l/Woche parenterale Nahrungszufuhr benötigt. Am Ende der Studie erreichten 21 (70%), 18 (60%) und 18 (60%) von den 30 Patienten, die die Studie abschlossen, eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 1, 2 bzw. 3 Tagen pro Woche.

Von den 39 Patienten der Placebo-Gruppe schlossen 29 die 24-monatige Behandlung mit Teduglutid ab. Die mittlere Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung lag bei 3,11 l/Woche (eine zusätzliche Reduktion von 28,3%). 16 (55,2%) der 29 Patienten, die die Behandlung abschlossen, erreichten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 20% oder mehr. Am Ende der Studie erreichten 14 (48,3%), 7 (24,1%) und 5 (17,2%) Patienten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 1, 2 bzw. 3 Tagen pro Woche. Bei 2 Patienten wurde die parenterale Ernährung während der Behandlung mit Teduglutid vollständig abgesetzt.

Von den 12 Patienten, die nicht in die pivotalen Studie randomisiert wurden, schlossen 6 Patienten die 24-monatige Behandlung

mit Teduglutid ab. Die mittlere Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung lag bei 4,0 l/Woche (39,4% Reduktion vom Ausgangswert – der Beginn der Verlängerungsstudie), und 4 von den 6 Patienten (66,7%), welche die Studie abschlossen, erreichten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 20% oder mehr. Am Ende der Studie erreichten 3 (50%), 2 (33%) und 2 (33%) Patienten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 1, 2 bzw. 3 Tagen pro Woche. Bei einem Patienten wurde die parenterale Ernährung während der Behandlung mit Teduglutid vollständig abgesetzt.

In einer anderen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie der Phase 3 an Patienten mit KDS, die parenterale Ernährung benötigten, wurden 0,05 mg/kg/Tag ($n = 35$) oder 0,10 mg/kg/Tag ($n = 32$) Teduglutid oder Placebo ($n = 16$) bis zu 24 Wochen lang der jeweiligen Patientengruppe verabreicht.

Die erste Analyse der Studienergebnisse bezogen auf die Wirksamkeit zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit 0,10 mg/kg/Tag Teduglutid und der Placebo-Gruppe, wohingegen der Anteil der Patienten, die die empfohlene Teduglutid-Dosis von 0,05 mg/kg/Tag erhielten und eine 20%ige Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung in Woche 20 und 24 erreichten, statistisch signifikant gegenüber Placebo (46% versus 6,3%, $p < 0,01$) erhöht war. Die Behandlung mit Teduglutid resultierte innerhalb von 24 Wochen in einer Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung um 2,5 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 9,6 l in der Vorbehandlungsphase) versus 0,9 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 10,7 l in der Vorbehandlungsphase) innerhalb der Placebo-Gruppe.

Die Behandlung mit Teduglutid bewirkte durch eine signifikante Zunahme der Darmzottenhöhe im Dünndarm die Ausdehnung des absorbierenden Darmepithels.

65 Patienten wurden in eine Follow-up-KDS-Studie für eine Behandlungsdauer von bis zu weiteren 28 Wochen eingeschlossen. Die mit Teduglutid behandelten Patienten behielten ihre vorherige Dosiszuordnung während der Verlängerungsphase bei, im Gegensatz zu den Placebo-behandelten Patienten, die in der Folge randomisiert mit 0,05 oder 0,10 mg/kg/Tag Teduglutid behandelt wurden.

Innerhalb der Patientengruppe, die in der 20. und 24. Woche der ersten Studie eine Reduktion der parenteralen Ernährung um mindestens 20% erreichten, behielten 75% der Patienten diese Reaktion auf Teduglutid nach bis zu 1 Jahr kontinuierlicher Behandlung bei.

Die durchschnittliche Reduktion des wöchentlichen Bedarfs an parenteraler Ernährung betrug 4,9 l/Woche nach einem Jahr Dauerbehandlung mit Teduglutid (52% Reduktion im Vergleich zur Ausgangsmenge).

Zwei Patienten, die mit der empfohlenen Teduglutid-Dosis behandelt wurden, konnten nach 24 Wochen die parenterale Er-

nahrung absetzen. Bei einem weiteren Patienten aus der Follow-up-Studie konnte die parenterale Ernährung vollständig abgesetzt werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Revestive eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit KDS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Teduglutid wird nach subkutaner Injektion rasch von der Injektionsstelle absorbiert und erreicht seine maximalen Plasma-Konzentrationen bei jeder Dosierung etwa 3–5 Stunden nach der Injektion. Die absolute Bioverfügbarkeit des subkutan applizierten Teduglutids ist hoch (88 %). Eine Kumulation von Teduglutid wurde nach wiederholter subkutaner Verabreichung nicht beobachtet.

Verteilung

Nach einer subkutanen Injektion zeigt Teduglutid ein scheinbares Verteilungsvolumen von 26 l in Patienten mit KDS.

Biotransformation

Der Teduglutid-Metabolismus ist nicht vollständig bekannt. Da es sich bei Teduglutid um ein Peptid handelt, unterliegt es wahrscheinlich den elementaren Mechanismen des Peptid-Metabolismus.

Elimination

Teduglutid weist eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 2 Stunden auf. Nach einer intravenösen Verabreichung betrug die Plasma-Clearance von Teduglutid etwa 127 ml/Stunde/kg, die der glomerulären Filtrationsrate (GFR) entspricht. Renale Clearance wurde in einer Studie zur Pharmakokinetik in Patienten mit Nierenfunktionsstörung bestätigt. Eine Akkumulation von Teduglutid wurde nach wiederholten subkutanen Verabreichungen nicht beobachtet.

Dosis-Linearität

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption von Teduglutid sind proportional zur subkutanen Einzel- bzw. Mehrfachdosis von bis zu 20 mg.

Pharmakokinetik in Subpopulationen

Kinder und Jugendliche

Durch eine populationspharmakokinetische Modellierung und auf Grundlage von PK-Proben, die nach einer täglichen subkutanen Dosis von 0,05 mg/kg gesammelt wurden, wurde gezeigt, dass die C_{max} von Teduglutid in allen Altersgruppen (4 Monate korrigiertes Gestationsalter bis 17 Jahre) ähnlich ist. Die C_{max} von Teduglutid bestimmt seine Wirksamkeit. Jedoch wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 Monaten bis 17 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen eine niedrigere Exposition (AUC) und eine kürzere Halbwertszeit beobachtet. Das anhand der Clearance und des Verteilungsvolumens bewertete pharmakokinetische Profil von Teduglutid unterschied sich bei Kindern und Jugendlichen dieser Altersgruppe nach Korrektur um die Unterschiede im Körpergewicht von dem

Profil, das bei Erwachsenen beobachtet wurde. Insbesondere die Clearance nimmt im Zeitraum von 4 Monaten bis ins Erwachsenenalter mit zunehmendem Alter ab. Für Kinder und Jugendliche mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Geschlechtsspezifitäten

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den klinischen Studien beobachtet.

Ältere Patienten

In einer Phase-1-Studie wurden keine Unterschiede in der Teduglutid-Pharmakokinetik zwischen gesunden Patienten unter 65 Jahren und über 65 Jahren beobachtet. Die Erfahrungen mit Patienten im Alter von über 75 Jahren sind begrenzt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In einer Phase-1-Studie wurde der Einfluss einer Lebererkrankung auf die Teduglutid-Pharmakokinetik nach einer subkutanen Injektion von 20 mg Teduglutid untersucht. Die maximale Teduglutid-Exposition und das Ausmaß der Exposition nach subkutanen 20-mg-Einzeldosen waren bei Patienten mit mäßiger Lebererkrankung relativ gesehen geringer (10–15 %) als im Vergleich zu gesunden Personen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer Phase-1-Studie wurden die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Teduglutid-Pharmakokinetik nach einer subkutanen Injektion von 10 mg Teduglutid untersucht. Mit der fortschreitenden Nierenfunktionsstörung bis zu und einschließlich terminaler Niereninsuffizienz wurden erhöhte primäre pharmakokinetische Parameter von Teduglutid um den Faktor 2,6 (AUC_{inf}) und 2,1 (C_{max}) im Vergleich zu gesunden Personen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Hyperplasien der Gallenblase, der hepatischen Gallengänge und des Pankreasgangs wurden in subchronischen und chronischen Toxikologie-Studien beobachtet. Diese Effekte waren möglicherweise auf die erwarteten und beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen von Teduglutid zurückzuführen. Sie waren jedoch innerhalb eines 8- bis 13-wöchigen Erholungszeitraums nach chronischer Gabe in unterschiedlichem Ausmaß reversibel.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In präklinischen Studien wurden schwere granulomatöse Entzündungen an der Injektionsstelle beobachtet.

Kanzerogenität/Mutagenität

Teduglutid erzielte in den Standard-Untersuchungen in Genotoxizitäts-Tests negative Resultate.

In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden unter den behandlungsabhängigen gutartigen Neoplasmen Tumoren des Gallengangepithels in männlichen Tieren beobachtet, die Teduglutid-Plasmawerte aufwiesen, die ca. 32- bis 155-mal höher lagen als bei Patienten, denen die empfohlene tägliche

Dosis verabreicht wurde (mit einer Häufigkeit von 1 von 44 bzw. 4 von 48). Adenome der Mukosa des Jejunums wurden in 1 von 50 bzw. 5 von 50 männlichen Tieren beobachtet, welche Teduglutid-Plasmawerte aufwiesen, die ca. 10- bis 155-mal höher lagen als bei Patienten, welchen die empfohlene tägliche Dosis verabreicht wurde. Zusätzlich wurde ein Adenokarzinom des Jejunums in einer männlichen Ratte beobachtet, welcher die niedrigste getestete Dosis verabreicht wurde (Plasmaexpositionsunterschied Tier: Mensch etwa 10-fach).

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden an Ratten und Kaninchen mit subkutaner Injektion von 0, 2, 10 oder 50 mg/kg/Tag Teduglutid durchgeführt. Teduglutid wurde nicht mit Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung, auf *In-utero*- oder Entwicklungsparameter in Zusammenhang gebracht, die in Studien zur Untersuchung der Fertilität, der embryo-fetalen Entwicklung und der prä- und postnatalen Entwicklung gemessen wurden. Pharmakokinetische Daten zeigten, dass die Teduglutid-Exposition bei fetalen Kaninchen und säugenden Rattenjungern sehr gering war.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

L-Histidin

Mannitol

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

4 Jahre.

Rekonstituiertes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität ist für 3 Stunden bei 25 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution schließt eine mikrobielle Kontamination aus.

Sofern die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen bis zum Gebrauch verantwortlich. Die Aufbewahrungsdauer beträgt in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C, es sei denn, die Rekonstitution wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver

3 ml-Durchstechflasche (Glas) mit einem Gummistopfen (Brombutyl) und 5 mg Teduglutid.

Lösungsmittel

Fertigspritze (Glas) mit Spritzenkolben (Brombutyl) und 0,5 ml Lösungsmittel.

Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze oder 28 Durchstechflaschen mit Pulver und 28 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Anzahl der nötigen Durchstechflaschen für die Anwendung einer Dosis muss auf der Grundlage des Gewichts des jeweiligen Patienten und der empfohlenen Dosis von 0,05 mg/kg/Tag bestimmt werden. Bei jedem Besuchstermin sollte der Patient gewogen werden. Es sollte die bis zum nächsten Besuchstermin anzuwendende Dosis bestimmt werden, und der Arzt sollte diese dem Patienten mitteilen.

Tabellen mit den entsprechenden Injektionsvolumina auf der Grundlage der empfohlenen Dosis pro Körpergewicht für Erwachsene, Kinder und Jugendliche sind in Abschnitt 4.2 zu finden.

Die Fertigspritze muss mit einer Rekonstitutionsnadel verbunden werden.

Danach muss das Pulver in der Durchstechflasche aufgelöst werden, indem das gesamte Lösungsmittel aus der Fertigspritze zugegeben wird.

Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden, sondern kann zwischen den Handflächen gerollt oder einmal vorsichtig umgedreht werden. Sobald sich eine klare, farblose Lösung in der Durchstechflasche gebildet hat, ist die Lösung in eine 1-ml-Injektionsspritze (oder eine 0,5-ml- oder kleinere Injektionsspritze für die pädiatrische Anwendung) mit einer Skalierung von 0,02 ml oder kleiner aufzuziehen (diese ist nicht in der Packung enthalten).

Werden zwei Durchstechflaschen benötigt, ist der Vorgang für die zweite Durchstechflasche zu wiederholen und die zusätzliche Injektionslösung in dieselbe Injektionsspritze aufzuziehen, die mit der gebrauchsfertigen Lösung aus der ersten Durchstechflasche gefüllt ist. Das überschüssige Volumen, welches die verschriebene Dosis in ml übersteigt, ist aus der Spritze herauszudrücken und zu verwerfen.

Die Injektionslösung ist subkutan mit einer dünnen Nadel zur subkutanen Injektion in eine gereinigte Stelle in das Abdomen oder – falls das nicht möglich ist – in den Oberschenkel zu injizieren (siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung).

Detaillierte Anwendungshinweise zur Herstellung und Injektion von Revestive finden sich in der Packungsbeilage.

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb ist oder Schwebstoffe enthält.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Alle Nadeln und Spritzen müssen in einem durchstichsicheren Behältnis entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. August 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt