

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эмисифера, 5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тедуглутид.

Каждый флакон с лиофилизатом содержит 5 мг тедуглутида.

Восстановленный раствор препарата содержит 10 мг/мл тедуглутида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Порошок или сухая пористая масса в виде таблетки от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Эмисифера показан к применению у пациентов в возрасте от 1 года и старше с синдромом короткой кишки (СКК). Пациенты должны быть в стабильном состоянии после периода адаптации кишечника после перенесенной операции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение необходимо начинать под контролем врача, который имеет опыт лечения пациентов с СКК.

Терапию не следует начинать до тех пор, пока пациент не достигнет стабильного состояния после периода адаптации кишечника. До начала терапии следует провести оптимизацию и стабилизацию внутривенно вводимой жидкости и парентерального питания.

По результатам оценки клинического состояния пациента врач должен определить

индивидуальные задачи терапии и предпочтения пациента. Терапию следует прекратить, если не достигнуто общее улучшение состояния пациента. Эффективность и безопасность терапии у всех пациентов следует непрерывно контролировать в соответствии с клиническими рекомендациями.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Эмисифера составляет 0,05 мг/кг массы тела 1 раз в сутки ежедневно. Ниже в Таблице 1 указан объем вводимого раствора препарата с учетом массы тела пациента. В связи с гетерогенностью популяции пациентов с СКК, некоторым пациентам может потребоваться тщательно контролируемое снижение суточной дозы препарата для улучшения переносимости лечения. В случае пропуска дозы препарата необходимо ввести ее как можно раньше в этот же день.

Эффективность терапии следует оценивать через 6 месяцев лечения. Ограниченные данные клинических исследований (КИ) показали, что некоторые пациенты могут отреагировать на терапию спустя более длительный период времени (т.е. те, у кого еще сохраняется толстая кишка или дистальный/терминальный отдел подвздошной кишки); если через 12 месяцев терапии не достигнуто общее улучшение, то необходимо повторно оценить потребность в продолжении лечения.

Продолжение терапии рекомендуется и для пациентов, которые отказались от парентерального питания.

Таблица 1

Масса тела	Дозировка 5 мг Вводимый объем раствора препарата
38–41 кг	0,20 мл
42–45 кг	0,22 мл
46–49 кг	0,24 мл
50–53 кг	0,26 мл
54–57 кг	0,28 мл
58–61 кг	0,30 мл
62–65 кг	0,32 мл
66–69 кг	0,34 мл
70–73 кг	0,36 мл
74–77 кг	0,38 мл
78–81 кг	0,40 мл
82–85 кг	0,42 мл
86–89 кг	0,44 мл
90–93 кг	0,46 мл

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата у пациентов старше 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется у взрослых пациентов или детей с нарушением функции почек легкой степени тяжести. Суточная доза препарата должна быть снижена на 50% у взрослых пациентов или детей с нарушением функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени (с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется у взрослых пациентов или детей с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести, учитывая результаты КИ тедуглутида у пациентов с печеночной недостаточностью класса В по классификации Чайлд-Пью. КИ у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не проводилось (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Дети и подростки от 1 года до 17 лет

Терапию должен начинать врач, имеющий опыт лечения СКК у детей.

Рекомендуемая доза препарата Эмисифера у детей и подростков (в возрасте от 1 года до 17 лет) такая же, как у взрослых пациентов (0,05 мг/кг массы тела 1 раз в сутки ежедневно).

Ниже в Таблице 2 указан рекомендуемый объем препарата с учетом массы тела ребенка.

В случае пропуска дозы препарата необходимо ввести ее как можно раньше в этот же день.

Рекомендуемый период, после которого следует оценить эффективность терапии, – 6 месяцев непрерывной терапии. У детей младше 2 лет эффективность терапии рекомендуется оценивать через 12 недель терапии. Отсутствуют данные о применении препарата дольше 6 месяцев у детей.

Таблица 2

Масса тела	Дозировка 5 мг Вводимый объем раствора препарата
10–11 кг	0,05 мл
12–13 кг	0,06 мл
14–17 кг	0,08 мл
18–21 кг	0,10 мл
22–25 кг	0,12 мл
26–29 кг	0,14 мл
30–33 кг	0,16 мл
34–37 кг	0,18 мл
38–41 кг	0,20 мл
42–45 кг	0,22 мл

46–49 кг	0,24 мл
≥50 кг	См. Таблицу 1 подраздел «Взрослые»

Объем шприца для инъекций для применения у детей должен быть 0,5 мл или меньше, с ценой деления 0,01 мл.

Дети младше 1 года

Имеющиеся на сегодняшний день данные по безопасности и эффективности применения препарата Эмисифера у детей младше 1 года приведены в разделах 4.8., 5.1., 5.2., однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования в данной возрастной группе.

Способ применения

Препарат Эмисифера предназначен только для подкожного введения.

Раствор препарата следует вводить подкожно 1 раз в сутки, ежедневно, чередуя участки инъекции в четырех квадрантах брюшной стенки. Если введение препарата в живот осложняется болевыми ощущениями, формированием рубцов или уплотнением ткани, то для инъекции можно использовать область бедра. Не следует вводить препарат Эмисифера внутривенно или внутримышечно.

Инструкции по обращению с лекарственным препаратом перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тедуглутиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- диагностированное или подозреваемое злокачественное новообразование;
- пациенты с наличием в анамнезе (в течение последних 5 лет) злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, в том числе гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при назначении тедуглутида: пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например сердечно-сосудистой недостаточностью или артериальной гипертензией (см. раздел 4.4., подраздел «Особые указания»); пациентам, принимающим одновременно препараты, требующие титрации дозы или имеющие узкий терапевтический индекс (см. раздел 4.4., 4.5.); пациентам с тяжелыми, клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (например, заболеваниями сердца и сосудов, легких, почек, печени, центральной нервной или эндокринной системы, а также инфекционными заболеваниями) в связи с недостаточными клиническими данными.

Следует регистрировать каждый случай введения тедуглутида пациенту, записывая фамилию, имя, отчество пациента и номер серии препарата, чтобы сохранить связь между пациентом и введенным препаратом.

Взрослые

Колоректальные полипы

До начала терапии тедуглутидом необходимо выполнить колоноскопию с удалением полипов. В течение первых 2 лет терапии тедуглутидом рекомендуется ежегодно выполнять колоноскопию (или альтернативный метод визуализации). Далее колоноскопию рекомендуется выполнять не реже, чем 1 раз в 5 лет. Потребность в увеличении частоты наблюдения определяется по данным индивидуальной оценки пациентов (например, возраст, основное заболевание). При обнаружении полипа следует придерживаться текущих рекомендаций по наблюдению за полипами. В случае развития злокачественной опухоли терапию тедуглутидом следует прекратить (см. раздел 4.3.).

Желудочно-кишечная неоплазия, включая печень и желчевыводящие протоки

В исследовании канцерогенности тедуглутида на крысах, доброкачественные опухоли были обнаружены в тонкой кишке и внепеченочных желчных протоках. Эти результаты не были подтверждены в КИ длительностью более одного года. При обнаружении неоплазии ее следует удалить. В случае развития злокачественной опухоли терапию тедуглутидом следует прекратить (см. разделы 4.3., 5.3.).

Желчный пузырь и желчевыводящие протоки

В ходе КИ зарегистрированы случаи развития холецистита, холангита и желчекаменной болезни. При появлении симптомов заболевания желчного пузыря или желчных протоков необходимо повторно оценить необходимость продолжения терапии тедуглутидом.

Заболевания поджелудочной железы

В ходе КИ зарегистрированы нежелательные явления со стороны поджелудочной железы, такие как хронический и острый панкреатит, стеноз протока поджелудочной железы, инфекция поджелудочной железы и повышение активности амилазы и липазы в крови. При развитии нежелательных реакций со стороны поджелудочной железы необходимо повторно оценить необходимость продолжения терапии тедуглутидом.

Мониторинг тонкого кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, поджелудочной железы

В соответствии с руководствами по терапии необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами с СКК. Как правило, это мониторинг признаков и симптомов нарушения функции тонкой кишки, желчного пузыря и желчных протоков, поджелудочной железы и, если потребуется, проведение дополнительных лабораторных исследований и

соответствующих методов визуализации.

Непроходимость кишечника

В КИ зафиксированы случаи обструкции кишечника. В случае рецидива непроходимости кишечника, необходимо повторно оценить необходимость продолжения терапии тедуглутидом.

Перегрузка жидкостью и электролитный баланс

Чтобы избежать перегрузки жидкостью или обезвоживания, у пациентов, получающих терапию тедуглутидом, требуется тщательная корректировка парентеральной поддержки. Электролитный баланс и водный баланс следует тщательно контролировать на протяжении всего лечения, особенно во время первоначального терапевтического ответа и прекращения лечения.

Перегрузка жидкостью

В КИ наблюдались случаи перегрузки жидкостью. Перегрузка жидкостью наиболее часто развивалась в первые 4 недели терапии и уменьшалась со временем.

В связи с повышенным всасыванием жидкости необходимо контролировать пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как сердечная недостаточность и артериальная гипертензия, в отношении развития перегрузки жидкостью, особенно в начале терапии. Пациенты должны сообщать своему врачу о внезапной прибавке массы тела, отеке лица и области голеностопных суставов и/или одышке. В целом перегрузку жидкостью можно предотвратить, своевременно выполнив соответствующую оценку потребности в парентеральном питании. Эту оценку необходимо проводить чаще в первые месяцы терапии.

В КИ зарегистрированы случаи хронической сердечной недостаточности. При выраженном ухудшении заболевания сердечно-сосудистой системы, необходимо повторно оценить необходимость продолжения терапии тедуглутидом.

Обезвоживание

Пациенты с СКК подвержены обезвоживанию, которое может привести к острой почечной недостаточности.

Пациентам, получающим тедуглутид, следует осторожно уменьшать парентеральное питание и не прекращать его применение резко. После уменьшения парентерального питания необходимо оценить объем жидкости у пациента и, если потребуется, провести соответствующую коррекцию.

Сопутствующая терапия

Необходимо осуществлять тщательный контроль за пациентами, получающими сопутствующую терапию пероральными лекарственными препаратами, требующими

титрования дозы или с узким терапевтическим индексом, из-за возможного увеличения абсорбции (см. раздел 4.5.).

Особые клинические состояния

Применение тедуглутида не изучали у пациентов с тяжелыми, клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (например, заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, эндокринной, печеночной систем, ЦНС или инфекционными заболеваниями). Следует соблюдать осторожность при назначении тедуглутида этим пациентам.

Применение тедуглутида не изучали у пациентов со злокачественными новообразованиями за последние 5 лет.

Нарушения функции печени

Исследований применения тедуглутида у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не проводилось. Согласно полученным данным, не требуется ограничивать применение препарата у пациентов с нарушением функции печени средней тяжести.

Прекращение терапии

Из-за риска развития дегидратации необходимо осторожно прекращать терапию тедуглутидом.

Дети

Смотрите также общие предостережения, указанные для взрослых пациентов в этом разделе.

Колоректальные полипы/неоплазия

До начала применения тедуглутида всем детям и подросткам необходимо выполнить анализ кала на скрытую кровь. При наличии крови в стуле неясной этиологии следует провести колоноскопию/сигмоидоскопию. Последующее исследование кала на скрытую кровь следует выполнять ежегодно у всех детей и подростков на фоне применения тедуглутида. Проведение колоноскопии/сигмоидоскопии рекомендуется всем детям и подросткам после 1 года лечения, а затем не реже чем 1 раз в 5 лет по мере продолжения терапии тедуглутидом, а также в случае нового или необъяснимого желудочно-кишечного кровотечения.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия

Фармакокинетических исследований взаимодействия тедуглутида с другими лекарственными препаратами не проводилось. Результаты исследования *in vitro* показали, что тедуглутид не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Учитывая фармакодинамический эффект тедуглутида, существует возможность повышения абсорбции одновременно принимаемых лекарственных препаратов (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении тедуглутида у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных не выявлено прямой или косвенной репродуктивной токсичности тедуглутида (см. раздел 5.3.). В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата Эмисифера у беременных женщин.

Лактация

Сведения о проникновении тедуглутида в грудное молоко человека отсутствуют. У крыс среднее значение концентрации тедуглутида в молоке составило менее 3% от значения их плазменной концентрации после однократного п/к введения препарата в дозе 25 мг/кг. Нельзя исключать риск для новорожденных детей/младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата Эмисифера у женщин в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии тедуглутида на фертильность человека отсутствуют. Результаты исследований на животных не выявили нарушения фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Тедуглутид оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако в КИ тедуглутида наблюдались обморочные состояния (см. раздел 4.8.). Данные нежелательные реакции (НР) могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), зарегистрированными в КИ

тедуглутид, были: боль в животе, вздутие живота, инфекции дыхательных путей (включая назофарингит, грипп, инфекции верхних и нижних дыхательных путей), тошнота, реакции в месте введения, головная боль и рвота. Примерно у 38% пациентов со стомой, получавших терапию тедуглутидом, развились осложнения со стороны желудочно-кишечной стомы. Большинство НР были легкой или средней степени тяжести.

Не получено новых сигналов по безопасности у пациентов, получавших тедуглутид в дозе 0,05 мг/кг/сутки до 30 месяцев в ходе длительного, открытого исследования.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены согласно классификации органов и систем органов MedDRA и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Все НР, зарегистрированные в рамках пострегистрационного периода применения препарата, выделены *курсивом*.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	<i>инфекции дыхательных путей*</i>	<i>гриппоподобное заболевание</i>	—	—
Нарушения со стороны иммунной системы	—	—	—	<i>гиперчувствительность</i>
Нарушения метаболизма и питания	—	<i>снижение аппетита, перегрузка жидкостью</i>	—	—
Психические нарушения	—	<i>чувство тревоги, бессонница</i>	—	—
Нарушения со стороны нервной системы	<i>головная боль</i>		—	—
Нарушения со стороны сердца	—	<i>застойная сердечная</i>	—	—

		недостаточность		
Нарушения со стороны сосудов	—	—	синкопе	—
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	—	кашель, одышка	—	—
Желудочно-кишечные нарушения	вздутие живота, боль в животе, тошнота, рвота	колоректальный полип, стеноз толстой кишки, флатуленция, обструкция кишечника, стеноз протока поджелудочной железы, панкреатит ⁺ , стеноз тонкой кишки	полип двенадцатиперстной кишки	желудочный полип
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	—	холецистит, острый холецистит	—	—
Общие нарушения и реакции в месте введения	реакция в месте инъекции [‡]	периферические отеки	—	задержка жидкости
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	осложнения со стороны желудочно-кишечной стомы	—	—	—

* включает следующие предпочтительные термины: назофарингит, грипп, инфекции верхних дыхательных путей и инфекции нижних дыхательных путей.

+ включает следующие предпочтительные термины: панкреатит, острый панкреатит и хронический панкреатит.

‡ включает следующие предпочтительные термины: гематома в месте инъекции, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, отечность в месте инъекции и кровоизлияние в месте инъекции.

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуногенность

В соответствии с потенциально иммуногенными свойствами лекарственных препаратов, содержащих пептиды, применение тедуглутида может инициировать выработку антител. Согласно объединенным данным 2 КИ, проведенных у взрослых пациентов с СКК (6-месячное рандомизированное, плацебо-контролируемое КИ с последующим 24-месячным открытым КИ), которые получали п/к инъекции тедуглутида в дозе 0,05 мг/кг 1 раз в сутки, антитела к тедуглутиду были обнаружены у 3% (2/60) пациентов через 3 месяца, у 17% (13/77) пациентов через 6 месяцев, у 24% (16/67) пациентов через 12 месяцев, у 33% (11/33) пациентов через 24 месяца, и у 48% (14/29) пациентов через 30 месяцев лечения. Продукция антител не ассоциировалась с клинически значимыми данными по безопасности, снижением эффективности или изменением фармакокинетики тедуглутида.

Реакции в месте введения

Реакции в месте введения развивались у 26% пациентов с СКК, получавших лечение тедуглутидом, по сравнению с 5% пациентов в группе плацебо. Реакции включали гематому, эритему, боль, отечность и кровоизлияние в месте введения (см. также раздел 5.3.). Большинство реакций были умеренными по своей тяжести и не приводили к отмене препарата.

С-реактивный белок

В течение первых 7 дней терапии тедуглутидом наблюдалось умеренное повышение концентрации С-реактивного белка примерно до 25 мг/л, которое непрерывно уменьшалось по мере продолжения ежедневного введения препарата. Через 24 недели применения тедуглутида у пациентов отмечалось небольшое общее повышение концентрации С-реактивного белка, в среднем на 1,5 мг/л. Эти изменения не сопровождалось изменениями других лабораторных показателей или клиническими симптомами. Не наблюдалось клинически значимого среднего увеличения концентрации С-реактивного белка от исходного значения после продленной терапии тедуглутидом в течение до 30 месяцев.

Дети

В 2 завершенных КИ 87 детей (в возрасте от 1 года до 17 лет) получали тедуглутид в течение периода до 6 месяцев. Ни один пациент не завершил преждевременно исследование из-за развития нежелательного явления. В целом, профиль безопасности тедуглутида (включая тип и частоту НР, а также иммуногенность) у детей и подростков (в возрасте 1–17 лет) был схожим с таковым у взрослых пациентов.

В завершенном клиническом исследовании у детей (в возрасте от 4 до 12 месяцев скорректированного гестационного возраста) было рандомизировано в общей сложности 10 пациентов, 5 в группе тедуглутида и 5 в группе стандартного лечения, из которых восемь пациентов завершили исследование. Нежелательные реакции, о которых сообщалось в исследовании, соответствовали профилю безопасности, наблюдавшемуся в предыдущих педиатрических исследованиях, новых аспектов, связанных с безопасностью, не выявлено. Длительные данные по безопасности для детской популяции еще отсутствуют.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Максимальная доза тедуглутида, которую изучали во время программы клинической разработки, составляла 86 мг/сутки в течение 8 дней. Неожиданных системных НР не наблюдалось (см. раздел 4.8).

В случае передозировки врач должен тщательно контролировать состояние пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ.

Код АТХ: A16AX08.

Механизм действия

Тедуглутид представляет собой аналог глюкагоноподобного пептида-2 (ГПП-2). Природный ГПП-2 человека, секретируемый L клетками кишечника, усиливает кишечный и портальный кровоток, подавляет секрецию соляной кислоты в желудке и снижает перистальтику кишечника. В доклинических исследованиях показано, что тедуглутид сохраняет целостность слизистой оболочки, стимулируя восстановление и нормальный рост кишечника путем увеличения размера кишечных ворсинок и глубины крипт.

Фармакодинамические эффекты

Подобно ГПП-2, тедуглутид представляет собой полипептидную цепь из 33 аминокислот, в которой аланин заменен на глицин во втором положении позиции N-конца. Замена единственной аминокислоты по сравнению с естественно вырабатываемым ГПП-2 приводит к возникновению устойчивости к расщеплению *in vivo* под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), что удлиняет период полувыведения тедуглутида. Тедуглутид увеличивает размер ворсинок и глубину крипт эпителия кишечника.

В соответствии с данными доклинических исследований (см. разделы 4.4., 5.3.) и предполагаемым механизмом действия, одновременно с трофическими эффектами в отношении слизистой оболочки кишечника, существует риск стимулирования роста новообразований тонкой и/или толстой кишки. Проведенные клинические исследования (КИ) не смогли ни исключить, ни подтвердить наличие этого повышенного риска. В ходе КИ отмечено несколько случаев образования доброкачественных колоректальных полипов, однако частота их образования не увеличивалась в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Помимо необходимости в проведении колоноскопии для удаления полипов к моменту начала терапии (см. раздел 4.4.), за каждым пациентом необходимо вести постоянное наблюдение с учетом его характеристик (например, возраста, основного заболевания, наличия полипов в анамнезе и др.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Тедуглутид быстро всасывается из места подкожной (п/к) инъекции; максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается примерно через 3–5 часов после введения препарата во всех дозах. Абсолютная биодоступность тедуглутида для п/к введения

высокая (88%). Не наблюдалось кумуляции тедуглутида после повторного п/к введения.

Распределение

После п/к введения кажущийся объем распределения тедуглутида составляет 26 литров у пациентов с синдромом короткой кишки.

Биотрансформация

Метаболизм тедуглутида изучен не полностью. Так как тедуглутид является пептидом, его метаболизм, вероятно, соответствует основному механизму метаболизма пептидов.

Элиминация

Терминальный период полувыведения тедуглутида составляет примерно 2 ч. После внутривенного введения плазменный клиренс тедуглутида составил примерно 127 мл/час/кг, что эквивалентно скорости клубочковой фильтрации. В ходе исследования фармакокинетики тедуглутида было подтверждено выведение тедуглутида почками у пациентов с почечной недостаточностью.

Линейность (нелинейность)

Скорость и степень абсорбции тедуглутида пропорциональны дозе при однократном и повторном п/к введении в дозах до 20 мг.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

В КИ 1 фазы оценивали влияние печеночной недостаточности на параметры фармакокинетики тедуглутида после его п/к введения в дозе 20 мг. Максимальная экспозиция и общая величина экспозиции тедуглутида после однократного п/к введения дозы 20 мг были ниже (10–15%) у добровольцев с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, чем у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность

В КИ 1 фазы оценивали влияние почечной недостаточности на параметры фармакокинетики тедуглутида после его п/к введения в дозе 10 мг. По мере прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии значения основных параметров фармакокинетики тедуглутида увеличивались в 2,6 (AUC_{inf}) и 2,1 (C_{max}) раза по сравнению со значениями у здоровых добровольцев.

Лица пожилого возраста

В КИ 1 фазы не выявлены различия в параметрах фармакокинетики тедуглутида у здоровых добровольцев моложе 65 лет в сравнении с добровольцами старше 65 лет. Опыт применения тедуглутида у добровольцев в возрасте от 75 лет и старше ограничен.

Пол

В КИ не наблюдалось значимых различий в зависимости от пола пациентов.

Дети

После п/к введения тедуглутида сходные значения $C_{\max}$ продемонстрированы во всех возрастных группах (возраст от 4 месяцев до 17 лет) с помощью метода популяционного фармакокинетического моделирования. Однако более низкая экспозиция (AUC) и более короткий период полувыведения отмечены у пациентов в возрасте от 4 месяцев и до 17 лет по сравнению со взрослыми пациентами. Фармакокинетический профиль тедуглутида у этой популяции детей (согласно значениям клиренса и объема распределения) отличался от такового у взрослых пациентов после коррекции на массу тела. В частности, клиренс снижается с увеличением возраста от 4 месяцев и по мере взросления. Отсутствуют данные пациентов детского возраста с почечной недостаточностью средней тяжести или тяжелой степени, или терминальной стадией почечной недостаточности.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях субхронической и хронической токсичности отмечали гиперплазию желчного пузыря, желчных протоков и протоков поджелудочной железы. Эти наблюдения потенциально ассоциировались с ожидаемыми фармакологическими свойствами тедуглутида и были обратимыми в разной степени в течение 8–13 недель после длительного применения.

Реакции в месте введения

В ходе доклинических исследований выявлены очаги выраженного гранулематозного воспаления в местах введения.

Канцерогенность / мутагенность

Результаты стандартного набора тестов на генотоксичность тедуглутида были отрицательными.

В исследовании канцерогенности у крыс доброкачественные опухоли, связанные с терапией, включали опухоли эпителия желчного протока у самцов, у которых плазменные концентрации тедуглутида были примерно в 32 и 155 раз выше, чем у пациентов, получавших препарат ежедневно в рекомендуемой дозе (частота: у 1 из 44 и у 4 из 48, соответственно). Аденому слизистой оболочки тощей кишки наблюдали у 1 из 50 самцов и у 5 из 50 самцов, у которых плазменные концентрации тедуглутида были примерно в 10 и 155 раз выше, чем у пациентов, получавших препарат ежедневно в рекомендуемой дозе. Кроме того, аденокарцинома тощей кишки отмечена у самца крысы, получавшего препарат в наименьшей из исследуемых доз (величина плазменной экспозиции животного: человека различалась примерно в 10 раз).

Токсичное влияние на репродуктивную систему и развитие плода

Исследования токсичного влияния тедуглутида на репродуктивную систему и развитие плода проводили на крысах и кроликах, которым препарат вводили в дозах 0; 2; 10 и 50 мг/кг/сутки. Тедуглутид не оказывал влияния на репродуктивную функцию или параметры развития плода, определяемые в исследованиях фертильности, эмбриофетального развития, пре- и постнатального развития. Данные исследования фармакокинетики показали, что экспозиция тедуглутида у плода кролика и крыс-сосунков очень низкая.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия гидрофосфата гептагидрат

L-гистидин

Маннитол

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Хлороводородная кислота 1М раствор (для коррекции pH)

Натрия гидроксид 1 М раствор (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После приготовления следует немедленно ввести раствор.

Приготовленный раствор, если он не был введен сразу после восстановления, следует хранить при температуре не выше 25 °C не более 3 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25° C. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Количество препарата, содержащее 5 мг тедуглутида, во флаконы из прозрачного

бесцветного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 3 мл, герметично укупоренные пробками хлорбутиловыми и обжатые колпачками алюминиевыми с контролем первого вскрытия или колпачками алюминиевыми с пластиковой крышкой для контроля первого вскрытия.

По 28 флаконов с лиофилизатом в пластиковом или картонном ложементе вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

В качестве растворителя для приготовления раствора для подкожного введения используют воду для инъекций.

Внешний вид после восстановления

Восстановленный раствор препарата Эмисифера: прозрачный от бесцветного до светло-желтого цвета.

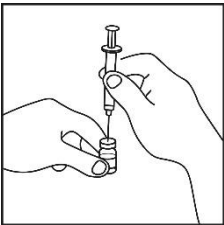
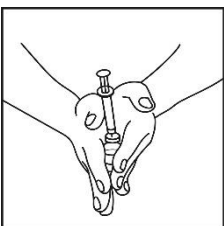
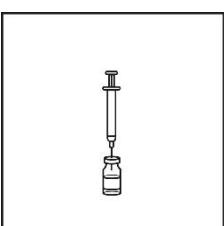
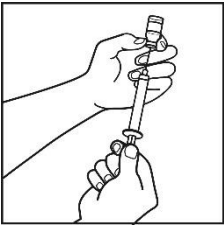
Инструкция по применению (работе) с препаратом

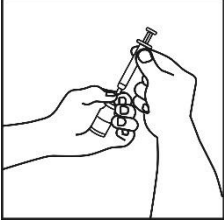
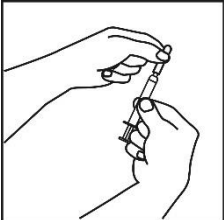
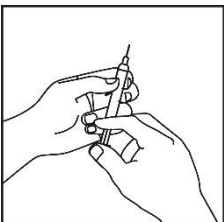
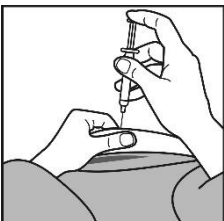
Следует регистрировать каждый случай введения препарата Эмисифера, записывая ФИО и номер серии препарата, чтобы сохранить связь между пациентом и введенным препаратом. Количество флаконов, необходимых для введения одной дозы препарата, следует определять в зависимости от массы тела пациента и рекомендуемой дозы 0,05 мг/кг/сутки. Во время каждого визита врач должен взвесить пациента, определить суточную дозу, которую следует вводить до следующего визита, проинструктировав пациента соответствующим образом.

Необходимые материалы, не включенные в упаковку:

- Вода для инъекций – в качестве растворителя
- Иглы для приготовления раствора препарата (размером 22G, 1½"; 0,7 x 40 мм)
- 0,5 или 1 мл шприцы для инъекций (с интервалами шкалы 0,02 мл и меньше). Для детей следует использовать 0,5 мл шприц или меньше (с интервалами шкалы 0,01 мл и меньше) для инъекций
- Тонкие иглы для п/к инъекций (например, размером 26G, 5/8 (0,45 x 16 мм) или меньшие иглы для детей, если потребуется)
- Салфетки, смоченные спиртом
- Тампоны, пропитанные спиртом
- Плотнo закрывающийся контейнер для безопасной утилизации использованных шприцев и игл

ПРИМЕЧАНИЕ: до начала процедуры убедитесь в наличии чистой рабочей поверхности и вымойте руки.

1.	Удалите защитный колпачок/пластиковую крышку с флакона с лиофилизатом, протрите верхнюю часть флакона спиртовой салфеткой и дайте высохнуть. Не прикасайтесь к верхней части флакона.	
2.	Шприцом с иглой для приготовления раствора (размером 22G, 1½"; 0,7 x 40 мм) наберите 0,5 мл растворителя – воды для инъекций.	
3.		Проткните иглой шприца с набранным растворителем центр резиновой пробки флакона с лиофилизатом и введите весь объем растворителя во флакон. Оставьте иглу с пустым шприцем, присоединенными к флакону, примерно на 30 секунд.
4.		Осторожно вращайте флакон между ладонями в течение 15 секунд до получения прозрачного раствора. Затем осторожно один раз поверните флакон вверх-вниз, не вынимая иглу и пустой шприц из флакона. ПРИМЕЧАНИЕ: не трясите флакон. Встряхивание флакона может вызвать образование пены, которая затрудняет извлечение раствора препарата из флакона.
5.		Оставьте флакон с присоединенным пустым шприцем на две минуты.
6.	Проверьте флакон на наличие нерастворившегося порошка. Если порошок остался, повторите этапы 4 и 5. Не трясите флакон. Если во флаконе по-прежнему остался нерастворившийся порошок, выбросьте флакон и начните подготовку раствора с новым флаконом порошка. ПРИМЕЧАНИЕ: приготовленный раствор должен быть прозрачным от бесцветного до светло-желтого цвета. Если раствор помутнел или содержит посторонние частицы, не используйте его. После приготовления следует немедленно ввести раствор.	
7.		Переверните флакон вверх дном, сдвиньте кончик иглы поближе к пробке и введите весь раствор препарата в шприц, осторожно потянув за поршень.

8.		Отсоедините шприц для инъекций от иглы, оставив ее во флаконе.
9.		Возьмите иглу для подкожных инъекций, но не снимайте с нее пластиковый колпачок. Присоедините иглу к шприцу для инъекций, в котором содержится раствор препарата.
10.		Проверьте раствор в шприце на наличие пузырьков воздуха. При наличии пузырьков воздуха, осторожно постучите по шприцу, пока они не поднимутся вверх. Затем осторожно вдавите поршень, чтобы выпустить воздух.
11.		Доза/объем раствора препарата должна быть рассчитана лечащим врачом. Удалите избыточный объем раствора препарата из шприца, не снимая колпачка с иглы, пока в шприце не останется требуемая доза препарата. ПРИМЕЧАНИЕ: если требуются 2 флакона препарата, то необходимо повторить процедуру растворения порошка для второго флакона, а затем забрать дополнительный объем раствора препарата из второго флакона в шприц, уже содержащий раствор из первого флакона. Объем раствора, оставшийся после введения назначенной дозы препарата, необходимо удалить и утилизировать.
12.		Определите участок на животе или на бедре, если инъекции на животе болезненны или имеются уплотнения. ПРИМЕЧАНИЕ: не следует использовать для выполнения инъекций одно и то же место каждый день, необходимо менять участки (использовать верхний, нижний, левый и правый квадрант живота), чтобы избежать дискомфорта. Следует избегать введения раствора препарата в воспаленные, припухлые участки, участки с рубцами или родинками, родимыми пятнами или другими поражениями кожи.
13.		Протрите намеченный участок кожи тампоном, пропитанным спиртом. Дайте ему высохнуть.
14.		Удалите пластиковый колпачок с иглы шприца для инъекций. Одной рукой осторожно возьмите обработанный тампоном участок кожи в месте инъекции. Другой рукой держите шприц, как карандаш. Отведите запястье назад и быстро введите иглу под углом 45°. Вводите препарат медленно, постоянно надавливая на поршень, пока весь раствор препарата не будет введен, а шприц пуст.

15.	Потяните иглу, вынимая ее из кожи, выбросьте иглу и шприц в контейнер для утилизации острых предметов. Может возникнуть небольшое кровотечение. Если потребуется, осторожно прижмите место инъекции ватным тампоном или марлевой салфеткой, пока не прекратится кровотечение.
-----	---

Только для однократного применения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Телефон/факс: +7 495 730–75–45

Электронная почта: info@petrovax.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Телефон: 8 (800) 234–44–80

Электронная почта: pv@petrovax.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эмисифера доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.