

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ 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

Тедуглутид ПСК, 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.

Каждый флакон или шприц с растворителем содержат 0,5 мл воды для инъекций.

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.

Лиофилизат

Белый порошок или белая пористая масса.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

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

Тедуглутид ПСК 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

Тедуглутид ПСК предназначен только для подкожного введения.

Восстановленный раствор препарата: прозрачный либо слабо опалесцирующий, бесцветный раствор.

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 Тедуглутид ПСК 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 её как можно раньше в этот же день.

Эффективность терапии следует оценивать через 6 месяцев лечения. Ограниченные данные клинические исследования (КИ) показали, что некоторые пациенты могут отреагировать на терапию спустя более длительный период времени (то есть те, у кого ещё 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

Масса тела	
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 Тедуглутид ПСК 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 её 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 Тедуглутид ПСК 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

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 Тедуглутид ПСК внутривенно или внутримышечно. Инструкции по растворению лекарственного препарата 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

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Тедуглутид ПСК: 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. разделы 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.

Особые указания

Взрослые

Колоректальные полипы

До начала терапии препаратом Тедуглутид ПСК необходимо выполнить колоноскопию с удалением полипов. В течение первых 2 лет терапии препаратом Тедуглутид ПСК 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 (см. также раздел 5.1.). В случае развития злокачественной опухоли терапию препаратом Тедуглутид ПСК следует прекратить (см. раздел 4.3.).

Желудочно-кишечная неоплазия, включая печень и желчевыводящие протоки

В исследовании канцерогенности препарата 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 её следует удалить. В случае развития злокачественной опухоли терапию препаратом Тедуглутид ПСК 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 препаратом Тедуглутид ПСК.

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 препаратом Тедуглутид ПСК.

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 препаратом Тедуглутид ПСК.

Перегрузка жидкостью и электролитный баланс

Чтобы избежать перегрузки жидкостью или обезвоживания, у пациентов, получающих терапию препаратом Тедуглутид ПСК, 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 жидкости. 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 жидкости, 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 препаратом Тедуглутид ПСК.

Обезвоживание:

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

Пациентам, получающим препарат Тедуглутид ПСК, 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

Препарат Тедуглутид ПСК не изучали у пациентов с тяжелыми, клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (например, заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, эндокринной, печеночной и центральной нервной систем, или инфекционными заболеваниями, см. раздел 4.3.). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Тедуглутид ПСК этим пациентам.

Препарат Тедуглутид ПСК не изучали у пациентов со злокачественными новообразованиями в течение последних 5 лет

Нарушение функции печени

Исследований препарата Тедуглутид ПСК 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 препаратом Тедуглутид ПСК.

Дети и подростки

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

Колоректальные полипы/Неоплазия

До начала применения препарата Тедуглутид ПСК 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 препарата Тедуглутид ПСК.

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 препаратом Тедуглутид ПСК, а также в случае нового или необъяснимого желудочно-кишечного кровотечения.

Вспомогательные вещества

Препарат Тедуглутид ПСК содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

Прослеживаемость

Следует регистрировать каждый случай введения препарата Тедуглутид ПСК пациенту, записывая ФИО пациента и номер серии препарата, чтобы сохранить связь между пациентом и введенным препаратом.

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 препарата Тедуглутид ПСК у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных не выявлено прямой или косвенной репродуктивной токсичности препарата Тедуглутид ПСК (см. раздел 5.3.). В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата Тедуглутид ПСК 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 подкожного (п/к) введения препарата в дозе 25 мг/кг. Не исключен риск для новорожденных детей/младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата Тедуглутид ПСК 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

Препарат Тедуглутид ПСК оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако в КИ препарата 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 НР, зарегистрированными в КИ тедуглутида, 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

НР представлены ниже в Таблице 3 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 ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). Все НР, зарегистрированные в рамках пострегистрационного периода применения препарата, выделены *курсивом*.

Таблица 3.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	инфекции дыхательных путей*	<i>гриппоподобное заболевание</i>		
Нарушения со стороны иммунной системы				<i>гиперчувствительность</i>
Нарушение метаболизма и питания		снижение аппетита, перегрузка жидкостью		
Психические нарушения		чувство тревоги, бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль			
Нарушения со стороны сердца		застойная сердечная 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	коло-ректальный полип, стеноз толстой кишки, флатуленция обструкция	полип двенадцатиперстной кишки	<i>желудочный полип</i>

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
		кишечника, стеноз протока поджелудочной железы, панкреатит ⁺ , стеноз тонкой кишки		
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 препарата Тедуглутид ПСК может инициировать выработку антител. Согласно объединенным данным двух 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. В ходе КИ 3 фазы у 28 % пациентов с СКК, которые получали тедуглутид в течение ≥ 2 лет, были обнаружены антитела к белку *Escherichia coli* (остаточные белки штамма-продуцента). 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 завершённых 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 завершённом 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. НР, 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 ещё отсутствуют.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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), производимый в клетках *Escherichia coli* с помощью рекомбинантной ДНК-технологии.

Природный ГПП-2 человека, секретируемый L клетками кишечника, усиливает кишечный и порталный 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, 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 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 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 часа. После внутривенного введения плазменный клиренс тедуглутида составил примерно 127 мл/час/кг, что эквивалентно скорости клубочковой фильтрации. В ходе исследования

фармакокинетики препарата было подтверждено выведение тедуглутида почками у пациентов с почечной недостаточностью.

Линейность

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

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.

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.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

L-гистидин

маннит

натрия дигидрофосфат моногидрат

динатрия гидрофосфат гептагидрат

хлористоводородная кислота 1 М раствор (для коррекции pH)

натрия гидроксид 1 М раствор (для коррекции pH)

Растворитель

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат

2 года.

Комплект (лиофилизат и растворитель)

2 года.

Восстановленный раствор

После восстановления готовый к применению раствор следует использовать незамедлительно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачка картонная) при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат:

По 5 мг тедуглутида во флаконы вместимостью 4 мл из бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренные бромбутиловой пробкой, обкатанные алюминиевым колпачком типа «flip-off». По 28 флаконов с препаратом в картонный вкладыш.

Растворитель:

По 0,5 мл растворителя во флаконы вместимостью 4 мл из бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренные бромбутиловой пробкой, обкатанные алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». По 28 флаконов с растворителем в картонный вкладыш.

По 0,5 мл растворителя в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 1 мл, снабженные иглой, укупоренные бромбутиловым плунжером с покрытием FluorTec® с системой защиты иглы или без нее. По 1 шприцу в блистер из пленки ПВХ с покрытием бумагой или без покрытия, или по 4 или по 7 шприцев в ложемент из ПВХ.

По 28 флаконов с лиофилизатом вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

По 28 флаконов с лиофилизатом, 28 флаконов с растворителем вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

По 28 флаконов с лиофилизатом, 28 преднаполненных шприцев с растворителем вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

На картонную пачку может быть наклеена этикетка контроля первого вскрытия.

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

Инструкция по подготовке и введению препарата Тедуглутид ПСК

Количество флаконов, необходимых для введения одной дозы препарата, определяют в зависимости от массы тела 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 Вас соответствующим образом.

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.

Только для однократного применения.

Инструкция по приготовлению раствора лекарственного препарата Тедуглутид ПСК

Препарат перед использованием следует восстановить.

В упаковке препарата Тедуглутид ПСК содержится:

- 28 флаконов с 5 мг тедуглутида в виде порошка (лиофилизата);
- 28 флаконов или шприцев с растворителем (может быть не укомплектован).

Необходимые материалы, которые не включены в упаковку:

- 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;
- иглы для п/к инъекций;
- иглы для восстановления лиофилизата;
- салфетки, смоченные спиртом;
- тампоны, пропитанные спиртом;
- плотно закрывающийся контейнер для безопасной утилизации использованных шприцев и игл.

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

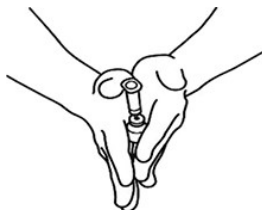
I. Растворение препарата



1. Удалите пластиковый диск типа «flip-off» с флакона с порошком, протрите верхнюю часть флакона спиртовой салфеткой и дайте высохнуть. Не прикасайтесь к верхней части флакона.
2. Достаньте и подготовьте флакон с растворителем и шприц для инъекций или преднаполненный шприц с растворителем, протрите верхнюю часть флакона или шприца спиртовой салфеткой и дайте высохнуть. Не прикасайтесь к верхней части флакона или шприца с растворителем. В случае отсутствия в комплекте растворителя, необходимо использовать воду для инъекций любого другого производителя, чтобы растворить порошок препарата согласно данной инструкции.
3. Проткните иглой для восстановления лиофилизата центр флакона с растворителем и мягко вытяните поршень шприца, забирая из флакона весь объем растворителя. При использовании предварительно заполненного шприца с растворителем эта стадия должна быть пропущена.



4. Проткните иглой шприца с набранным растворителем или предварительно заполненного шприца с растворителем центр резиновой пробки флакона с порошком и мягко надавите на поршень шприца, вводя весь объем растворителя во флакон.



5. Осторожно вращайте флакон между ладонями в течение 15 секунд. Затем осторожно один раз поверните флакон вверх-вниз.

ПРИМЕЧАНИЕ: не трясите флакон. Встряхивание флакона может вызвать образование пены, которая затрудняет извлечение раствора препарата из флакона.



6. Оставьте флакон с присоединенным пустым шприцем на две минуты.
7. Проверьте флакон на наличие не растворившегося порошка. Если порошок остался, повторите этап 5 и 6. Не трясите флакон. Если во флаконе по-прежнему остался не растворившийся порошок, выбросьте флакон и начните подготовку раствора препарата с новым флаконом порошка.

ПРИМЕЧАНИЕ: приготовленный раствор должен быть бесцветным, прозрачным либо со слабой опалесценцией. Если раствор помутнел или содержит посторонние частицы, не используйте его.

ПРИМЕЧАНИЕ: после приготовления следует немедленно ввести раствор.

II. Подготовка раствора для инъекций

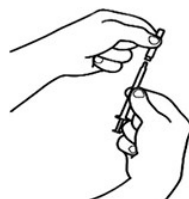


1. Переверните флакон вверх дном, сдвиньте кончик иглы поближе к пробке и введите весь раствор препарата в шприц, осторожно потянув за поршень. В случае, если для растворения лиофилизата использовался преднаполненный шприц с впаянной иглой, необходимо удалить этот шприц из флакона с раствором препарата и выбросить в

контейнер для утилизации острых предметов. Далее возьмите шприц для инъекций и иглу для восстановления лиофилизата. Наберите в шприц раствор препарата.



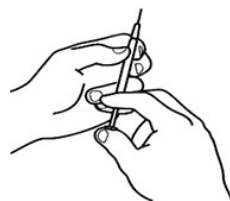
2. Отсоедините шприц с набранным раствором препарата от иглы, оставив ее во флаконе. Выбросьте флакон с иглой в контейнер для утилизации острых предметов.



3. Возьмите иглу для подкожных инъекций, не снимая с нее пластикового колпачка. Присоедините иглу к шприцу, в котором содержится раствор препарата.



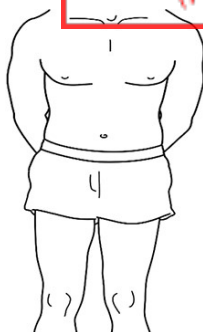
4. Проверьте раствор в шприце на наличие пузырьков воздуха. При наличии пузырьков воздуха, осторожно постучите по шприцу, пока они не поднимутся вверх. Затем осторожно вдавите поршень, чтобы выпустить воздух.



5. 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 врач определил для введения 2 флакона с препаратом, необходимо подготовить второй флакон с приготовленным раствором, как описано на этапе I. Ввести раствор из второго флакона в тот же шприц, повторив этап II.

III. Выполнение инъекции

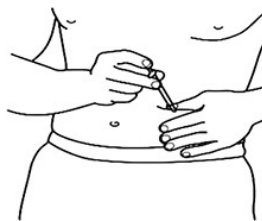


1. Определите участок на животе или на бедре, если инъекции на животе болезненны или имеются уплотнения.

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.



2. Круговыми движениями протрите намеченный участок кожи тампоном, пропитанным спиртом. Дайте ему высохнуть.



3. Удалите пластиковый колпачок с иглы для п/к инъекций. Одной рукой осторожно возьмите очищенную кожу в месте инъекции. Другой рукой держите шприц как карандаш. Отведите запястье назад и быстро введите иглу под углом 45°.
4. Немного оттяните поршень. Если Вы заметили кровь в шприце, извлеките иглу и замените на чистую того же размера. Вы все еще можете использовать препарат, который уже находится в шприце. Попробуйте ввести в другое место на обработанном участке кожи.
5. Вводите препарат медленно, постоянно надавливая на поршень, пока весь раствор препарата не будет введен, а шприц пуст.

6. 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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г. о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г. о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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