

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

Гэттестив, 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 мл восстановленного раствора содержит 10 мг тедуглутида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Лиофилизат

Белый порошок или уплотненная в таблетку белая пористая масса (цельная или раскрошенная).

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

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

Гэттестив показан к применению у взрослых, подростков и детей в возрасте от 1 года 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.

Лечение не следует начинать до момента стабилизации состояния пациента после периода адаптации кишечника. Перед началом терапии необходимо оптимизировать и стабилизировать поддержку в виде внутривенного введения 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 Гэттестив 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 клинических исследований (КИ) показали, что некоторые пациенты могут отреагировать на терапию спустя более длительный период времени (т.е. 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. Вводимый объем раствора препарата в зависимости от массы тела взрослого.

Масса тела	10 мг/мл 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 в возрасте от 1 года до 18 лет

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

Рекомендуемая доза препарата Гэттестив у детей и подростков (в возрасте от 1 года до 18 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 продолжительностью более 6 месяцев у детей.

Таблица 2. Вводимый объем раствора препарата в зависимости от массы тела у детей в возрасте от 1 года.

Масса тела	10 мг/мл 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”.

*Для применения у детей рекомендован объем шприца для инъекций 0,5 мл или меньше, с ценой деления 0,01 мл.

Дети в возрасте от 4 мес до 12 мес

Безопасность и эффективность препарата Гэттестив у детей в возрасте от 4 месяцев до 12 месяцев на данный момент не установлены.

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 4.8., 5.2., однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования препарата.

Дети в возрасте от 0 до 4 мес

Безопасность и эффективность препарата Гэттестив у детей в возрасте от 0 месяцев до 4 месяцев на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

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 Гэттестив внутривенно или внутримышечно.

Инструкцию по приготовлению препарата перед введением пациенту см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тедуглутиду, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- гиперчувствительность к следовым количествам тетрациклина.
- 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 регистрировать каждый случай введения препарата Гэттестив пациенту, записывая ФИО пациента и номер серии препарата, чтобы сохранить связь между пациентом и введенным препаратом.

Колоректальные полипы

До начала терапии препаратом Гэттестив необходимо выполнить колоноскопию с удалением полипов. В течение первых 2 лет терапии препаратом Гэттестив 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 Гэттестив 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. Развитие полипов тонкой кишки наблюдалось и у пациентов с синдромом короткой кишки в течение нескольких месяцев после начала лечения тедуглутидом (см. раздел 4.8). В связи с этим до и во время лечения тедуглутидом рекомендуется проведение эндоскопии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта или другого метода визуализации. При обнаружении неоплазии её следует удалить. В случае развития злокачественной опухоли терапию препаратом тедуглутидом следует прекратить (см. разделы 4.3., 5.3.).

Желчный пузырь и желчевыводящие протоки

В ходе клинических исследований зарегистрированы случаи развития холецистита, холангита и желчекаменной болезни (см. раздел 4.8). При появлении симптомов заболевания желчного пузыря или желчных протоков необходимо повторно оценить необходимость продолжения терапии препаратом Гэттестив.

Заболевания поджелудочной железы

В ходе клинических исследований 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 (см. раздел 4.8). При развитии нежелательных реакций со стороны поджелудочной железы, необходимо повторно оценить необходимость продолжения терапии препаратом Гэттестив.

Мониторинг тонкой кишки, желчного пузыря и желчных протоков, поджелудочной железы

В соответствии с руководствами по терапии необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами с синдромом короткой кишки. 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 клинических исследованиях зафиксированы случаи обструкции кишечника (см. раздел 4.8). В случае рецидива непроходимости кишечника, необходимо повторно оценить необходимость продолжения терапии препаратом Гэттестив.

Перегрузка жидкостью и электролитный баланс

Чтобы избежать перегрузки жидкостью или обезвоживания, у пациентов, получающих терапию препаратом Гэттестив, 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 клинических исследованиях наблюдались случаи перегрузки жидкости (см. раздел 4.8). 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 клинических исследованиях зарегистрированы случаи хронической сердечной недостаточности (см. раздел 4.8). При выраженном ухудшении заболевания сердечно-сосудистой системы необходимо повторно оценить необходимость продолжения терапии препаратом Гэттестив.

Обезвоживание:

Пациенты с синдромом короткой кишки подвержены обезвоживанию, которое может привести к острой почечной недостаточности.

Пациентам, получающим препарат Гэттестив, 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

Гэттестив не изучался в клинических исследованиях у пациентов с тяжелыми, клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (например, заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, эндокринной, печеночной систем, центральной нервной системы или инфекционными заболеваниями) (см. раздел 4.3.). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Гэттестив этим пациентам.

Препарат Гэттестив не изучался в клинических исследованиях у пациентов, у которых в течение последних 5 лет были диагностированы злокачественные новообразования.

Нарушение функции печени

Исследований препарата Гэттестив 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 (см. раздел 5.2.).

Прекращение терапии

Из-за риска развития дегидратации необходимо осторожно прекращать терапию препаратом Гэттестив.

Вспомогательные вещества

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

Дети

Смотрите также общие предостережения в этом разделе.

Колоректальные полипы/Неоплазия

До начала применения препарата Гэттестив 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 Гэттестив.

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 Гэттестив, а также в случае нового или необъяснимого желудочно-кишечного кровотечения.

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 Гэттестив у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных не выявлено прямой или косвенной репродуктивной токсичности препарата Гэттестив (см. раздел 5.3.). В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата Гэттестив 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. Не исключен риск для новорожденных детей/младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата Гэттестив 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 Гэттестив 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

Нежелательные реакции (НР) представлены по результатам двух плацебо-контролируемых клинических исследований тедуглутида с участием 109 пациентов с СКК, получавших препарат в дозах 0,05 мг/кг/сут и 0,10 мг/кг/сут до 24 недель. Нежелательные реакции развились примерно у 52% пациентов, получавших лечение тедуглутидом (по сравнению с 36% пациентов, получавших плацебо). Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными в КИ тедуглутида, были: боль в животе и вздутие живота (45%), инфекции дыхательных путей (28%) (включая назофарингит, грипп, инфекции верхних и нижних дыхательных путей), тошнота (26%), реакции в месте введения (26%), головная боль (16%) и рвота (14%). Примерно у 38% пациентов со стомой, получавших терапию тедуглутидом, развились осложнения со стороны желудочно-кишечной стомы. Большинство НР были легкой или средней степени тяжести.

В долгосрочном открытом исследовании применения тедуглутида в дозе 0,05 мг/кг/день в течение до 30 месяцев не было выявлено новых сигналов по безопасности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены ниже согласно классификации органов и систем органов MedDRA и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной категории нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	инфекции дыхательных путей*	гриппоподобное заболевание		
Нарушения со стороны иммунной системы				гиперчувствительность
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	колоректальный полип, стеноз толстой кишки, флатуленция, обструкция кишечника, стеноз протока поджелудочной железы, панкреатит ⁺ , стеноз тонкой кишки	<i>полип тонкой кишки[‡]</i>	<i>желудочный полип</i>
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		холецистит, острый холецистит		
Общие нарушения и реакции в месте введения	реакция в месте инъекции [§]	периферические отеки		<i>задержка жидкости</i>
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	осложнения со стороны желудочно-кишечной стомы			
НР, зарегистрированные в рамках пострегистрационного периода применения препарата, выделены <i>курсивом</i>. * включает следующие предпочтительные термины: назофарингит, грипп, инфекции верхних дыхательных путей и инфекции нижних дыхательных путей. ⁺ включает следующие предпочтительные термины: панкреатит, <i>острый панкреатит</i> и хронический панкреатит. [‡] локализация: двенадцатиперстная кишка, тощая кишка и подвздошная кишка. [§] включает следующие предпочтительные термины: гематома в месте инъекции, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, отечность в месте инъекции, кровоизлияние в месте инъекции, уплотнение в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, зуд в месте инъекции, сыпь в месте инъекции, крапивница в месте инъекции и ощущение тепла в месте инъекции.				

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуногенность

В соответствии с потенциально иммуногенными свойствами лекарственных препаратов, содержащих пептиды, применение препарата Гэттестив 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. В ходе КИ 3 фазы у 28% пациентов с СКК, которые получали тедуглутид в течение ≥ 2 лет, были обнаружены антитела к белку *E. 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 3 завершённых клинических исследованиях у детей (в возрасте от 4 до 12 месяцев скорректированного гестационного возраста) профиль безопасности соответствовал профилю безопасности, наблюдавшемуся в предыдущих педиатрических исследованиях, новых аспектов, связанных с безопасностью, не выявлено.

Длительные данные по безопасности для детской популяции ограничены. Данные для детей в возрасте до 4 месяцев 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

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-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 7172 235135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а
Телефон: +375 17 242-00-29
Факс: +375 17 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

4.9. Передозировка

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.).

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 (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

Конечный 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. Накопления тедуглутида не наблюдалось после повторных подкожных введений.

Дозовая линейность

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 скорректированного гестационного возраста до 17 лет) с помощью метода популяционного фармакокинетического моделирования после подкожного введения тедуглутида на основании отбора образцов для исследования ФК в популяции после п/к введения в дозе 0,05 мг/кг в сутки. 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 слизистой 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).

Токсическое влияние на репродуктивную систему и развитие плода

Исследования токсического 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, внутриутробные показатели 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

Лиофилизат

L-гистидин

маннитол

натрия дигидрофосфата моногидрат

натрия гидрофосфата гептагидрат

1N раствор хлороводородной кислоты (для коррекции pH)

1M раствор натрия гидроксида (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.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат

4 года.

Растворитель

4 года.

Восстановленный раствор

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора была продемонстрирована при хранении в течение 3 часов при температуре 25 °С.

С микробиологической точки зрения, если метод восстановления не исключает риск микробного загрязнения, восстановленный раствор необходимо ввести немедленно после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата:

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора была продемонстрирована при хранении в течение 3 часов при температуре 25 °С.

С микробиологической точки зрения, если метод восстановления не исключает риск микробного загрязнения, восстановленный раствор необходимо ввести немедленно после приготовления.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат: количество препарата, содержащее 5 мг тедуглутида, помещают во флакон (3 мл) из боросиликатного стекла (тип I), укупоренный бромбутилкаучуковой пробкой (13 мм), уплотненной алюминиевым колпачком, снабженным отрывным пластиковым диском типа «flip-off».

Растворитель: 0,5 мл растворителя в предварительно заполненном шприце (1,5 мл) из боросиликатного стекла (тип I), с бороздкой и насадкой Люэра, запечатанной пробкой из бромобутилового каучука, покрытой пленкой FluroTec®.

По 28 флаконов с лиофилизатом и по 28 предварительно заполненных шприцев с растворителем с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

Для контроля первого вскрытия пачки предусмотрено наличие двух специальных стикеров.

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

Инструкция по приготовлению препарата перед введением пациенту.

Только для однократного применения.

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 пациента соответствующим образом.

Таблицы с указанием рекомендуемого вводимого объема препарата с учетом массы тела взрослого пациента и пациента детского возраста представлены в разделе 4.2.

Приготовление восстановленного раствора

Восстановленный раствор представляет собой прозрачный либо со слабой опалесценцией, бесцветный раствор. Нельзя использовать мутный или содержащий твердые частицы раствор.

К предварительно заполненному шприцу следует присоединить иглу для восстановления.

Затем добавить весь растворитель из предварительно заполненного шприца во флакон для растворения порошка.

Флакон не следует встряхивать, его следует вращать между ладонями и осторожно повернуть вверх-вниз один раз. Когда во флаконе образуется прозрачный бесцветный раствор, его следует набрать в шприц для инъекций объемом 1 мл (или шприц для инъекций 0,5 мл или менее для применения у детей) с интервалом шкалы 0,02 мл или менее (не входит в комплект).

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.

Раствор необходимо вводить подкожно в очищенную область на животе или, если это невозможно, на бедре (см. раздел 4.2.) с помощью тонкой иглы для подкожной инъекции.

Пошаговая инструкция по приготовлению и введению препарата Гэттестив приведена в листке-вкладыше.

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

Все иглы и шприцы следует утилизировать в контейнер для утилизации острых предметов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Фармасьютикалс Интернешнл АГ Айерленд Бренч, Ирландия
Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2, Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Ireland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
Тел: +7 (495) 933-55-11
Факс: +7 (495) 502-16-25
Адрес электронной почты: russia@takeda.com

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»
050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77
Тел: + 7 (727) 244 40 04
Адрес электронной почты: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика) в Республике Беларусь
220030, г. Минск, ул. Интернациональная, 36–1 офис 522
Тел.: +375 17 240 41 20
Факс: +375 17 240 41 30
Адрес электронной почты: AE.Belarus@takeda.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(004168)-(РГ-RU)
Республика Казахстан: ЛП-№004168-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Российская Федерация: 26.12.2023
Республика Казахстан: 26.03.2025

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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