

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revestive® 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 5 mg Teduglutid*.

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Revestive ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Facharztes oder einer qualifizierten medizinischen Fachkraft mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS) begonnen werden.

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

Der Behandlungseffekt sollte nach 6 Monaten beurteilt werden. Die klinische Beurteilung des Arztes sollte individuelle Behandlungsziele und Präferenzen des Patienten umfassen. Wenn keine allgemeine Verbesserung der Beschwerden des Patienten erzielt wird, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei allen Patienten sollte die Wirksamkeit und Sicherheit gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien regelmäßig und engmaschig überwacht werden. Für Patienten, die nicht mehr parenteral ernährt wer-

den, wird die Fortsetzung der Behandlung empfohlen.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis Revestive beträgt einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Die Tabelle im Abschnitt 6.6 gibt das pro kg Körpergewicht zu injizierende Volumen an. Aufgrund der Heterogenität der KDS-Population kann für manche Patienten unter sorgfältiger Beobachtung eine Anpassung, d. h. eine Verminderung, der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden, um die Verträglichkeit der Behandlung zu optimieren. Falls eine Dosis vergessen wird, muss diese so bald wie möglich am selben Tag appliziert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren ist nicht erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leicht ausgeprägten Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und bei Patienten mit terminalen Nierenerkrankungen sollte die tägliche Dosis um 50 % reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Basierend auf einer klinischen Studie an Patienten im Child-Pugh-Stadium B ist eine Dosisanpassung bei leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Klinische Studien zu Revestive an Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Revestive bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die rekonstituierte Lösung wird durch subkutane Injektion einmal täglich angewendet. Dabei sollte jedes Mal ein anderer der 4 Quadranten des Abdomens als Injektionsstelle gewählt werden. Sollte eine Injektion ins Abdomen durch Schmerzen, narbiges oder verhärtetes Gewebe behindert werden, kann der Oberschenkel ebenfalls gewählt werden. Revestive darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität).

Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dickdarmpolypen

Zu Beginn der Behandlung mit Revestive sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden. Während der ersten zwei Behandlungsjahre mit Revestive wird eine jährliche Nachfolgekoloskopie (oder ein anderes Bildgebungsverfahren) empfohlen. Weitere Koloskopie-Untersuchungen sollten im Mindestabstand von fünf Jahren wiederholt werden. Anhand der Patientenmerkmale (z. B. Alter, zugrundeliegende Erkrankungen) sollte individuell bewertet werden, ob engmaschigere Kontrollen notwendig sind. Siehe auch Abschnitt 5.1. Falls ein Darmpolyp entdeckt wird, wird die Befolgung der aktuellen Leitlinien zur Nachsorge bei Darmpolypen empfohlen. Im Falle einer Malignität ist die Behandlung mit Revestive zu beenden (siehe Abschnitt 4.3).

Neoplasien des gastrointestinalen und hepatobiliären Systems

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

Gallenblase und Gallenwege

Fälle von Gallenblasenentzündung (Cholezystitis), Gallengangentzündung (Cholangitis) und Gallensteinbildung (Cholelithiasis) sind in klinischen Studien berichtet worden. Beim Auftreten von Symptomen, die einem Krankheitsbild der Gallenblase oder der Gallenwege zuzuordnen sind, muss die Notwendigkeit der weiteren Behandlung mit Revestive erneut beurteilt werden.

Erkrankungen des Pankreas

Nebenwirkungen, die die Bauchspeicheldrüse betreffen, wie chronische oder akute Pankreatitis, Stenosen des Pankreasgangs, Pankreasinfektionen oder erhöhte Amylase und Lipase im Blut sind in klinischen Studien beobachtet worden. Beim Vorliegen von Nebenwirkungen, welche die Bauchspeicheldrüse betreffen, muss die Notwendigkeit der Behandlung mit Revestive erneut bewertet werden.

Überwachung des Dünndarms, der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas

KDS-Patienten sollten gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien engmaschig überwacht werden. Dies umfasst gewöhnlich eine Überwachung der Funktion des Dünndarms sowie der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas auf bestimmte Anzeichen und Symptome. Sollten diese erkennbar sein, so sind zusätzliche Laboruntersuchungen und angemessene bildgebende Verfahren anzuwenden.

Darmverschluss

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

Herz-Kreislauf-System

Aufgrund einer erhöhten Flüssigkeitsabsorption sollten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Hypertonie hinsichtlich einer Flüssigkeitsretention überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Therapie. Patienten sollten angewiesen werden, bei plötzlicher Gewichtszunahme, Schwellungen der Fußknöchel und/oder Dyspnoe ihren Arzt aufzusuchen. Generell kann eine Flüssigkeitsretention durch angemessene und rechtzeitige Bewertung des Bedarfs an parenteraler Ernährung vermieden werden. Diese Bewertung sollte in den ersten Monaten der Behandlung engmaschiger vorgenommen werden. Im Fall einer signifikanten Verschlechterung der kardiovaskulären Erkrankung muss die Notwendigkeit der weiteren Therapie mit Revestive neu bewertet werden.

Begleitmedikation

Patienten, die eine orale Begleitmedikation mit Arzneimitteln erhalten, die eine Dositration erfordern oder einen engen therapeutischen Bereich haben, sollten aufgrund eventuell erhöhter Absorption sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Begleiterkrankungen

Revestive wurde an Patienten mit schwerwiegenden, klinisch instabilen Begleiterkrankungen (z. B. kardiovaskulär, respiratorisch, renal, infektiös, endokrin, hepatisch oder ZNS-Erkrankungen) und an Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte der letzten 5 Jahre nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3). Bei Verschreibung von Revestive ist daher bei dieser Patientengruppe besondere Vorsicht geboten.

Lebererkrankungen

Revestive wurde an Patienten mit schwerwiegenden Lebererkrankungen nicht untersucht. Die Daten aus klinischen Studien an Patienten mit mäßiger Lebererkrankung geben keine Hinweise auf eine Anwendungsbeschränkung bei dieser Patientengruppe.

Therapieeinstellung

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

Sonstige Bestandteile

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

Revestive sollte mit Vorsicht bei Personen mit bekannter Tetracyclin-Allergie angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Revestive bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben in Bezug auf Reproduktionstoxizität nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen hingewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Revestive während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teduglutid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Nach einmaliger subkutaner Injektion von 25 mg/kg lag die mittlere Teduglutid-Konzentration in der Milch bei Ratten bei weniger als 3 % der mütterlichen Teduglutid-Plasmakonzentration. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Revestive während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Basierend auf 2 Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Revestive an 109 KDS-Patienten, die mit einer Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag und 0,10 mg/kg/Tag bis zu 24 Wochen lang behandelt wurden, wurde das Nebenwirkungsprofil erfasst. Bei ca. 52 % der mit Teduglutid behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf (*gegenüber* 36 % der mit Placebo behandelten Patienten). Als häufigste Nebenwirkung wurden beschrieben: abdominale Schmerzen und Blähungen (49 %), Atemwegsinfektionen (28 %), Übelkeit (27 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (21 %), Kopfschmerzen (17 %), Erbrechen (14 %) und periphere Ödeme (10 %). Bei etwa 38 % der behandelten Patienten mit Stoma gab es gastrointestinale Komplikationen des Stomas. Die Mehrheit der Reaktionen war leicht oder mäßig ausgeprägt.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Immunogenität**

Entsprechend den potentiell immunologischen Eigenschaften von Arzneimitteln, die Peptide enthalten, kann die Anwendung von Revestive möglicherweise zur Entwicklung von Antikörpern führen. In klinischen Phase-3-Studien an Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die Revestive für ≥ 2 Jahre erhielten, haben 39 % der Patienten Antikörper gegen Teduglutid und 21 % Antikörper gegen *Escherichia coli*-Protein entwickelt (Rückstände aus dem Herstellungsprozess). Die Antikörperbildung führte nicht zu klinisch relevanten Auswirkungen, reduzierter Wirksamkeit oder veränderter Pharmakokinetik von Revestive.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 21 % der mit Revestive behandelten KDS-Patienten auf. Die Reaktionen wiesen eine Dosis-Abhängigkeit auf und kamen mit einer ähnlichen Häufigkeit bei Patienten vor, die mit der empfohlenen Dosis von 0,05 mg/kg/Tag Revestive oder mit Placebo behandelt wurden (Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 12 % der mit Placebo, bei 13 % der mit 0,05 mg/kg/Tag Revestive und bei 41 % der mit 0,10 mg/kg/Tag Revestive behandelten Patienten beobachtet). Die Reaktionen schlossen Erytheme, Hämatome und Schmerzen an der Injektionsstelle ein (siehe auch Abschnitt 5.3).

C-reaktives Protein

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

Häufigkeit	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Systemorganklassen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der Atemwege	Grippe	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände Schlafstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie	
Herzerkrankungen		kongestive Herzinsuffizienz	
Gefäßerkrankungen		Hitzegefühl	Synkopen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	abdominale Schmerzen und Blähungen Erbrechen Übelkeit gastrointestinale Stoma-Komplikationen*	Pankreatitis Darmverschluss	
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholestase und Cholezystitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		allergische Dermatitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenkoliken Empfindlichkeit im Nierenlager	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	peripheres Ödem Reaktionen an der Injektionsstelle	Brustschmerzen nächtliches Schwitzen	
Untersuchungen		C-reaktives Protein erhöht	

* Eine gastrointestinale Komplikation am Stoma (Schwellung des Stomas und damit verbundene Komplikationen) ist eher als ein Zeichen der Wirksamkeit und nicht als eine Nebenwirkung einzustufen.

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Das in der Natur vorkommende humane Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2) ist ein Peptid, das von den intestinalen L-Zellen sezerniert wird. Es ist dafür bekannt, den intestinalen und den portalen Blutfluss zu erhö-

hen, die Sekretion der Magensäure zu hemmen und die Darmaktivität zu senken. Teduglutid ist ein Analog des GLP-2. In einigen präklinischen Studien zeigte sich, dass Teduglutid die Unversehrtheit der Schleimhaut erhält, indem es die Wiederherstellung des normalen Wachstums fördert. Dem liegt eine Zunahme der Darmzottenhöhe und der Darmkryptentiefe zugrunde.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Basierend auf den Bedenken, welche sich aus den präklinischen Studien ergaben (siehe Abschnitt 5.3), und dem angenommenen Wirkungsmechanismus mit trophischen Effekten auf die Darmschleimhaut scheint es ein Risiko für die Förderung von Neoplasmen im Dünndarm und/oder Colon zu geben. Die durchgeführten klinischen Studien konnten dieses Risiko weder ausschließen noch bestätigen. Einige Fälle von gutartigen Colon-Polypen traten während der Studien auf, jedoch war die Häufigkeit verglichen mit den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, nicht erhöht. Zusätzlich zum Bedarf einer Koloskopie inklusive einer Entfernung von Polypen zum Beginn der Behand-

lung (siehe Abschnitt 4.4) sollte für jeden Patienten die Notwendigkeit für engmaschigere Kontrollen abgeschätzt werden, basierend auf den Merkmalen der Patienten (z. B. Alter und zugrunde liegende Krankheit, vorheriges Auftreten von Polypen etc.).

Klinische Wirksamkeit

Revestive wurde in klinischen Studien an 17 Patienten mit KDS untersucht, die fünf Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Dabei wurden bei den Patienten folgende Dosierungen angewendet: 0,03, 0,10 oder 0,15 mg/kg Teduglutid einmal täglich oder 0,05 bzw. 0,075 mg/kg zweimal täglich in einer 21-tägigen multizentrischen, offenen Dosisfindungsstudie. Die Behandlung resultierte in einer erhöhten gastrointestinalen Flüssigkeitsabsorption von etwa 750–1000 ml/Tag mit einer verbesserten Absorption von Makronährstoffen und Elektrolyten, einer verringerten stomalen oder fäkalen Flüssigkeits- und Makronährstoffausscheidung und einer erhöhten strukturellen und funktionellen Anpassung der Darmmukosa. Strukturelle Anpassungen waren von vorübergehender Natur und unterlagen einer Rückbildung auf den vorherigen Zustand innerhalb von drei Wochen nach Abbruch der Therapie.

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

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

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

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

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

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

Von den 12 Patienten, die nicht in die Pivot-Studie randomisiert wurden, schlossen 6 Patienten die 24-monatige Behandlung mit Revestive ab. Die mittlere Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung lag bei 4,0 l/Woche (39,4% Reduktion vom Ausgangswert – der Beginn der Verlängerungsstudie), und 4 von den 6 Patienten (66,7%), welche die Studie abschlossen, erreichten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 20% oder mehr. Am Ende der Studie erreichten 3 (50%), 2 (33%) und 2 (33%) Patienten eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 1, 2 bzw. 3 Tagen pro Woche. Bei einem Patienten wurde die parenterale Ernährung während der Behandlung mit Revestive abgesetzt.

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

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

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

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

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

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

Zwei Patienten, die mit der empfohlenen Teduglutid-Dosis behandelt wurden, konnten nach 24 Wochen die parenterale Ernährung absetzen. Bei einem weiteren Patienten aus der Follow-up-Studie konnte die parenterale Ernährung vollständig abgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Einreichung von Studienergebnissen zu Revestive für eine bis mehrere Patientengruppen der pädiatrischen Population mit KDS zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 zur Anwendung an Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Dosis-Linearität

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

Pharmakokinetik in Subpopulationen

Geschlechtsspezifitäten

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Lebererkrankungen

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Kanzerogenität/Mutagenität

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

In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden unter den behandlungsabhängigen gutartigen Neoplasmen Tumoren des Gallengangepithels in männlichen Tieren beobachtet, die Teduglutid-Plasmawerte aufwiesen, die ca. 32- bis 155-mal höher lagen als bei Patienten, denen die empfohlene tägliche Dosis verabreicht wurde (mit einer Häufigkeit von 1 von 44 bzw. 4 von 48). Adenome der Mukosa des Jejunums wurden in 1 von 50 bzw. 5 von 50 männlichen Tieren beobachtet, welche Teduglutid-Plasmawerte aufwiesen, die ca. 10- bis 155-mal höher lagen als bei Patienten, welchen die empfohlene tägliche Dosis verabreicht wurde. Zusätzlich wurde ein Adenokarzinom des Jejunums in einer männlichen Ratte beobachtet, welcher die niedrigste getestete Dosis verabreicht wurde (Plasmaexpositionsunterschied Tier:Mensch etwa 10-fach).

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
L-Histidin
Mannitol
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution sollte die Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Allerdings wurde die chemische und physikalische Stabilität für 3 Stunden bei 25 °C belegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 mg Teduglutid-Pulver in einer Durchstechflasche (Glas) mit einem Gummistopfen (Brombutyl).

0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) und Spritzenkolben (Kunststoff) zum Verbinden mit der Fertigspritze.

Packungsgröße mit 28 Durchstechflaschen mit Pulver, 28 Fertigspritzen und 6 Spritzenkolben

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Anzahl der nötigen Durchstechflaschen für die Anwendung einer Dosis muss auf der Grundlage des Gewichts des jeweiligen Patienten und der empfohlenen Dosis von 0,05 mg/kg/Tag bestimmt werden (siehe Injektionsvolumen in der unten stehenden Tabelle). Bei jedem Besuchstermin sollte der Patient gewogen werden. Es sollte die

bis zum nächsten Besuchstermin anzuwendende Dosis bestimmt werden, und der Arzt sollte diese dem Patienten mitteilen.

Die folgende Tabelle gibt das Injektionsvolumen pro Körpergewicht wieder:

Körpergewicht	Injektionsvolumen
38–41 kg	0,20 ml
42–45 kg	0,22 ml
46–49 kg	0,24 ml
50–53 kg	0,26 ml
54–57 kg	0,28 ml
58–61 kg	0,30 ml
62–65 kg	0,32 ml
66–69 kg	0,34 ml
70–73 kg	0,36 ml
74–77 kg	0,38 ml
78–81 kg	0,40 ml
82–85 kg	0,42 ml
86–89 kg	0,44 ml
90–93 kg	0,46 ml

Die Fertigspritze muss mit dem Spritzenkolben und einer Rekonstitutionsnadel verbunden werden.

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

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

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

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

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

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

Nur zur einmaligen Anwendung.

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

Alle Nadeln und Spritzen müssen in ein durchstichsicheres Behältnis entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irland
Tel.: + 800 6774 4357

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/12/787/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

05/2014

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt