

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revestive 1,25 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 1,25 mg teduglutide*.

Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 1,25 mg teduglutide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 2,5 mg/ml.

*Een *glucagon-like-peptide-2* (GLP-2-)analoog geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Revestive is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 1 jaar en ouder met kortedarmsyndroom (SBS). Na chirurgie dienen patiënten stabiel te zijn na een periode van intestinale aanpassing.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient gestart te worden onder het toezicht van een medische beroepsbeoefenaar met ervaring in de behandeling van SBS.

De behandeling dient niet gestart te worden totdat het redelijk is aan te nemen dat de patiënt stabiel is na een periode van intestinale aanpassing. Vóór de start van de behandeling dient een optimalisatie en stabilisatie te gebeuren van de intraveneuze vocht- en voedingsondersteuning.

Bij een klinische beoordeling door de arts dienen de doelstellingen van de behandeling op individueel niveau en de voorkeuren van de patiënt in overweging te worden genomen. De behandeling moet stopgezet worden wanneer geen algemene verbetering van de toestand van de patiënt bereikt wordt. De werkzaamheid en veiligheid dienen bij alle patiënten op continue basis nauwlettend gevolgd te worden volgens de klinische behandelingsrichtlijnen.

Dosering

Pediatrische patiënten (≥ 1 jaar)

De behandeling moet worden ingesteld onder toezicht van een medische beroepsbeoefenaar die

ervaren is in de behandeling van pediatrische SBS.

De aanbevolen dosis Revestive bij kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 tot 17 jaar) is 0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags. Het injectievolume per lichaamsgewicht wanneer de injectieflacon met een sterkte van 1,25 mg wordt gebruikt, wordt weergegeven in Tabel 1 hieronder. Voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van >20 kg moet de injectieflacon met een sterkte van 5 mg worden gebruikt.

Als een dosis wordt vergeten, dan dient deze dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag geïnjecteerd te worden. Er wordt een behandelingsperiode van 6 maanden aanbevolen, waarna het behandelingseffect moet worden geëvalueerd. Bij kinderen onder de 2 jaar, dient de behandeling na 12 weken te worden geëvalueerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten na 6 maanden (zie rubriek 5.1).

Tabel 1

Lichaamsgewicht	Sterkte van 1,25 mg Te injecteren volume
5-6 kg	0,10 ml
7-8 kg	0,14 ml
9-10 kg	0,18 ml
11-12 kg	0,22 ml
13-14 kg	0,26 ml
15-16 kg	0,30 ml
17-18 kg	0,34 ml
19-20 kg	0,38 ml
>20 kg	Gebruik de injectieflacon met een sterkte van 5 mg

De momenteel beschikbare gegevens over kinderen jonger dan 1 jaar worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Bij pediatrische patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring minder dan 50 ml/min), en terminale nierziekte, dient de dagelijkse dosis gereduceerd te worden met 50% (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten met lichte en matige leverfunctiestoornissen, gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij volwassen personen met Child-Pugh graad B. Revestive werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing dient eenmaal per dag toegediend te worden via subcutane injectie. Hierbij dient de plaats van toediening afgewisseld te worden tussen 1 van de 4 kwadranten van het abdomen. Als een injectie in het abdomen belemmerd wordt door pijn, littekens of verhard weefsel kan ook de dij worden gebruikt. Revestive dient niet intraveneus of intramusculair toegediend te worden.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of restsporen van tetracycline.

Actieve of vermoede kwaadaardige aandoeningen.

Patiënten met een voorgeschiedenis, gedurende de voorgaande 5 jaar, van kwaadaardige aandoeningen in het maag-darmstelsel, waaronder het hepatobiliaire systeem en de pancreas.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt sterk aanbevolen om, telkens wanneer Revestive bij een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te noteren zodat een verband wordt bijgehouden tussen de patiënt en de partij van het product.

Volwassenen

Colorectale poliepen

Een colonoscopie met verwijdering van poliepen dient uitgevoerd te worden bij de start van een behandeling met Revestive. Tijdens de eerste 2 jaar van behandeling met Revestive worden eenmaal per jaar colonoscopieën (of andere beeldvorming) ter opvolging aanbevolen. Volgende colonoscopieën worden aangeraden met een minimuminterval van 5 jaar. Er dient een individuele beoordeling uitgevoerd te worden van de noodzaak voor een hogere controlefrequentie gebaseerd op de kenmerken van de patiënt (bv. leeftijd, onderliggende ziekte). Zie ook rubriek 5.1. Als een poliep wordt gevonden, wordt het aanbevolen zich te houden aan de huidige richtlijnen omtrent de opvolging van poliepen. In geval van een kwaadaardige aandoening, moet de behandeling met Revestive gestopt worden (zie rubriek 4.3).

Neoplasieën van het maag-darmstelsel, inclusief het hepatobiliaire kanaal

In een carcinogeniciteitsonderzoek uitgevoerd op ratten werden goedaardige tumoren gevonden in de dunne darm en de extrahepatische galwegen. Deze waarnemingen werden niet bevestigd in klinische onderzoeken die langer dan één jaar duurden. Als een neoplasie gevonden wordt, dient deze verwijderd te worden. In geval van een kwaadaardige aandoening, moet de behandeling met Revestive gestopt worden (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Galblaas en galwegen

In klinische onderzoeken werden gevallen van cholecystitis, cholangitis en cholelithiasis gerapporteerd. In geval van symptomen gerelateerd aan de galblaas of de galwegen dient de noodzaak van een voortgezette behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Pancreasaandoeningen

Bijwerkingen gerelateerd aan de pancreas, zoals chronische en acute pancreatitis, stenose van de pancreaswegen, pancreasinfectie en verhoogde bloedwaarden van amylase en lipase, werden gerapporteerd in klinische onderzoeken. In geval van bijwerkingen gerelateerd aan de pancreas dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Monitoring van de dunne darm, galblaas en galwegen, en pancreas

Patiënten met SBS dienen nauwgezet gevolgd te worden volgens de klinische behandelingsrichtlijnen. Dit omvat gewoonlijk het controleren van de werking van de dunne darm, galblaas en galwegen, en pancreas, op klachten en symptomen en, indien aangewezen, bijkomende laboratoriumonderzoeken en geschikte beeldvormingstechnieken.

Intestinale obstructie

In klinische onderzoeken werden gevallen van intestinale obstructie gerapporteerd. In geval van terugkerende intestinale obstructies dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Overvulling met vocht en elektrolytenevenwicht

Om een overvulling met vocht of dehydratatie te voorkomen, dient de parenterale ondersteuning bij patiënten die Revestive nemen zorgvuldig aangepast te worden. Het elektrolytenevenwicht en de vochtstatus moeten zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de behandeling, vooral tijdens de initiële therapeutische respons en de stopzetting van de behandeling met Revestive.

Overvulling met vocht:

In klinische onderzoeken is overvulling met vocht waargenomen. Bijwerkingen van overvulling met vocht kwamen het vaakst voor tijdens de eerste 4 weken van de therapie en namen geleidelijk aan af.

Door een toename van de vochtabsorptie dienen patiënten met cardiovasculaire ziekten, zoals hartinsufficiëntie en hypertensie, gecontroleerd te worden op overvulling met vocht, met name in het begin van de behandeling. Patiënten dienen geadviseerd te worden contact op te nemen met hun arts in geval van plotse gewichtstoename, een opgezwollen gezicht, opgezwollen enkels en/of dyspneu. In het algemeen kan overvulling met vocht worden voorkomen door geschikte en tijdige beoordeling van de behoefte aan parenterale voeding. Deze beoordeling dient frequenter uitgevoerd te worden gedurende de eerste maanden van de behandeling.

In klinische onderzoeken is congestief hartfalen waargenomen. In geval van een significante verslechtering van de cardiovasculaire aandoening dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Dehydratatie:

Patiënten met SBS zijn vatbaar voor dehydratatie die kan leiden tot acuut nierfalen.

Bij patiënten die Revestive toegediend krijgen, moet de parenterale ondersteuning voorzichtig worden verlaagd en mag deze niet abrupt worden stopgezet. Nadat de parenterale ondersteuning is verlaagd, moet de vochtstatus van de patiënt worden gecontroleerd en moeten, indien nodig, overeenkomstige aanpassingen worden uitgevoerd.

Gelijktijdige geneesmiddelen

Patiënten die gelijktijdig orale geneesmiddelen krijgen die titratie vereisen of met een nauwe therapeutische index dienen nauwlettend gevolgd te worden wegens het potentiële risico op verhoogde absorptie (zie rubriek 4.5).

Speciale klinische aandoeningen

Revestive werd niet bestudeerd bij patiënten met gelijktijdig aanwezige ernstige, klinisch onstabiele aandoeningen (bv. cardiovasculair, respiratoir, renaal, infectieus, endocrien, hepatisch of CZS) of bij patiënten die de voorgaande 5 jaar kwaadaardige aandoeningen hadden (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Revestive.

Leverfunctiestoornissen

Revestive is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. De gegevens van het gebruik bij personen met een matige leverfunctiestoornis duiden niet op de noodzaak van beperking van het gebruik.

Stopzetten van de behandeling

Het stopzetten van de behandeling met Revestive dient voorzichtig te gebeuren wegens het risico op dehydratatie.

Pediatrische patiënten

Zie ook algemene voorzorgen voor volwassenen in deze rubriek.

Colorectale poliepen/neoplasie

Voordat de behandeling met Revestive wordt ingesteld, moet voor elk kind en elke adolescent een test op fecaal occult bloed worden gedaan. Colonoscopie/sigmoïdoscopie is vereist als er tekenen zijn van onverklaard bloed in de ontlasting. Vervolgens moet jaarlijks worden getest op fecaal occult bloed bij

kinderen en adolescenten terwijl zij Revestive krijgen.

Bij elk kind en elke adolescent wordt een colonoscopie/sigmoïdoscopie aanbevolen na één jaar behandeling, vervolgens om de 5 jaar terwijl zij continu worden behandeld met Revestive en als zij nieuwe of onverklaarde gastro-intestinale bloedingen hebben.

Hulpstoffen

Revestive bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Revestive aan personen met bekende overgevoeligheid voor tetracycline (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Een in-vitro-onderzoek geeft aan dat teduglutide geneesmiddelmetaboliserende cytochroom-P450-enzymen niet remt. Gebaseerd op het farmacodynamische effect van teduglutide is er sprake van een mogelijk verhoogde absorptie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Revestive bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Revestive te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of teduglutide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten was de gemiddelde teduglutideconcentratie in de melk minder dan 3% van de plasmaconcentratie bij de moeder na een enkele subcutane injectie van 25 mg/kg. Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Revestive te vermijden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van teduglutide op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens uit dieronderzoek duiden niet op verminderde vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Revestive heeft geringe invloed op de rijvaardigheid, op de fietsvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gevallen van syncope werden echter gerapporteerd in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Zulke voorvallen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid, op de fietsvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 2 placebogecontroleerde klinische onderzoeken met teduglutide, bij 109 volwassen patiënten met SBS die met doses van 0,05 mg/kg/dag en 0,10 mg/kg/dag gedurende 24 weken werden behandeld, werden bijwerkingen gezien. Ongeveer 52% van de patiënten behandeld met teduglutide heeft bijwerkingen ervaren (*versus* 36% van de patiënten die placebo ontvingen). De meest frequent voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd, waren abdominale pijn en opgeblazen gevoel (45%), luchtweginfecties (28%) (waaronder nasofaryngitis, griep, infectie van de bovenste luchtwegen en infectie van de onderste luchtwegen), misselijkheid (26%), reacties op de plaats van injectie (26%), hoofdpijn (16%) en braken (14%). Ongeveer 38% van de behandelde patiënten met een stoma had

gastro-intestinale stomacomplicaties. De meerderheid van deze reacties was licht tot matig.

Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aangetroffen bij patiënten die in een *open-label* langetermijnvervolgonderzoek gedurende 30 maanden aan 0,05 mg/kg/dag teduglutide zijn blootgesteld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder vermeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Alle bijwerkingen die tijdens de ervaring na het in de handel brengen zijn vastgesteld, zijn *schuin gedrukt*.

Frequentie	Ze er vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Systeem/ orgaanklasse				
Infecties en parasitaire aandoeningen	Luchtweginfectie*	<i>Griepachtige ziekte</i>		
Immuunsysteem-aandoeningen				<i>Overgevoeligheid</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust Overvulling		
Psychische stoornissen		Angst Insomnia		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			
Hartaandoeningen		Congestiefhartfalen		
Bloedvataandoeningen			Syncope	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten Dyspneu		
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale distensie Abdominale pijn Nausea Braken	Colorectale poliep Dikkedarmstenose Flatulentie Intestinale obstructie Ductus pancreaticus stenose Pancreatitis [†] Dunnedarmstenose	Dunnedarmpoliep	<i>Maagpoliep</i>
Lever- en galaandoeningen		Cholecystitis Cholecystitis acuut		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie [‡]	Oedeem perifeer		<i>Vochtreten</i> tie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Complicatie ten gevolge van gastro-intestinaal stoma			

*Omvat de volgende voorkeurstermen: nasofaryngitis, griep, infectie van de bovenste luchtwegen en infectie van de onderste luchtwegen.

†Omvat de volgende voorkeurstermen: pancreatitis, *pancreatitis acuut* en pancreatitis chronisch.

‡Omvat de volgende voorkeurstermen: injectieplaatshematoom, injectieplaatserytheem, injectieplaatspijn, zwelling van injectieplaats en injectieplaatshemorragie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Toediening van Revestive kan mogelijk de aanzet geven tot de ontwikkeling van antistoffen, wat consistent is met de potentieel immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die peptiden bevatten. Op basis van geïntegreerde gegevens van twee onderzoeken bij volwassenen met SBS (een 6 maanden durend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, gevolgd door een 24 maanden durend, *open-label* onderzoek) bedroeg de ontwikkeling van antistoffen tegen teduglutide bij personen bij wie eenmaal daags 0,05 mg/kg teduglutide subcutaan werd toegediend 3% (2/60) in maand 3, 17% (13/77) in maand 6, 24% (16/67) in maand 12, 33% (11/33) in maand 24 en 48% (14/29) in maand 30. In fase 3-onderzoeken bij patiënten met SBS die gedurende ≥ 2 jaar teduglutide kregen, ontwikkelde 28% van de patiënten antistoffen tegen *E. coli*-eiwit (gasheer celproteïne achtergebleven na de vervaardiging). Deze vorming van antistoffen werd niet geassocieerd met klinisch relevante veiligheidsbevindingen, verminderde werkzaamheid of gewijzigde farmacokinetiek van Revestive.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats traden op bij 26% van de SBS-patiënten behandeld met teduglutide, ten opzichte van 5% van de patiënten in de placebogroep. De reacties omvatten hematoom, erytheem, pijn, zwelling en hemorragie op de injectieplaats (zie ook rubriek 5.3). De meerderheid van de reacties was matig ernstig en geen enkel geval leidde tot stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel.

C-reactief proteïne

Matige toenames (ongeveer 25 mg/l) van C-reactief proteïne werden gezien in de eerste zeven dagen van de behandeling met teduglutide. Bij verdere dagelijkse injecties namen deze continu af. Na 24 weken behandeling met teduglutide vertoonden de patiënten een kleine algemene toename in C-reactief proteïne van gemiddeld ongeveer 1,5 mg/l. Deze veranderingen gingen niet gepaard met enige andere wijzigingen in laboratoriumparameters noch met gerapporteerde klinische symptomen. Er waren geen klinisch relevante gemiddelde toenames van C-reactief proteïne vanaf baseline na een langetermijnbehandeling van 30 maanden met teduglutide.

Pediatrische patiënten

In twee afgeronde klinische onderzoeken werden 87 pediatrische proefpersonen (in de leeftijd van 1 tot 17 jaar) opgenomen en gedurende een periode van maximaal 6 maanden blootgesteld aan teduglutide. Geen enkele proefpersoon verliet de onderzoeken als gevolg van een bijwerking. Het veiligheidsprofiel van teduglutide (inclusief type en frequentie van bijwerkingen, en immunogeniciteit) voor kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 – 17 jaar) was over het algemeen vergelijkbaar met dat voor volwassenen.

In een afgerond klinisch onderzoek bij pediatrische proefpersonen (gecorrigeerde zwangerschapsduur van 4 tot 12 maanden) werden in totaal 10 proefpersonen gerandomiseerd, 5 in de groep met teduglutide en 5 in de groep met standaardzorg, waarvan acht proefpersonen het onderzoek hebben voltooid. Bijwerkingen die in het onderzoek werden gemeld, kwamen overeen met het veiligheidsprofiel dat werd gezien in eerdere pediatrische onderzoeken en er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor pediatrische patiënten zijn er nog geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 Brussel Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be;

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De maximale dosis teduglutide bestudeerd tijdens de klinische ontwikkeling was 86 mg/dag gedurende 8 dagen. Er werden geen onverwachte systemische bijwerkingen gezien (zie rubriek 4.8).

In het geval van een overdosis dient de patiënt zorgvuldig te worden gevolgd door de medische beroepsbeoefenaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, diverse spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, ATC-code: A16AX08

Werkingsmechanisme

Het natuurlijk voorkomend humaan *glucagon-like-peptide-2* (GLP-2) is een peptide dat uitgescheiden wordt door de L-cellen van de darm waarvan bekend is dat het de intestinale en portale bloeddoorstroming verhoogt, de maagzuursecretie remt en de maag-darmmotiliteit vermindert. Teduglutide is een analoog van GLP-2. In verschillende niet-klinische onderzoeken werd aangetoond dat teduglutide de mucosale integriteit behoudt door herstel en normale groei van de darm te bevorderen door een toename van de villushoogte en de cryptediepte.

Farmacodynamische effecten

Vergelijkbaar met GLP-2 bestaat teduglutide uit 33 aminozuren met een aminozuursubstitutie van alanine door glycine op de tweede positie van de N-terminus. Het vervangen van dit ene aminozuur ten opzichte van het natuurlijk voorkomende GLP-2 resulteert in resistentie tegen in-vivodegradatie door het dipeptidylpeptidase-IV-(DPP-IV)-enzym. Dit resulteert in een verlengde halfwaardetijd. Teduglutide verhoogt de villushoogte en de cryptediepte van het intestinale epitheel.

Gebaseerd op de bevindingen afgeleid uit preklinische onderzoeken (zie rubrieken 4.4 en 5.3) en het voorgestelde werkingsmechanisme met de trofische effecten op de intestinale mucosa, lijkt er een risico te zijn op bevordering van neoplasie van de dunne darm en/of het colon. De uitgevoerde klinische onderzoeken konden een dergelijk toegenomen risico niet uitsluiten noch bevestigen. Er was sprake van verscheidene gevallen van goedaardige colorectale poliepen gedurende de onderzoeken; de frequentie was echter niet hoger dan bij patiënten behandeld met placebo. Naast de noodzaak om een colonoscopie met verwijdering van poliepen uit te voeren bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.4), dient iedere patiënt geëvalueerd te worden op de noodzaak tot een versterkt controleschema, gebaseerd op de patiëntkenmerken (bv. leeftijd en onderliggende ziekte, eerder voorkomen van poliepen, enz.).

Klinische werkzaamheid
Pediatrische patiënten

Pediatrische proefpersonen jonger dan 1 jaar

Er werd een 24 weken durend, gerandomiseerd, open-label, multicenter onderzoek uitgevoerd bij 10 zuigelingen met SBS met een leeftijd van 4 tot 12 maanden die afhankelijk waren van parenterale ondersteuning. Het doel was om de veiligheid, werkzaamheid/farmacodynamiek en farmacokinetiek van teduglutide te beoordelen. De proefpersonen werden gerandomiseerd naar 2 groepen: de standaardzorggroep (SOC) (n = 5) en de groep met de teduglutide-behandeling van 0,05 mg/kg/dag (TED) (n = 5).

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen vertoonden 3 (60,0%) van de proefpersonen in de TED-groep en 1 (20,0%) van de proefpersonen in de SOC-groep een minimale reductie van 20% in het volume van parenterale voeding (PS-volume) aan het eind van de behandeling (EOT) t.o.v. de uitgangswaarde (van 2 proefpersonen in de SOC-groep ontbraken de gegevens).

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen was het gemiddelde ($\pm$ SD) PS-volume bij baseline $95,3 \pm 45,93$ ml/kg/dag voor proefpersonen in de TED-groep. De gemiddelde verandering in PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dag, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-24,8 \pm 34,72\%$. De uitgangswaarde van het gemiddelde ($\pm$ SD) PS-volume was $70,9 \pm 14,44$ ml/kg/dag voor proefpersonen in de SOC-groep. De gemiddelde verandering in PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dag, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-16,8 \pm 16,39\%$.

Reductie van calorieën in parenterale voeding

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen was de gemiddelde procentuele verandering in de calorie-inname uit PS bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde $-27,0 \pm 29,47\%$ voor proefpersonen in de TED-groep en $-13,7 \pm 21,87\%$ in de SOC-groep.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Geen enkele proefpersoon bereikte enterale autonomie, d.w.z. een volledige beëindiging van PS gedurende het onderzoek.

Reductie van de infusietijd

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen was de uitgangswaarde van het gemiddelde aantal uren dat PS dagelijks werd gebruikt $11,2 \pm 0,79$ uur in de groep die werd behandeld met teduglutide. De gemiddelde verandering in het dagelijkse PS-gebruik bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-3,1 \pm 3,31$ uur, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-28,9 \pm 30,61\%$. Het de uitgangswaarde van het gemiddelde aantal uren dat PS dagelijks werd gebruikt was $13,0 \pm 1,47$ uur in de SOC-groep. De gemiddelde verandering in het dagelijkse PS-gebruik bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-0,3 \pm 0,63$ uur, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-1,9 \pm 4,59\%$.

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen was de uitgangswaarde van het gemiddelde aantal dagen dat PS per week werd gebruikt $6,7 \pm 0,45$ dagen/week in de TED-groep. De gemiddelde verandering in aantal dagen dat PS werd gebruikt per week bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-1,9 \pm 2,01$ dagen/week, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-28,5 \pm 30,05\%$. De uitgangswaarde van het gemiddelde aantal dagen dat PS per week werd gebruikt was $7,0 \pm 0,00$ dagen/week in de SOC-groep. Er werd geen verandering in de dagelijkse PS waargenomen bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde in de SOC-groep.

Pediatrische proefpersonen tussen 1 en 17 jaar

De weergegeven werkzaamheidsgegevens zijn afkomstig van 2 gecontroleerde studies met pediatrische patiënten die tot 24 weken duurde. Bij deze studies waren 101 patiënten in de volgende

leeftijdsgroepen geïnccludeerd: 5 patiënten 1-2 jaar, 56 patiënten 2 tot <6 jaar, 32 patiënten 6 tot <12 jaar, 7 patiënten 12 tot <17 jaar en 1 patiënt 17 tot <18 jaar. Ondanks de beperkte steekproefgrootte, die geen statistische vergelijkingen van betekenis toeliet, werden in alle leeftijdsgroepen klinisch betekenisvolle, numerieke verminderingen in de behoefte aan parenterale ondersteuning waargenomen.

Teduglutide werd onderzocht in een *open-label*, klinisch onderzoek van 12 weken met 42 pediatrische proefpersonen met SBS in de leeftijd van 1 jaar tot en met 14 jaar die afhankelijk waren van parenterale voeding. De doelstellingen van het onderzoek bestonden uit het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van teduglutide vergeleken met standaardzorg. Gedurende 12 weken werden drie (3) doses teduglutide, 0,0125 mg/kg/dag ($n = 8$), 0,025 mg/kg/dag ($n = 14$) en 0,05 mg/kg/dag ($n = 15$) onderzocht. Vijf (5) personen werden opgenomen in een cohort met standaardzorg.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Bij drie personen (3/15; 20%) op de aanbevolen dosis teduglutide werd de parenterale voeding volledig beëindigd tegen week 12. Na een wash-outperiode van 4 weken werd bij twee van deze patiënten de parenterale voedingsondersteuning hervat.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen bedroeg de gemiddelde verandering in het volume aan parenterale voeding in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde $-2,57 (\pm 3,56)$ l/week bij de ITT-populatie, wat overeenkomt met een gemiddelde daling van $-39,11\% (\pm 40,79)$, vergeleken met $0,43 (\pm 0,75)$ l/week, wat overeenkomt met een stijging van $7,38\% (\pm 12,76)$ bij de cohort met standaardzorg. In week 16 (4 weken na het einde van de behandeling) waren de reducties in het volume aan parenterale voeding nog steeds aantoonbaar, maar in mindere mate dan de reducties die in week 12 werden waargenomen, toen de personen nog teduglutide ontvingen (gemiddelde daling van $-31,80\% [\pm 39,26]$ vergeleken met een stijging van $3,92\% [\pm 16,62]$ in de groep met standaardzorg).

Reductie van calorieën in parenterale voeding

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen was er bij de ITT-populatie in week 12 een gemiddelde verandering in calorie-inname uit parenterale voeding van $-35,11\% (\pm 53,04)$ t.o.v. de uitgangswaarde. De overeenkomstige verandering bij de cohort met standaardzorg bedroeg $4,31\% (\pm 5,36)$. In week 16 bleef de calorie-inname uit parenterale voeding dalen met gemiddelde procentuele veranderingen van $-39,15\% (\pm 39,08)$ t.o.v. de uitgangswaarde vergeleken met $-0,87\% (\pm 9,25)$ voor de cohort met standaardzorg.

Toename in het volume aan enterale voeding en enterale calorieën

Op basis van voorgeschreven gegevens bedroeg de gemiddelde procentuele verandering in enteraal volume in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde $25,82\% (\pm 41,59)$ bij de ITT-populatie, vergeleken met $53,65\% (\pm 57,01)$ bij de cohort met standaardzorg. De overeenkomende toename in enterale calorieën was $58,80\% (\pm 64,20)$, vergeleken met $57,02\% (\pm 55,25)$ in de cohort met standaardzorg.

Reductie van de infusietijd

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen bedroeg de gemiddelde reductie in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde van het aantal dagen/week met parenterale voeding $-1,36 (\pm 2,37)$ dagen/week bij de ITT-populatie, wat overeenkomt met een procentuele reductie van $-24,49\% (\pm 42,46)$. Bij de cohort met standaardzorg was er geen verandering t.o.v. de uitgangswaarde. Vier personen (26,7%) op de aanbevolen dosis teduglutide bereikten minstens een reductie in parenterale voedingsbehoeften van drie dagen.

Op basis van gegevens afkomstig van dagboeken van proefpersonen vertoonden de proefpersonen in week 12 gemiddelde procentuele reducties van $35,55\% (\pm 35,23)$ uur per dag vergeleken met de uitgangswaarde. Dit kwam overeen met reducties van $-4,18 (\pm 4,08)$ in het aantal uren/dag dat parenterale voeding werd gebruikt, terwijl personen in de cohort met standaardzorg op hetzelfde tijdstip slechts een minimale verandering vertoonden voor deze parameter.

Er werd een aanvullend gerandomiseerd, dubbelblind, multicenteronderzoek van 24 weken uitgevoerd met 59 pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 1 jaar tot en met 17 jaar die afhankelijk waren van parenterale ondersteuning. Het doel was om de veiligheid/verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van teduglutide te evalueren. Er werden twee doses van teduglutide onderzocht: 0,025 mg/kg/dag (n=24) en 0,05 mg/kg/dag (n=26); 9 proefpersonen werden opgenomen in een groep met standaardzorg (SOC, *standard of care*). Randomisatie was gestratificeerd naar leeftijd over de dosisgroepen. De hieronder beschreven resultaten komen overeen met de ITT-populatie bij de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Drie (3) pediatrische proefpersonen in de groep met 0,05 mg/kg/dag bereikten het aanvullende eindpunt van enterale autonomie in week 24.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen bereikten 18 proefpersonen (69,2%) in de groep met 0,05 mg/kg/dag het primaire eindpunt van $\geq 20\%$ reductie in het PV/IV-volume aan het einde van de behandeling, ten opzichte van de uitgangswaarde; in de SOC-groep bereikte 1 proefpersoon (11,1%) dit eindpunt.

De gemiddelde verandering in het volume aan parenterale voeding was in week 24, ten opzichte van de uitgangswaarde, op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen, -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/dag, overeenkomend met -41,57% ($\pm 28,90$); de gemiddelde verandering was in de SOC-groep -6,03 ($\pm 4,5$) ml/kg/dag (overeenkomend met -10,21% [$\pm 13,59$]).

Reductie van infusietijd

In week 24 was er een afname van de infusietijd van -3,03 ($\pm 3,84$) uur/dag in de groep met 0,05 mg/kg/dag, overeenkomend met een procentuele verandering van -26,09% ($\pm 36,14$). De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was in de SOC-cohort -0,21 ($\pm 0,69$) uur/dag (-1,75% [$\pm 5,89$]).

De gemiddelde afname van het aantal dagen/week met parenterale voeding in week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde was, op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen, -1,34 ($\pm 2,24$) dagen/week, overeenkomend met een procentuele afname van -21,33% ($\pm 34,09$). Er was geen reductie van het aantal dagen per week met PV/IV-infusie in de SOC-groep.

Volwassenen

Teduglutide werd bestudeerd bij 17 patiënten met SBS verdeeld over vijf behandelingsgroepen gebruikmakend van doses van 0,03; 0,10 of 0,15 mg/kg teduglutide eenmaal per dag of 0,05 of 0,075 mg/kg tweemaal per dag in een 21 dagen durend *open-label*, multicenter onderzoek met variabele dosis. Behandeling leidde tot een verhoogde gastro-intestinale vochtabsorptie van ongeveer 750–1.000 ml/dag met verbeteringen in de absorptie van macronutriënten en elektrolyten, verminderde excretie van macronutriënten en van vocht via de stoma of de feces, en verbetering van cruciale structurele en functionele aanpassingen in de intestinale mucosa. De structurele aanpassingen waren van voorbijgaande aard en keerden terug naar basislijnwaarden binnen 3 weken na het stopzetten van de behandeling.

In het dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-hoofdonderzoek bij patiënten met SBS die parenterale voeding nodig hadden, werden 43 patiënten gerandomiseerd naar een dosis teduglutide van 0,05 mg/kg/dag en 43 patiënten naar placebo gedurende maximaal 24 weken.

Het deel van de personen die behandeld werden met teduglutide bij wie 20% tot 100% reductie aan parenterale voeding in week 20 en 24 werd bereikt, was statistisch significant verschillend van placebo (27 op 43 personen; 62,8% *versus* 13 op 43 patiënten; 30,2%; $p = 0,002$). Behandeling met teduglutide resulteerde in een reductie van 4,4 l/week in parenterale voedingsvereisten (van een uitgangswaarde vóór de behandeling van 12,9 liter) *versus* 2,3 l/week (van een uitgangswaarde vóór behandeling van

13,2 liter) voor placebo na 24 weken. 21 patiënten behandeld met teduglutide (48,8%) *versus* 9 met placebo (20,9%) bereikten ten minste 1 dag reductie in toediening van parenterale voeding ($p = 0,008$).

97% van de patiënten (37 op 39 patiënten behandeld met teduglutide) die het placebogecontroleerde onderzoek afmaakten, werd opgenomen in een langetermijnvervolgonderzoek waar alle patiënten een dosis Revestive van 0,05 mg/kg per dag kregen gedurende nog eens 2 jaar. In totaal namen 88 patiënten deel aan dit vervolgonderzoek, van wie 39 in het eerdere onderzoek behandeld waren met placebo en 12 in het eerdere onderzoek waren opgenomen maar niet gerandomiseerd; 65 van de 88 patiënten voltooiden het vervolgonderzoek. Er bleef bewijs van een verhoogde reactie op de behandeling gedurende 2,5 jaar in alle aan teduglutide blootgestelde groepen voor wat betreft een vermindering van de hoeveelheid parenterale voeding, met een toename van extra dagen zonder parenterale voeding per week en het bereiken van beëindiging van de parenterale ondersteuning.

Dertig (30) van de 43 met teduglutide behandelde patiënten uit het hoofdonderzoek die in het vervolgonderzoek werden opgenomen, hebben in totaal 30 maanden van behandeling voltooid. Hiervan bereikten 28 patiënten (93%) een reductie van 20% of meer aan parenterale ondersteuning. Van de respondenten in het hoofdonderzoek die het vervolgonderzoek voltooiden, behielden 21 van de 22 (96%) hun reactie op teduglutide na nog eens 2 jaar aanvullende behandeling.

De gemiddelde reductie van parenterale voeding ($n = 30$) was 7,55 l/week (een reductie van 65,6% vanaf baseline). Tien (10) personen werden van hun parenterale ondersteuning afgehaald tijdens een behandeling van 30 maanden met teduglutide. Personen bleven op teduglutide, ook als ze niet langer parenterale voeding nodig hadden. Deze 10 personen hadden gedurende 1,2 tot 15,5 jaar behoefte gehad aan parenterale voedingsondersteuning, en vóór de behandeling met teduglutide behoefte aan 3,5 l/week tot 13,4 l/week aan parenterale voedingsondersteuning. Aan het eind van het onderzoek bereikten 21 (70%), 18 (60%) en 18 (60%) van de 30 deelnemers die het onderzoek voltooiden een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning.

Van de 39 placebopersonen voltooiden 29 een behandeling met teduglutide van 24 maanden. De gemiddelde reductie in parenterale voeding was 3,11 l/week (een extra reductie van 28,3%). Zestien (16; 55,2%) van de 29 personen die het onderzoek voltooiden, bereikten een reductie van 20% of meer aan parenterale voeding. Aan het eind van het onderzoek bereikten 14 (48,3%), 7 (24,1%) en 5 (17,2%) patiënten een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning. Twee (2) personen werden tijdens de behandeling met teduglutide van hun parenterale ondersteuning afgehaald.

Van de 12 personen die niet werden gerandomiseerd in het hoofdonderzoek voltooiden 6 behandeling met teduglutide van 24 maanden. De gemiddelde reductie in parenterale voeding was 4,0 l/week (39,4% reductie vanaf baseline – de start van het vervolgonderzoek) en 4 van de 6 personen die het onderzoek voltooiden (66,7%) bereikten een reductie van 20% of meer aan parenterale ondersteuning. Aan het eind van het onderzoek bereikten 3 (50%), 2 (33%) en 2 (33%) een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning. Eén persoon werd tijdens de behandeling met teduglutide van de parenterale ondersteuning afgehaald.

In een ander dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met SBS, die parenterale voeding nodig hadden, kregen de patiënten een dosis van 0,05 mg/kg/dag teduglutide ($n=35$), een dosis van 0,10 mg/kg/dag teduglutide ($n=32$) of placebo ($n=16$) gedurende 24 weken.

De analyse van de resultaten van de primaire werkzaamheid liet geen statistisch significant verschil zien tussen de groep met 0,10 mg/kg/dag teduglutide en de placebogroep, terwijl het deel van de personen die de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag teduglutide kregen, bij wie minstens 20% reductie aan parenterale voeding in week 20 en 24 werd bereikt, statistisch significant verschillend was t.o.v. placebo (46% *versus* 6,3%; $p < 0,01$). Behandeling met teduglutide resulteerde in een vermindering van de behoefte aan parenterale voeding met 2,5 l/week (van een uitgangswaarde van 9,6 liter vóór de behandeling) *versus* 0,9 l/week (van een uitgangswaarde van 10,7 liter vóór de behandeling) voor placebo na 24 weken.

Behandeling met teduglutide induceerde het uitbreiden van het absorberende epitheel door significant de villushoogte in de dunne darm te doen toenemen.

65 patiënten namen deel aan een follow-uponderzoek naar SBS gedurende een behandeling van nog eens 28 weken. Patiënten op teduglutide behielden gedurende de verlengde fase de dosis zoals hun voordien toegewezen, terwijl placebopatiënten gerandomiseerd werden naar actieve behandeling, ofwel 0,05 of 0,10 mg/kg/dag.

Van de patiënten die ten minste 20% reductie aan parenterale voeding bereikten in week 20 en week 24 in het initiële onderzoek, behield 75% deze respons op teduglutide tot na 1 jaar van continue behandeling.

De gemiddelde reductie van het wekelijkse volume aan parenterale voeding was 4,9 l/week (52% reductie t.o.v. de uitgangswaarde) na één jaar van continue behandeling met teduglutide.

Twee (2) patiënten op de aanbevolen dosis teduglutide werden na 24 weken van de parenterale voeding afgehaald. In het follow-uponderzoek werd één bijkomende patiënt van de parenterale voeding afgehaald.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Revestive in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van SBS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Teduglutide werd snel geabsorbeerd van subcutane injectieplaatsen met maximale plasmawaarden ongeveer 3–5 uur na de toediening van de dosis op alle dosisniveaus. De absolute biologische beschikbaarheid van subcutane teduglutide is hoog (88%). Er werd geen stapeling van teduglutide waargenomen na herhaalde subcutane toediening.

Distributie

Na subcutane toediening had teduglutide een schijnbaar distributievolume van 26 liter bij patiënten met SBS.

Biotransformatie

Het metabolisme van teduglutide is niet volledig bekend. Aangezien teduglutide een peptide is, is het waarschijnlijk dat het hoofdmechanisme voor peptidemetabolisme wordt gevolgd.

Eliminatie

Teduglutide heeft een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Na intraveneuze toediening was de plasmaklaring van teduglutide, die equivalent is aan de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), ongeveer 127 ml/h/kg. Renale eliminatie werd bevestigd in een onderzoek dat de farmacokinetiek bestudeerde in personen met nierfunctiestoornissen. Er werd geen stapeling van teduglutide gezien na herhaalde subcutane toedieningen.

Dosislineariteit

De snelheid en omvang van de absorptie van teduglutide zijn dosisafhankelijk na enkelvoudige en herhaalde subcutane doses tot 20 mg.

Farmacokinetiek in subpopulaties

Pediatrische patiënten

Na subcutane toediening werd met een farmacokinetisch populatiemodel een vergelijkbare $C_{\max}$ van teduglutide aangetoond in de verschillende leeftijdsgroepen (4 maanden tot 17 jaar). Bij patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot 17 jaar werden echter een lagere blootstelling (AUC) en een kortere halfwaardetijd vastgesteld in vergelijking met volwassenen. Het farmacokinetisch profiel van

teduglutide bij deze pediatrische populatie, beoordeeld op basis van klaring en distributievolume, verschilde van het profiel dat bij volwassenen werd waargenomen na correctie voor lichaamsgewicht. De klaring daalt specifiek met een toenemende leeftijd, van 4 maanden tot volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis en terminale nierziekte (ESRD, *end-stage renal disease*).

Geslacht

In klinische onderzoeken werden geen klinisch relevante verschillen tussen de geslachten gezien.

Ouderen

In een fase 1-onderzoek konden geen verschillen in de farmacokinetiek van teduglutide worden gedetecteerd tussen gezonde personen jonger dan 65 jaar *versus* personen ouder dan 65 jaar. De ervaring bij personen van 75 jaar en ouder is beperkt.

Leverfunctiestoornissen

In een fase 1-onderzoek werd het effect van leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van teduglutide na subcutane toediening van 20 mg teduglutide onderzocht. De maximale blootstelling en de algemene omvang van de blootstelling aan teduglutide na enkelvoudige subcutane doses van 20 mg waren lager (10–15%) bij personen met matige leverfunctiestoornissen dan bij gezonde controlepersonen.

Nierfunctiestoornissen

In een fase 1-onderzoek werd het effect van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van teduglutide na subcutane toediening van 10 mg teduglutide onderzocht. Bij progressieve nierfunctiestoornissen tot en met terminale nierziekte namen de primaire farmacokinetische parameters toe met maximaal een factor 2,6 (AUC_{inf}) en 2,1 (C_{max}) in vergelijking met gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hyperplasie in de galblaas en gal- en pancreaswegen werd waargenomen in subchronisch en chronisch toxicologisch onderzoek. Deze waarnemingen waren mogelijk geassocieerd met de verwachte bedoelde farmacologie van teduglutide en waren in wisselende mate binnen een herstelperiode van 8-13 weken reversibel na chronische toediening.

Reacties op de injectieplaats

In preklinische onderzoeken werden ernstige granulomateuze ontstekingen gezien geassocieerd met de injectieplaatsen.

Carcinogeniciteit/mutageniciteit

Teduglutide was negatief wanneer getest in een standaard reeks testen op genotoxiciteit.

In een carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten waren aan de behandeling gerelateerde goedaardige neoplasma's onder meer tumoren van het epitheel van de galwegen bij mannetjes blootgesteld aan plasmawaarden van teduglutide die ongeveer 32 en 155 keer hoger waren dan die bij patiënten die de aanbevolen dagelijkse dosis kregen toegediend (incidentie van respectievelijk 1 op 44 en 4 op 48). Adenomen van de mucosa van het jejunum werden waargenomen bij 1 op 50 en 5 op 50 mannetjes blootgesteld aan plasmawaarden van teduglutide die ongeveer 10 en 155 keer hoger waren dan die bij patiënten die de aanbevolen dagelijkse dosis kregen toegediend. Daarnaast werd een jejunaal adenocarcinoom waargenomen in een mannetjesrat die de laagst geteste dosis kreeg toegediend (plasmablootstellingsmarge dierlijk: humaan van ongeveer 10).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Bij ratten en konijnen werden onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd die teduglutide evalueerden bij doses van 0, 2, 10 en 50 mg/kg/dag subcutaan. Teduglutide werd niet geassocieerd met effecten op de reproductiviteit, in-utero- of ontwikkelingsparameters gemeten in onderzoeken naar fertiliteit, embryofoetale ontwikkeling en pre- en postnatale ontwikkeling.

Farmacokinetische gegevens toonden aan dat de blootstelling aan teduglutide bij foetale konijnen en gezoogde ratjes zeer laag was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

L-histidine

Mannitol

Natriumfosfaatmonohydraat

Dinatriumfosfaatheptahydraat

Oplosmiddel

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

4 jaar.

Gereconstitueerd product

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij maximaal 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode van reconstitutie het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn ze normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

Injectieflacon (glas) van 3 ml met een rubberen stop (broombutyl) die 1,25 mg teduglutide bevat.

Oplosmiddel

Voorgevulde spuit (glas) met zuigers (broombutyl) die 0,5 ml oplosmiddel bevat.

Verpakkingsgrootten van 28 injectieflacons met poeder met 28 voorgevulde spuiten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bepaling van het aantal injectieflacons nodig voor toediening van één dosis moet gebaseerd zijn op het gewicht van de individuele patiënt en de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag. De arts dient bij ieder bezoek de patiënt te wegen, de dagelijks toe te dienen dosis tot het volgende bezoek te bepalen en de patiënt hiervan op de hoogte te brengen.

Een tabel met de injectievolumes op basis van de aanbevolen dosis per lichaamsgewicht voor pediatrische patiënten wordt in rubriek 4.2 weergegeven.

De reconstitutienaald moet op de voorgevulde spuit worden bevestigd.

Het poeder in de injectieflacon moet vervolgens opgelost worden door het toevoegen van al het oplosmiddel uit de voorgevulde spuit.

De injectieflacon mag niet geschud worden, maar kan tussen de handpalmen gerold worden en eenmaal voorzichtig ondersteboven worden gedraaid. Zuig de injectievloeistof op in een 1ml-injectiespuit (of een 0,5ml-injectiespuit of kleiner voor pediatrisch gebruik) met een schaalverdeling in stappen van 0,02 ml of kleiner (niet aanwezig in de verpakking) zodra een heldere, kleurloze oplossing is gevormd in de injectieflacon.

Herhaal de procedure voor een tweede injectieflacon als er twee injectieflacons nodig zijn en zuig de bijkomende injectievloeistof op in de injectiespuit met de oplossing van de eerste injectieflacon. Verwijder het volume dat de voorgeschreven dosis in ml overschrijdt en gooi het weg.

De oplossing moet subcutaan geïnjecteerd worden met een voor pediatrisch gebruik geschikte dunne naald voor subcutane injectie in een schoon gedeelte van het abdomen, of als dat niet mogelijk is, van de dij (zie rubriek 4.2 Wijze van toediening).

Gedetailleerde instructies over de bereiding en injectie van Revestive staan vermeld in de bijsluiter.

De oplossing mag niet gebruikt worden als deze troebel is of deeltjes bevat.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle naalden en spuiten moeten worden verwijderd in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 Y754
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/787/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 augustus 2012

Datum van laatste verlenging: 23 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revestive 5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 5 mg teduglutide*.

Na reconstitutie bevat iedere injectieflacon 5 mg teduglutide in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met een concentratie van 10 mg/ml.

*Een *glucagon-like-peptide-2* (GLP-2-)analoog geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Revestive is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in de leeftijd van 1 jaar en ouder met kortedarmsyndroom (SBS). Na chirurgie dienen patiënten stabiel te zijn na een periode van intestinale aanpassing.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient gestart te worden onder het toezicht van een medische beroepsbeoefenaar met ervaring in de behandeling van SBS.

De behandeling dient niet gestart te worden totdat het redelijk is aan te nemen dat de patiënt stabiel is na een periode van intestinale aanpassing. Vóór de start van de behandeling dient een optimalisatie en stabilisatie te gebeuren van de intraveneuze vocht- en voedingsondersteuning.

Bij een klinische beoordeling door de arts dienen de doelstellingen van de behandeling op individueel niveau en de voorkeuren van de patiënt in overweging te worden genomen. De behandeling moet stopgezet worden wanneer geen algemene verbetering van de toestand van de patiënt bereikt wordt. De werkzaamheid en veiligheid dienen bij alle patiënten op continue basis nauwlettend gevolgd te worden volgens de klinische behandelingsrichtlijnen.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis Revestive is 0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per dag. Het injectievolume per lichaamsgewicht wordt hieronder in Tabel 1 weergegeven. Wegens de heterogeniteit in de

SBS-populatie kan voor sommige patiënten overwogen worden een zorgvuldig gevolgde neerwaartse titratie van de dagelijkse dosis toe te passen om de verdraagbaarheid van de behandeling te optimaliseren. Als een dosis wordt vergeten, dan dient deze dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag geïnjecteerd te worden.

Het behandelingseffect moet na 6 maanden geëvalueerd worden. Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat het bij sommige patiënten langer kan duren voor zij op de behandeling reageren (d.w.z. de patiënten met continuïteit van het colon of distaal/terminaal ileum); wanneer er na 12 maanden geen algemene verbetering is bereikt, dient het nut van voortzetting van de behandeling opnieuw overwogen te worden.

Voortgezette behandeling wordt aanbevolen voor patiënten die van parenterale voeding afgehaald zijn.

Tabel 1

Lichaamsgewicht	Sterkte van 5 mg Te injecteren volume
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

Pediatrische patiënten (≥1 jaar)

De behandeling moet worden ingesteld onder toezicht van een medische beroepsbeoefenaar die ervaren is in de behandeling van pediatrische SBS.

De aanbevolen dosis Revestive bij kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 tot 17 jaar) is dezelfde als die voor volwassenen (0,05 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags). Het injectievolume per lichaamsgewicht wanneer de injectieflacon met een sterkte van 5 mg wordt gebruikt, wordt weergegeven in Tabel 2 hieronder. Een injectieflacon met een sterkte van 1,25 mg is ook verkrijgbaar voor pediatrisch gebruik (patiënten met een lichaamsgewicht van <20 kg).

Als een dosis wordt vergeten, dan dient deze dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag geïnjecteerd te worden. Er wordt een behandelingsperiode van 6 maanden aanbevolen, waarna het behandelingseffect moet worden geëvalueerd. Bij kinderen onder de 2 jaar, dient de behandeling na 12 weken te worden geëvalueerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten na 6 maanden (zie rubriek 5.1).

Tabel 2

Lichaamsgewicht	Sterkte van 5 mg Te injecteren volume
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥50 kg	Zie Tabel 1 onder de rubriek 'Volwassenen'.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten boven de 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor volwassen of pediatrische patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Bij volwassen of pediatrische patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring minder dan 50 ml/min), en terminale nierziekte, dient de dagelijkse dosis gereduceerd te worden met 50% (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte en matige leverfunctiestoornissen, gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij Child-Pugh graad B-personen. Revestive werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De momenteel beschikbare gegevens over kinderen jonger dan 1 jaar worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing dient eenmaal per dag toegediend te worden via subcutane injectie. Hierbij dient de plaats van toediening afgewisseld te worden tussen 1 van de 4 kwadranten van het abdomen. Als een injectie in het abdomen belemmerd wordt door pijn, littekens of verhard weefsel kan ook de dij worden gebruikt. Revestive dient niet intraveneus of intramusculair toegediend te worden.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of restsporen van tetracycline.

Actieve of vermoede kwaadaardige aandoeningen.

Patiënten met een voorgeschiedenis, gedurende de voorgaande 5 jaar, van kwaadaardige aandoeningen in het maag-darmstelsel, waaronder het hepatobiliaire systeem en de pancreas.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt sterk aanbevolen om, telkens wanneer Revestive bij een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te noteren zodat een verband wordt bijgehouden tussen de patiënt en de partij van het product.

Volwassenen

Colorectale poliepen

Een colonoscopie met verwijdering van poliepen dient uitgevoerd te worden bij de start van een behandeling met Revestive. Tijdens de eerste 2 jaar van behandeling met Revestive worden eenmaal per jaar colonoscopieën (of andere beeldvorming) ter opvolging aanbevolen. Volgende colonoscopieën worden aangeraden met een minimuminterval van 5 jaar. Er dient een individuele beoordeling uitgevoerd te worden van de noodzaak voor een hogere controlefrequentie gebaseerd op de kenmerken van de patiënt (bv. leeftijd, onderliggende ziekte). Zie ook rubriek 5.1. Als een poliep wordt gevonden, wordt het aanbevolen zich te houden aan de huidige richtlijnen omtrent de opvolging van poliepen. In geval van een kwaadaardige aandoening, moet de behandeling met Revestive gestopt worden (zie rubriek 4.3).

Neoplasieën van het maagdarmsstelsel, inclusief het hepatobiliaire kanaal

In een carcinogeniciteitsonderzoek uitgevoerd op ratten werden goedaardige tumoren gevonden in de dunne darm en de extrahepatische galwegen. Deze waarnemingen werden niet bevestigd in klinische onderzoeken die langer dan één jaar duurden. Als een neoplasie gevonden wordt, dient deze verwijderd te worden. In geval van een kwaadaardige aandoening, moet de behandeling met Revestive gestopt worden (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Galblaas en galwegen

In klinische onderzoeken werden gevallen van cholecystitis, cholangitis en cholelithiasis gerapporteerd. In geval van symptomen gerelateerd aan de galblaas of de galwegen dient de noodzaak van een voortgezette behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Pancreasaandoeningen

Bijwerkingen gerelateerd aan de pancreas, zoals chronische en acute pancreatitis, stenose van de pancreaswegen, pancreasinfectie en verhoogde bloedwaarden van amylase en lipase, werden gerapporteerd in klinische onderzoeken. In geval van bijwerkingen gerelateerd aan de pancreas dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Monitoring van de dunne darm, galblaas en galwegen, en pancreas

Patiënten met SBS dienen nauwgezet gevolgd te worden volgens de klinische behandelingsrichtlijnen. Dit omvat gewoonlijk het controleren van de werking van de dunne darm, galblaas en galwegen, en pancreas, op klachten en symptomen en, indien aangewezen, bijkomende laboratoriumonderzoeken en geschikte beeldvormingstechnieken.

Intestinale obstructie

In klinische onderzoeken werden gevallen van intestinale obstructie gerapporteerd. In geval van terugkerende intestinale obstructies dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Overvulling met vocht en elektrolytenevenwicht

Om een overvulling met vocht of dehydratie te voorkomen, dient de parenterale ondersteuning bij patiënten die Revestive nemen zorgvuldig aangepast te worden. Het elektrolytenevenwicht en de vochtstatus moeten zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens de behandeling, vooral tijdens de initiële therapeutische respons en de stopzetting van de behandeling met Revestive.

Overvulling met vocht:

In klinische onderzoeken is overvulling met vocht waargenomen. Bijwerkingen van overvulling met

vocht kwamen het vaakst voor tijdens de eerste 4 weken van de therapie en namen geleidelijk aan af.

Door een toename van de vochtabsorptie dienen patiënten met cardiovasculaire ziekten, zoals hartinsufficiëntie en hypertensie, gecontroleerd te worden op overvulling met vocht, met name in het begin van de behandeling. Patiënten dienen geadviseerd te worden contact op te nemen met hun arts in geval van plotse gewichtstoename, een opgezwollen gezicht, opgezwollen enkels en/of dyspneu. In het algemeen kan overvulling met vocht worden voorkomen door geschikte en tijdige beoordeling van de behoefte aan parenterale voeding. Deze beoordeling dient frequenter uitgevoerd te worden gedurende de eerste maanden van de behandeling.

In klinische onderzoeken is congestief hartfalen waargenomen. In geval van een significante verslechtering van de cardiovasculaire aandoening dient de noodzaak tot het voortzetten van de behandeling met Revestive opnieuw geëvalueerd te worden.

Dehydratatie:

Patiënten met SBS zijn vatbaar voor dehydratatie die kan leiden tot acuut nierfalen.

Bij patiënten die Revestive toegediend krijgen, moet de parenterale ondersteuning voorzichtig worden verlaagd en mag deze niet abrupt worden stopgezet. Nadat de parenterale ondersteuning is verlaagd, moet de vochtstatus van de patiënt worden gecontroleerd en moeten, indien nodig, overeenkomstige aanpassingen worden uitgevoerd.

Gelijktijdige geneesmiddelen

Patiënten die gelijktijdig orale geneesmiddelen krijgen die titratie vereisen of met een nauwe therapeutische index dienen nauwlettend gevolgd te worden wegens het potentiële risico op verhoogde absorptie (zie rubriek 4.5).

Speciale klinische aandoeningen

Revestive werd niet bestudeerd bij patiënten met gelijktijdig aanwezige ernstige, klinisch onstabiele aandoeningen (bv. cardiovasculair, respiratoir, renaal, infectieus, endocrien, hepatisch of CZS) of bij patiënten die de voorgaande 5 jaar kwaadaardige aandoeningen hadden (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Revestive.

Leverfunctiestoornissen

Revestive is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. De gegevens van het gebruik bij personen met een matige leverfunctiestoornis duiden niet op de noodzaak van beperking van het gebruik.

Stopzetten van de behandeling

Het stopzetten van de behandeling met Revestive dient voorzichtig te gebeuren wegens het risico op dehydratatie.

Pediatrische patiënten

Zie ook algemene voorzorgen voor volwassenen in deze rubriek.

Colorectale poliepen/neoplasie

Voordat de behandeling met Revestive wordt ingesteld, moet voor elk kind en elke adolescent een test op fecaal occult bloed worden gedaan. Colonoscopie/sigmoïdoscopie is vereist als er tekenen zijn van onverklaard bloed in de ontlasting. Vervolgens moet jaarlijks worden getest op fecaal occult bloed bij kinderen en adolescenten terwijl zij Revestive krijgen.

Bij elk kind en elke adolescent wordt een colonoscopie/sigmoïdoscopie aanbevolen na één jaar behandeling, vervolgens om de 5 jaar terwijl zij continu worden behandeld met Revestive en als zij nieuwe of onverklaarde gastro-intestinale bloedingen hebben.

Hulpstoffen

Revestive bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Revestive aan personen met bekende overgevoeligheid voor tetracycline (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Een in-vitro-onderzoek geeft aan dat teduglutide geneesmiddelmetaboliserende cytochroom-P450-enzymen niet remt. Gebaseerd op het farmacodynamische effect van teduglutide is er sprake van een mogelijk verhoogde absorptie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Revestive bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Revestive te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of teduglutide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten was de gemiddelde teduglutideconcentratie in de melk minder dan 3% van de plasmaconcentratie bij de moeder na een enkele subcutane injectie van 25 mg/kg. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Revestive te vermijden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van teduglutide op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens bij uit dieronderzoek duiden niet op verminderde vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Revestive heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gevallen van syncope werden echter gerapporteerd in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Zulke voorvallen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 2 placebogecontroleerde klinische onderzoeken met teduglutide, bij 109 patiënten met SBS die met doses van 0,05 mg/kg/dag en 0,10 mg/kg/dag gedurende 24 weken werden behandeld, werden bijwerkingen gezien. Ongeveer 52% van de patiënten behandeld met teduglutide heeft bijwerkingen ervaren (*versus* 36% van de patiënten die placebo ontvingen). De meest frequent voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd, waren abdominale pijn en opgeblazen gevoel (45%), luchtweginfecties (28%) (waaronder nasofaryngitis, griep, infectie van de bovenste luchtwegen en infectie van de onderste luchtwegen), misselijkheid (26%), reacties op de plaats van injectie (26%), hoofdpijn (16%) en braken (14%). Ongeveer 38% van de behandelde patiënten met een stoma had gastro-intestinale stomacomplicaties. De meerderheid van deze reacties was licht tot matig.

Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aangetroffen bij patiënten die in een *open-label* langetermijnvervolgonderzoek gedurende 30 maanden aan 0,05 mg/kg/dag teduglutide zijn blootgesteld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden hieronder vermeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de

beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Alle bijwerkingen die tijdens de ervaring na het in de handel brengen zijn vastgesteld, zijn *schuin gedrukt*.

Frequentie	Zeervaa	Vaak	Soms	Nietbekend
Systeem/ orgaanklasse				
Infecties en parasitaire aandoeningen	Luchtweginfectie *	<i>Griepachtige ziekte</i>		
Immuunsysteem- aandoeningen				<i>Overgevoeligheid</i>
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Verminderde eetlust Overvulling		
Psychische stoornissen		Angst Insomnia		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn			
Hartaandoeningen		Congestiefhartfalen		
Bloedvataandoeningen			Syncope	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Hoesten Dyspneu		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Abdominale distensie Abdominale pijn Nausea Braken	Colorectale poliep Dikkedarmstenose Flatulentie Intestinale obstructie Ductus pancreaticus stenose Pancreatitis† Dunnedarmstenose	Dunnedarm poliep	<i>Maagpoliep</i>
Lever- en galaandoeningen		Cholecystitis Cholecystitis acuut		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Injectieplaats- reactie‡	Oedeem perifeer		<i>Vochtretentie</i>
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties	Complicatie ten gevolge van gastro-intestinaal stoma			
*Omvat de volgende voorkeurstermen: nasofaryngitis, griep, infectie van de bovenste luchtwegen en infectie van de onderste luchtwegen. †Omvat de volgende voorkeurstermen: pancreatitis, <i>pancreatitis acuut</i> en pancreatitis chronisch. ‡Omvat de volgende voorkeurstermen: injectieplaatshematoom, injectieplaatserythem, injectieplaatspijn, zwelling van injectieplaats en injectieplaatshemorragie.				

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Toediening van Revestive kan mogelijk de aanzet geven tot de ontwikkeling van antistoffen, wat consistent is met de potentieel immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die peptiden bevatten. Op basis van geïntegreerde gegevens van twee onderzoeken bij volwassenen met SBS (een 6 maanden durend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, gevolgd door een 24 maanden durend, *open-label* onderzoek) bedroeg de ontwikkeling van antistoffen tegen teduglutide bij personen bij wie

eenmaal daags 0,05 mg/kg teduglutide subcutaan werd toegediend 3% (2/60) in maand 3, 17% (13/77) in maand 6, 24% (16/67) in maand 12, 33% (11/33) in maand 24 en 48% (14/29) in maand 30. In fase 3-onderzoeken bij patiënten met SBS die gedurende ≥ 2 jaar teduglutide kregen, ontwikkelde 28% van de patiënten antistoffen tegen *E. coli*-eiwit (gastheer celproteïne achtergebleven na de vervaardiging). Deze vorming van antistoffen werd niet geassocieerd met klinisch relevante veiligheidsbevindingen, verminderde werkzaamheid of gewijzigde farmacokinetiek van Revestive.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats traden op bij 26% van de SBS-patiënten behandeld met teduglutide ten opzichte van 5% van de patiënten in de placebogroep. De reacties omvatten hematoom, erytheem, pijn, zwelling en hemorragie op de injectieplaats (zie ook rubriek 5.3). De meerderheid van de reacties was matig ernstig en geen enkel geval leidde tot stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel.

C-reactief proteïne

Matige toenames (ongeveer 25 mg/l) van C-reactief proteïne werden gezien in de eerste zeven dagen van de behandeling met teduglutide. Bij verdere dagelijkse injecties namen deze continu af. Na 24 weken behandeling met teduglutide vertoonden de patiënten een kleine algemene toename in C-reactief proteïne van gemiddeld ongeveer 1,5 mg/l. Deze veranderingen gingen niet gepaard met enige andere wijzigingen in laboratoriumparameters noch met gerapporteerde klinische symptomen. Er waren geen klinisch relevante gemiddelde toenames van C-reactief proteïne vanaf baseline na een langetermijnbehandeling van 30 maanden met teduglutide.

Pediatrische patiënten

In twee afgeronde klinische onderzoeken werden 87 pediatrische proefpersonen (in de leeftijd van 1 tot 17 jaar) opgenomen en gedurende een periode van maximaal 6 maanden blootgesteld aan teduglutide. Geen enkele proefpersoon verliet de onderzoeken als gevolg van een bijwerking. Het veiligheidsprofiel van teduglutide (inclusief type en frequentie van bijwerkingen, en immunogeniciteit) voor kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 – 17 jaar) was over het algemeen vergelijkbaar met dat voor volwassenen.

In een afgerond klinisch onderzoek bij pediatrische proefpersonen (gecorrigeerde zwangerschapsduur van 4 tot 12 maanden) werden in totaal 10 proefpersonen gerandomiseerd, 5 in de groep met teduglutide en 5 in de groep met standaardzorg, waarvan acht proefpersonen het onderzoek hebben voltooid. Bijwerkingen die in het onderzoek werden gemeld, kwamen overeen met het veiligheidsprofiel dat werd gezien in eerdere pediatrische onderzoeken en er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor pediatrische patiënten zijn er nog geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 Brussel Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be;

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De maximale dosis teduglutide bestudeerd tijdens de klinische ontwikkeling was 86 mg/dag gedurende 8 dagen. Er werden geen onverwachte systemische bijwerkingen gezien (zie rubriek 4.8).

In het geval van een overdosis dient de patiënt zorgvuldig te worden gevolgd door de medische beroepsbeoefenaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, diverse spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, ATC-code: A16AX08

Werkingsmechanisme

Het natuurlijk voorkomend humaan *glucagon-like-peptide-2* (GLP-2) is een peptide dat uitgescheiden wordt door de L-cellen van de darm waarvan bekend is dat het de intestinale en portale bloeddoorstroming verhoogt, de maagzuursecretie remt en de maagdarmpmotiliteit vermindert. Teduglutide is een analoog van GLP-2. In verschillende niet-klinische onderzoeken werd aangetoond dat teduglutide de mucosale integriteit behoudt door herstel en normale groei van de darm te bevorderen door een toename van de villushoogte en de cryptediepte.

Farmacodynamische effecten

Vergelijkbaar met GLP-2 bestaat teduglutide uit 33 aminozuren met een aminozuursubstitutie van alanine door glycine op de tweede positie van de N-terminus. Het vervangen van dit ene aminozuur ten opzichte van het natuurlijk voorkomende GLP-2 resulteert in resistentie tegen in-vivodegradatie door het dipeptidylpeptidase-IV-(DPP-IV)-enzym. Dit resulteert in een verlengde halfwaardetijd. Teduglutide verhoogt de villushoogte en de cryptediepte van het intestinale epitheel.

Gebaseerd op de bevindingen afgeleid uit preklinische onderzoeken (zie rubrieken 4.4 en 5.3) en het voorgestelde werkingsmechanisme met de trofische effecten op de intestinale mucosa, lijkt er een risico te zijn op bevordering van neoplasie van de dunne darm en/of het colon. De uitgevoerde klinische onderzoeken konden een dergelijk toegenomen risico niet uitsluiten noch bevestigen. Er was sprake van verscheidene gevallen van goedaardige colorectale poliepen gedurende de onderzoeken; de frequentie was echter niet hoger dan bij patiënten behandeld met placebo. Naast de noodzaak om een colonoscopie met verwijdering van poliepen uit te voeren bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.4), dient iedere patiënt geëvalueerd te worden op de noodzaak tot een versterkt controleschema, gebaseerd op de patiëntkenmerken (bv. leeftijd en onderliggende ziekte, eerder voorkomen van poliepen, enz.).

Klinische werkzaamheid

Volwassenen

Teduglutide werd bestudeerd bij 17 patiënten met SBS verdeeld over vijf behandelingsgroepen gebruikmakend van doses van 0,03; 0,10 of 0,15 mg/kg teduglutide eenmaal per dag of 0,05 of 0,075 mg/kg tweemaal per dag in een 21 dagen durend *open-label*, multicenter onderzoek met variabele dosis. Behandeling leidde tot een verhoogde gastro-intestinale vochtabsorptie van ongeveer 750–1.000 ml/dag met verbeteringen in de absorptie van macronutriënten en elektrolyten, verminderde excretie van macronutriënten en van vocht via de stoma of de feces, en verbetering van cruciale structurele en functionele aanpassingen in de intestinale mucosa. De structurele aanpassingen waren van voorbijgaande aard en keerden terug naar basislijnwaarden binnen 3 weken na het stopzetten van de behandeling.

In het dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-hoofdonderzoek bij patiënten met SBS die parenterale voeding nodig hadden, werden 43 patiënten gerandomiseerd naar een dosis teduglutide van 0,05 mg/kg/dag en 43 patiënten naar placebo gedurende maximaal 24 weken.

Het deel van de personen die behandeld werden met teduglutide bij wie 20% tot 100% reductie aan

parenterale voeding in week 20 en 24 werd bereikt, was statistisch significant verschillend van placebo (27 op 43 personen; 62,8% *versus* 13 op 43 patiënten; 30,2%; $p = 0,002$). Behandeling met teduglutide resulteerde in een reductie van 4,4 l/week in parenterale voedingsvereisten (van een uitgangswaarde vóór de behandeling van 12,9 liter) *versus* 2,3 l/week (van een uitgangswaarde vóór behandeling van 13,2 liter) voor placebo na 24 weken. 21 patiënten behandeld met teduglutide (48,8%) *versus* 9 met placebo (20,9%) bereikten ten minste 1 dag reductie in toediening van parenterale voeding ($p = 0,008$).

97% van de patiënten (37 op 39 patiënten behandeld met teduglutide) die het placebogecontroleerde onderzoek afmaakten, werd opgenomen in een langetermijnvervolgonderzoek waar alle patiënten een dosis Revestive van 0,05 mg/kg per dag kregen gedurende nog eens 2 jaar. In totaal namen 88 patiënten deel aan dit vervolgonderzoek, van wie 39 in het eerdere onderzoek behandeld waren met placebo en 12 in het eerdere onderzoek waren opgenomen maar niet gerandomiseerd; 65 van de 88 patiënten voltooiden het vervolgonderzoek. Er bleef bewijs van een verhoogde reactie op de behandeling gedurende 2,5 jaar in alle aan teduglutide blootgestelde groepen voor wat betreft een vermindering van de hoeveelheid parenterale voeding, met een toename van extra dagen zonder parenterale voeding per week en het bereiken van beëindiging van de parenterale ondersteuning.

Dertig (30) van de 43 met teduglutide behandelde patiënten uit het hoofdonderzoek die in het vervolgonderzoek werden opgenomen, hebben in totaal 30 maanden van behandeling voltooid. Hiervan bereikten 28 patiënten (93%) een reductie van 20% of meer aan parenterale ondersteuning. Van de respondenten in het hoofdonderzoek die het vervolgonderzoek voltooiden, behielden 21 van de 22 (96%) hun reactie op teduglutide na nog eens 2 jaar aanvullende behandeling.

De gemiddelde reductie van parenterale voeding ($n = 30$) was 7,55 l/week (een reductie van 65,6% vanaf baseline). Tien (10) personen werden van hun parenterale ondersteuning afgehaald tijdens een behandeling van 30 maanden met teduglutide. Personen bleven op teduglutide, ook als ze niet langer parenterale voeding nodig hadden. Deze 10 personen hadden gedurende 1,2 tot 15,5 jaar behoefte gehad aan parenterale voedingsondersteuning, en vóór de behandeling met teduglutide behoefte aan 3,5 l/week tot 13,4 l/week aan parenterale voedingsondersteuning. Aan het eind van het onderzoek bereikten 21 (70%), 18 (60%) en 18 (60%) van de 30 deelnemers die het onderzoek voltooiden een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning.

Van de 39 placebopersonen voltooiden 29 een behandeling met teduglutide van 24 maanden. De gemiddelde reductie in parenterale voeding was 3,11 l/week (een extra reductie van 28,3%). Zestien (16; 55,2%) van de 29 personen die het onderzoek voltooiden, bereikten een reductie van 20% of meer aan parenterale voeding. Aan het eind van het onderzoek bereikten 14 (48,3%), 7 (24,1%) en 5 (17,2%) patiënten een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning. Twee (2) personen werden tijdens de behandeling met teduglutide van hun parenterale ondersteuning afgehaald.

Van de 12 personen die niet werden gerandomiseerd in het hoofdonderzoek voltooiden 6 behandeling met teduglutide van 24 maanden. De gemiddelde reductie in parenterale voeding was 4,0 l/week (39,4% reductie vanaf baseline – de start van het vervolgonderzoek) en 4 van de 6 personen die het onderzoek voltooiden (66,7%) bereikten een reductie van 20% of meer aan parenterale ondersteuning. Aan het eind van het onderzoek bereikten 3 (50%), 2 (33%) en 2 (33%) een reductie van respectievelijk 1, 2 of 3 dagen per week aan parenterale ondersteuning. Eén persoon werd tijdens de behandeling met teduglutide van de parenterale ondersteuning afgehaald.

In een ander dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met SBS, die parenterale voeding nodig hadden, kregen de patiënten een dosis van 0,05 mg/kg/dag teduglutide ($n=35$), een dosis van 0,10 mg/kg/dag teduglutide ($n=32$) of placebo ($n=16$) gedurende 24 weken.

De analyse van de resultaten van de primaire werkzaamheid liet geen statistisch significant verschil zien tussen de groep met 0,10 mg/kg/dag teduglutide en de placebogroep, terwijl het deel van de personen die de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag teduglutide kregen, bij wie minstens 20% reductie aan parenterale voeding in week 20 en 24 werd bereikt, statistisch significant verschillend was t.o.v. placebo (46% *versus* 6,3%; $p < 0,01$). Behandeling met teduglutide resulteerde in een

vermindering van de behoefte aan parenterale voeding met 2,5 l/week (van een uitgangswaarde van 9,6 liter vóór de behandeling) *versus* 0,9 l/week (van een uitgangswaarde van 10,7 liter vóór de behandeling) voor placebo na 24 weken.

Behandeling met teduglutide induceerde het uitbreiden van het absorberende epitheel door significant de villushoogte in de dunne darm te doen toenemen.

65 patiënten namen deel aan een follow-uponderzoek naar SBS gedurende een behandeling van nog eens 28 weken. Patiënten op teduglutide behielden gedurende de verlengde fase de dosis zoals hun voordien toegewezen, terwijl placebopatiënten gerandomiseerd werden naar actieve behandeling, ofwel 0,05 of 0,10 mg/kg/dag.

Van de patiënten die ten minste 20% reductie aan parenterale voeding bereikten in week 20 en week 24 in het initiële onderzoek, behield 75% deze respons op teduglutide tot na 1 jaar van continue behandeling.

De gemiddelde reductie van het wekelijkse volume aan parenterale voeding was 4,9 l/week (52% reductie t.o.v. de uitgangswaarde) na één jaar van continue behandeling met teduglutide.

Twee (2) patiënten op de aanbevolen dosis teduglutide werden na 24 weken van de parenterale voeding afgehaald. In het follow-uponderzoek werd één bijkomende patiënt van de parenterale voeding afgehaald.

Pediatrische patiënten

Pediatrische proefpersonen jonger dan 1 jaar

De volgende gegevens met betrekking tot zuigelingen werd bestudeerd met behulp van de 1,25 mg-formulering van teduglutide. Er werd een 24 weken durend, gerandomiseerd, open-label, multicenter onderzoek uitgevoerd bij 10 zuigelingen met SBS met een leeftijd van 4 tot 12 maanden die afhankelijk waren van parenterale ondersteuning. Het doel was om de veiligheid, werkzaamheid/farmacodynamiek en farmacokinetiek van teduglutide te beoordelen. De proefpersonen werden gerandomiseerd naar 2 groepen: de standaardzorggroep (SOC) (n = 5) en de groep met de teduglutide-behandeling van 0,05 mg/kg/dag (TED) (n = 5).

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen vertoonden 3 (60,0%) van de proefpersonen in de TED-groep en 1 (20,0%) van de proefpersonen in de SOC-groep een minimale reductie van 20% in het volume van parenterale voeding (PS-volume) aan het eind van de behandeling (EOT) t.o.v. de uitgangswaarde (van 2 proefpersonen in de SOC-groep ontbraken de gegevens).

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen was het gemiddelde ($\pm$ SD) PS-volume bij baseline $95,3 \pm 45,93$ ml/kg/dag voor proefpersonen in de TED-groep. De gemiddelde verandering in PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-21,5 \pm 28,91$ ml/kg/dag, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-24,8 \pm 34,72\%$. De uitgangswaarde van het gemiddelde ($\pm$ SD) PS-volume was $70,9 \pm 14,44$ ml/kg/dag voor proefpersonen in de SOC-groep.

De gemiddelde verandering in PS-volume bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-9,5 \pm 7,50$ ml/kg/dag, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-16,8 \pm 16,39\%$.

Reductie van calorieën in parenterale voeding

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen was de gemiddelde procentuele verandering in de calorie-inname uit PS bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde $-27,0 \pm 29,47\%$ voor proefpersonen in de TED-groep en $-13,7 \pm 21,87\%$ in de SOC-groep.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Geen enkele proefpersoon bereikte enterale autonomie, m.a.w. volledige beëindiging van PS gedurende het onderzoek.

Reductie van de infusietijd

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen was de uitgangswaarde van het gemiddelde aantal uren dat PS dagelijks werd gebruikt $11,2 \pm 0,79$ uur in de TED-groep. De gemiddelde verandering in het dagelijkse PS-gebruik bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-3,1 \pm 3,31$ uur, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-28,9 \pm 30,61\%$. Het de uitgangswaarde van het gemiddelde aantal uren dat PS dagelijks werd gebruikt was $13,0 \pm 1,47$ uur in de SOC-groep. De gemiddelde verandering in het dagelijkse PS-gebruik bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-0,3 \pm 0,63$ uur, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-1,9 \pm 4,59\%$.

Op basis van de gegevens afkomstig van de dagboeken van proefpersonen was de uitgangswaarde van het gemiddelde aantal dagen dat PS per week werd gebruikt $6,7 \pm 0,45$ dagen/week in de TED-groep. De gemiddelde verandering in aantal dagen dat PS werd gebruikt per week bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde was $-1,9 \pm 2,01$ dagen/week, wat overeenkomt met een gemiddelde procentuele verandering van $-28,5 \pm 30,05\%$. De uitgangswaarde van het gemiddelde aantal dagen dat PS per week werd gebruikt was $7,0 \pm 0,00$ dagen/week in de SOC-groep. Er werd geen verandering in de dagelijkse PS waargenomen bij EOT t.o.v. de uitgangswaarde in de SOC-groep.

Pediatrische proefpersonen tussen 1 en 17 jaar

De weergegeven werkzaamheidsgegevens zijn afkomstig van 2 gecontroleerde studies met pediatrische patiënten die tot 24 weken duurde. Bij deze studies waren 101 patiënten in de volgende leeftijdsgroepen geïnccludeerd: 5 patiënten 1-2 jaar, 56 patiënten 2 tot <6 jaar, 32 patiënten 6 tot <12 jaar, 7 patiënten 12 tot <17 jaar en 1 patiënt 17 tot <18 jaar. Ondanks de beperkte steekproefgrootte, die geen statistische vergelijkingen van betekenis toeliet, werden in alle leeftijdsgroepen klinisch betekenisvolle numerieke verminderingen in de behoefte aan parenterale ondersteuning waargenomen.

Teduglutide werd onderzocht in een *open-label*, klinisch onderzoek van 12 weken met 42 pediatrische proefpersonen met SBS in de leeftijd van 1 jaar tot en met 14 jaar die afhankelijk waren van parenterale voeding. De doelstellingen van het onderzoek bestonden uit het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van teduglutide vergeleken met standaardzorg. Gedurende 12 weken werden drie (3) doses teduglutide, $0,0125$ mg/kg/dag ($n = 8$), $0,025$ mg/kg/dag ($n = 14$) en $0,05$ mg/kg/dag ($n = 15$) onderzocht. Vijf (5) personen werden opgenomen in een cohort met standaardzorg.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Bij drie personen (3/15; 20%) op de aanbevolen dosis teduglutide werd de parenterale voeding volledig beëindigd tegen week 12. Na een wash-outperiode van 4 weken werd bij twee van deze patiënten de parenterale voedingsondersteuning hervat.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen bedroeg de gemiddelde verandering in het volume aan parenterale voeding in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde $-2,57 (\pm 3,56)$ l/week bij de ITT-populatie, wat overeenkomt met een gemiddelde daling van $-39,11\% (\pm 40,79)$, vergeleken met

0,43 ($\pm 0,75$) l/week, wat overeenkomt met een stijging van 7,38% ($\pm 12,76$) bij de cohort met standaardzorg. In week 16 (4 weken na het einde van de behandeling) waren de reducties in het volume aan parenterale voeding nog steeds aantoonbaar, maar in mindere mate dan de reducties die in week 12 werden waargenomen, toen de personen nog teduglutide ontvingen (gemiddelde daling van -31,80% [$\pm 39,26$] vergeleken met een stijging van 3,92% [$\pm 16,62$] in de groep met standaardzorg).

Reductie van calorieën in parenterale voeding

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen was er bij de ITT-populatie in week 12 een gemiddelde verandering in calorie-inname uit parenterale voeding van -35,11% ($\pm 53,04$) t.o.v. de uitgangswaarde. De overeenkomstige verandering bij de cohort met standaardzorg bedroeg 4,31% ($\pm 5,36$). In week 16 bleef de calorie-inname uit parenterale voeding dalen met gemiddelde procentuele veranderingen van -39,15% ($\pm 39,08$) t.o.v. de uitgangswaarde vergeleken met -0,87% ($\pm 9,25$) voor de cohort met standaardzorg.

Toename in het volume aan enterale voeding en enterale calorieën

Op basis van voorgeschreven gegevens bedroeg de gemiddelde procentuele verandering in enteraal volume in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde 25,82% ($\pm 41,59$) bij de ITT-populatie, vergeleken met 53,65% ($\pm 57,01$) bij de cohort met standaardzorg. De overeenkomende toename in enterale calorieën was 58,80% ($\pm 64,20$), vergeleken met 57,02% ($\pm 55,25$) in de cohort met standaardzorg.

Reductie van de infusietijd

Op basis van gegevens afkomstig van voorschriften van artsen bedroeg de gemiddelde reductie in week 12 t.o.v. de uitgangswaarde van het aantal dagen/week met parenterale voeding -1,36 ($\pm 2,37$) dagen/week bij de ITT-populatie, wat overeenkomt met een procentuele reductie van -24,49% ($\pm 42,46$). Bij de cohort met standaardzorg was er geen verandering t.o.v. de uitgangswaarde. Vier personen (26,7%) op de aanbevolen dosis teduglutide bereikten minstens een reductie in parenterale voedingsbehoeften van drie dagen.

Op basis van gegevens afkomstig van dagboeken van proefpersonen vertoonden de proefpersonen in week 12 gemiddelde procentuele reducties van 35,55% ($\pm 35,23$) uur per dag vergeleken met de uitgangswaarde. Dit kwam overeen met reducties van -4,18 ($\pm 4,08$) in het aantal uren/dag dat parenterale voeding werd gebruikt, terwijl personen in de cohort met standaardzorg op hetzelfde tijdstip slechts een minimale verandering vertoonden voor deze parameter.

Er werd een aanvullend gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek van 24 weken uitgevoerd met 59 pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 1 jaar tot en met 17 jaar die afhankelijk waren van parenterale ondersteuning. Het doel was om de veiligheid/verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van teduglutide te evalueren. Er werden twee doses van teduglutide onderzocht: 0,025 mg/kg/dag (n=24) en 0,05 mg/kg/dag (n=26); 9 proefpersonen werden opgenomen in een groep met standaardzorg (SOC, *standard of care*). Randomisatie was gestratificeerd naar leeftijd over de dosisgroepen. De hieronder beschreven resultaten komen overeen met de ITT-populatie bij de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag.

Volledige beëindiging van parenterale voeding

Drie (3) pediatrische proefpersonen in de groep met 0,05 mg/kg/dag bereikten het aanvullende eindpunt van enterale autonomie in week 24.

Reductie van het volume aan parenterale voeding

Op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen bereikten 18 proefpersonen (69,2%) in de groep met 0,05 mg/kg/dag het primaire eindpunt van $\geq 20\%$ reductie in het PV/IV-volume aan het einde van de behandeling, ten opzichte van de uitgangswaarde; in de SOC-groep bereikte 1 proefpersoon (11,1%) dit eindpunt.

De gemiddelde verandering in het volume aan parenterale voeding was in week 24, ten opzichte van de uitgangswaarde, op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen, -23,30 ($\pm 17,50$) ml/kg/dag, overeenkomend met -41,57% ($\pm 28,90$); de gemiddelde

verandering was in de SOC-groep $-6,03 (\pm 4,5)$ ml/kg/dag (overeenkomend met $-10,21\% [\pm 13,59]$).

Reductie van infusietijd

In week 24 was er een afname van de infusietijd van $-3,03 (\pm 3,84)$ uur/dag in de groep met $0,05$ mg/kg/dag, overeenkomend met een procentuele verandering van $-26,09\% (\pm 36,14)$. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was in de SOC-cohort $-0,21 (\pm 0,69)$ uur/dag ($-1,75\% [\pm 5,89]$).

De gemiddelde afname van het aantal dagen/week met parenterale voeding in week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde was, op basis van de dagboekgegevens van de proefpersonen, $-1,34 (\pm 2,24)$ dagen/week, overeenkomend met een procentuele afname van $-21,33\% (\pm 34,09)$. Er was geen reductie van het aantal dagen per week met PV/IV-infusie in de SOC-groep.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Revestive in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van SBS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Teduglutide werd snel geabsorbeerd van subcutane injectieplaatsen met maximale plasmawaarden ongeveer 3–5 uur na de toediening van de dosis op alle dosisniveaus. De absolute biologische beschikbaarheid van subcutane teduglutide is hoog (88%). Er werd geen stapeling van teduglutide waargenomen na herhaalde subcutane toediening.

Distributie

Na subcutane toediening had teduglutide een schijnbaar distributievolume van 26 liter bij patiënten met SBS.

Biotransformatie

Het metabolisme van teduglutide is niet volledig bekend. Aangezien teduglutide een peptide is, is het waarschijnlijk dat het hoofdmechanisme voor peptidemetabolisme wordt gevolgd.

Eliminatie

Teduglutide heeft een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Na intraveneuze toediening was de plasmaklaring van teduglutide, die equivalent is aan de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), ongeveer 127 ml/h/kg. Renale eliminatie werd bevestigd in een onderzoek dat de farmacokinetiek bestudeerde in personen met nierfunctiestoornissen. Er werd geen stapeling van teduglutide gezien na herhaalde subcutane toedieningen.

Dosislineariteit

De snelheid en omvang van de absorptie van teduglutide zijn dosisafhankelijk na enkelvoudige en herhaalde subcutane doses tot 20 mg.

Farmacokinetiek in subpopulaties

Pediatrische patiënten

Na subcutane toediening werd met een farmacokinetisch populatiemodel een vergelijkbare $C_{\max}$ van teduglutide aangetoond in de verschillende leeftijdsgroepen (4 maanden tot 17 jaar). Bij patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot 17 jaar werden echter een lagere blootstelling (AUC) en een kortere halfwaardetijd vastgesteld in vergelijking met volwassenen. Het farmacokinetisch profiel van teduglutide bij deze pediatrische populatie, beoordeeld op basis van klaring en distributievolume, verschilde van het profiel dat bij volwassenen werd waargenomen na correctie voor lichaamsgewicht. De klaring daalt specifiek met een toenemende leeftijd, van 4 maanden tot volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis en terminale nierziekte (ESRD, *end-stage renal disease*).

Geslacht

In klinische onderzoeken werden geen klinisch relevante verschillen tussen de geslachten gezien.

Ouderen

In een fase 1-onderzoek konden geen verschillen in de farmacokinetiek van teduglutide worden gedetecteerd tussen gezonde personen jonger dan 65 jaar *versus* personen ouder dan 65 jaar. De ervaring bij personen van 75 jaar en ouder is beperkt.

Leverfunctiestoornissen

In een fase 1-onderzoek werd het effect van leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van teduglutide na subcutane toediening van 20 mg teduglutide onderzocht. De maximale blootstelling en de algemene omvang van de blootstelling aan teduglutide na enkelvoudige subcutane doses van 20 mg waren lager (10–15%) bij personen met matige leverfunctiestoornissen dan bij gezonde controlepersonen.

Nierfunctiestoornissen

In een fase 1-onderzoek werd het effect van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van teduglutide na subcutane toediening van 10 mg teduglutide onderzocht. Bij progressieve nierfunctiestoornissen tot en met terminale nierziekte namen de primaire farmacokinetische parameters toe met maximaal een factor 2,6 (AUC_{inf}) en 2,1 (C_{max}) in vergelijking met gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hyperplasie in de galblaas en gal- en pancreaswegen werd waargenomen in subchronisch en chronisch toxicologisch onderzoek. Deze waarnemingen waren mogelijk geassocieerd met de verwachte bedoelde farmacologie van teduglutide en waren in wisselende mate binnen een herstelperiode van 8-13 weken reversibel na chronische toediening.

Reacties op de injectieplaats

In preklinische onderzoeken werden ernstige granulomateuze ontstekingen gezien geassocieerd met de injectieplaatsen.

Carcinogeniciteit/mutageniciteit

Teduglutide was negatief wanneer getest in een standaard reeks testen op genotoxiciteit.

In een carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten waren aan de behandeling gerelateerde goedaardige neoplasmata onder meer tumoren van het epitheel van de galwegen bij mannetjes blootgesteld aan plasmawaarden van teduglutide die ongeveer 32 en 155 keer hoger waren dan die bij patiënten die de aanbevolen dagelijkse dosis kregen toegediend (incidentie van respectievelijk 1 op 44 en 4 op 48). Adenomen van de mucosa van het jejunum werden waargenomen bij 1 op 50 en 5 op 50 mannetjes blootgesteld aan plasmawaarden van teduglutide die ongeveer 10 en 155 keer hoger waren dan die bij patiënten die de aanbevolen dagelijkse dosis kregen toegediend. Daarnaast werd een jejunaal adenocarcinoom waargenomen in een mannetjesrat die de laagst geteste dosis kreeg toegediend (plasmablootstellingsmarge dierlijk:huiaan van ongeveer 10).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Bij ratten en konijnen werden reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd die teduglutide evalueerden bij doses van 0, 2, 10 en 50 mg/kg/dag subcutaan. Teduglutide werd niet geassocieerd met effecten op de reproductiviteit, in-utero- of ontwikkelingsparameters gemeten in onderzoeken naar fertiliteit, embryofetale ontwikkeling en pre- en postnatale ontwikkeling. Farmacokinetische gegevens toonden aan dat de blootstelling aan teduglutide bij foetale konijnen en gezoogde ratjes zeer laag was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

L-histidine

Mannitol

Natriumfosfaatmonohydraat

Dinatriumfosfaatheptahydraat

Natriumhydroxide (pH-aanpassing)

Zoutzuur (pH-aanpassing)

Oplosmiddel

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

4 jaar.

Gereconstitueerd product

Chemische en fysische stabiliteit zijn aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de oplossing onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode van reconstitutie het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn ze normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder

Injectieflacon (glas) van 3 ml met een rubberen stop (broombutyl) die 5 mg teduglutide bevat.

Oplosmiddel

Voorgevulde spuit (glas) met zuigers (broombutyl) die 0,5 ml oplosmiddel bevat.

Verpakkingsgrootten van 1 injectieflacon met poeder met 1 voorgevulde spuit of 28 injectieflacons met poeder met 28 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bepaling van het aantal injectieflacons nodig voor toediening van één dosis moet gebaseerd zijn op het gewicht van de individuele patiënt en de aanbevolen dosis van 0,05 mg/kg/dag. De arts dient bij ieder bezoek de patiënt te wegen, de dagelijks toe te dienen dosis tot het volgende bezoek te bepalen en de patiënt hiervan op de hoogte te brengen.

Tabellen met de injectievolumes op basis van de aanbevolen dosis per lichaamsgewicht voor volwassenen en pediatrische patiënten worden in rubriek 4.2 weergegeven.

Een reconstitutie naald moet op de voorgevulde spuit worden bevestigd.

Het poeder in de injectieflacon moet vervolgens opgelost worden door het toevoegen van al het oplosmiddel uit de voorgevulde spuit.

De injectieflacon mag niet geschud worden, maar kan tussen de handpalmen gerold worden en eenmaal voorzichtig ondersteboven worden gedraaid. Zuig de injectievloeistof op in een 1ml-injectiespuit (of een 0,5ml-injectiespuit of kleiner voor pediatrisch gebruik) met een schaalverdeling in stappen van 0,02 ml of kleiner (niet aanwezig in de verpakking) zodra een heldere, kleurloze oplossing is gevormd in de injectieflacon.

Herhaal de procedure voor een tweede injectieflacon als er twee injectieflacons nodig zijn en zuig de bijkomende injectievloeistof op in de injectiespuit met de oplossing van de eerste injectieflacon. Verwijder het volume dat de voorgeschreven dosis in ml overschrijdt en gooi het weg.

De oplossing moet subcutaan geïnjecteerd worden met een dunne naald voor subcutane injectie in een schoon gedeelte van het abdomen, of als dat niet mogelijk is, van de dij (zie rubriek 4.2 Wijze van toediening).

Gedetailleerde instructies over de bereiding en injectie van Revestive staan vermeld in de bijsluiter.

De oplossing mag niet gebruikt worden als deze troebel is of deeltjes bevat.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle naalden en spuiten moeten worden verwijderd in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 Y754
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 augustus 2012

Datum van laatste verlenging: 23 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.