

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рисдиплам, 0,75 мг/мл, порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рисдиплам.

Каждый флакон содержит 60 мг рисдиплама.

После восстановления 1 мл раствора содержит 0,75 мг рисдиплама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: изомальт (E953), натрия бензоат (E211), маннитол (E421) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Порошок или порошок с комками, или скомковавшийся порошок, или смесь порошка и гранул от светло-желтого до желтого или желтого с сероватым или зеленоватым оттенком, или светло-зеленого с желтоватым оттенком цвета.

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

Рисдиплам показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 16 дней для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Лечение СМА следует начать как можно раньше после постановки диагноза.

Препарат Рисдиплам принимают 1 раз в сутки приблизительно в одно и то же время.

Рекомендуемая суточная доза

Рекомендуемая суточная доза препарата Рисдиплам определяется в зависимости от возраста и массы тела (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Режим дозирования в зависимости от возраста и массы тела

Возраст ^a и масса тела	Рекомендуемая суточная доза
< 2 месяцев	0,15 мг/кг

Возраст ^a и масса тела	Рекомендуемая суточная доза
от 2 месяцев до < 2 лет	0,20 мг/кг
≥ 2 лет (масса тела < 20 кг)	0,25 мг/кг
≥ 2 лет (масса тела ≥ 20 кг)	5 мг

^a на основании скорректированного возраста недоношенных новорожденных

Изменения дозы должны проводиться под контролем медицинского работника. Терапия рисдипламом в дозах выше 5 мг в сутки не изучалась. У младенцев младше 16 дней доступны ограниченные пострегистрационные данные (см. раздел 5.2).

Задержка введения или пропуск дозы

Если прием препарата Рисдиплам был пропущен и прошло не более 6 часов с момента запланированного приема, следует принять препарат как можно скорее.

Если прошло более 6 часов с момента запланированного приема, следует пропустить прием и принять препарат в обычное запланированное время на следующий день.

Если препарат не был принят полностью или после его приема произошла рвота, не следует принимать препарат повторно для восполнения дозы. Необходимо дождаться следующего дня и принять препарат в обычное запланированное время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика и безопасность рисдиплама оценивались у субъектов без СМА в возрасте ≤ 69 лет. Применение рисдиплама у пациентов со СМА старше 60 лет не изучалось (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Эффективность и безопасность рисдиплама у пациентов с нарушением функции почек не изучались. Не ожидается необходимости в коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется. Прием рисдиплама у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести не изучалось (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность рисдиплама у детей в возрасте до 16 дней на данный момент не установлены в рамках клинических исследований (см. раздел 5.1). Ограниченные данные по безопасности доступны по результатам пострегистрационного применения рисдиплама в рекомендованной дозе у пациентов в возрасте до 16 дней. Безопасность и эффективность

рисдиклама у недоношенных новорожденных до достижения скорректированного возраста 16 дней не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Рисдиклам принимают внутрь один раз в сутки приблизительно в одно и то же время каждый день с помощью предоставляемого перорального шприца.

Приготовленный раствор представляет собой прозрачный раствор от зеленовато-желтого до желтого цвета.

После разведения из флакона можно извлечь минимум 76 мл раствора для приема внутрь, что соответствует 57 мг действующего вещества. Это следует учитывать при расчете числа флаконов, необходимых для пациента.

Для приема суточной дозы препарата Рисдиклам следует использовать предоставляемый многоразовый пероральный шприц. Медицинский работник перед началом лечения должен обсудить с пациентом или лицом, осуществляющим уход за пациентом, как подготовить назначенную суточную дозу для приема.

Пациенты должны принять препарат Рисдиклам незамедлительно после его набора в пероральный шприц. Если препарат не был принят в течение 5 минут, следует утилизировать раствор препарата из перорального шприца и набрать новую дозу.

Пациенту необходимо выпить воду после приема препарата Рисдиклам для гарантии того, что препарат проглочен полностью. В случае, если пациент не может глотать и у него установлена назогастральная или гастростомическая трубка, следует ввести препарат через трубку. После введения препарата Рисдиклам необходимо промыть трубку водой.

Таблица 2. Выбор перорального шприца для применения назначенной суточной дозы препарата Рисдиклам

Размер шприца	Объем дозы	Деления на шприце
1 мл	0,3 – 1,0 мл	0,01 мл
6 мл	1,0 мл – 6,0 мл	0,1 мл
12 мл	6,2 мл – 6,6 мл	0,2 мл

При расчете объема дозы следует принять во внимание деления на шприце. Необходимо округлить объем дозы до ближайшего деления, отмеченного на выбранном пероральном шприце.

Раствор для приема внутрь должен быть приготовлен медицинским работником перед его выдачей пациенту.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед выдачей его пациентам и

лицам, осуществляющим уход за пациентами см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рисдипламу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Эмбриофетальная токсичность

При изучении применения рисдиплама у животных наблюдалась эмбриофетальная токсичность. Пациенты репродуктивного возраста должны быть проинформированы о рисках и использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 1 месяца после приема последней дозы препарата Рисдиплам пациентом-женщиной и в течение, как минимум, 4 месяцев после приема последней дозы препарата Рисдиплам пациентом-мужчиной (см. раздел 4.6).

Возможное влияние на фертильность у мужчин

Обратимое влияние рисдиплама на мужскую фертильность было показано в исследовании у животных. В связи с этим, пациенты-мужчины не должны быть донорами спермы во время лечения и в течение 4 месяцев после приема последней дозы препарата Рисдиплам (см. раздел 4.6).

Перед началом лечения препаратом с пациентами-мужчинами необходимо обсудить стратегии сохранения фертильности. Влияние препарата на мужскую фертильность не изучали на людях.

Нарушение функции печени

Фармакокинетику, безопасность и переносимость рисдиплама в дозе 5 мг оценивали у субъектов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести в специальном клиническом исследовании.

Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику рисдиплама. Таким образом, пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Применение рисдиплама у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести не изучалось (см. разделы 4.2 и 5.2).

Лекарственная зависимость

Препарат Рисдиплам не обладает потенциалом, который может привести к злоупотреблению приемом препарата и лекарственной зависимости.

Вспомогательные вещества

Содержание изомальта (E953)

Препарат Рисдиплам содержит 19,77 мг изомальта (E953) на дозу 5 мг. Если у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Содержание натрия бензоата (E211)

Препарат Рисдиплам содержит натрия бензоат (E211) и может слабо раздражать кожу, глаза и слизистые оболочки. Может повышать риск развития желтухи у новорожденных.

Содержание маннитола (E421)

Препарат Рисдиплам содержит маннитол (E421). Может оказывать слабое слабительное действие.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Рисдиплам в основном метаболизируется флаavin-монооксигеназой 1 и 3 (FMO 1 и 3), а также изоферментами цитохрома (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7. Рисдиплам не является субстратом белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1) у человека.

Влияние других лекарственных препаратов на рисдиплам

Одновременный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP3A, в дозе 200 мг 2 раза в сутки с однократным пероральным приемом рисдиплама в дозе 6 мг не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику рисдиплама (показатель площади под кривой «концентрация- время» (AUC) повышен на 11 %, показатель C_{max} снижен на 9 %). При одновременном применении ингибитора CYP3A и препарата Рисдиплам коррекции дозы последнего не требуется.

Лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися посредством FMO 1 и 3, не ожидается.

Влияние рисдиплама на другие лекарственные препараты

В условиях *in vitro* рисдиплам и его основной циркулирующий метаболит M1 не индуцировали CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 или 3A4. В условиях *in vitro* рисдиплам и M1

не ингибировали (обратимо или в зависимости от времени) какой-либо из изучаемых ферментов CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6) за исключением CYP3A.

Рисдиплам является слабым ингибитором CYP3A. При введении рисдиплама здоровым взрослым добровольцам 1 раз в сутки в течение двух недель экспозиция мидазолама (чувствительного субстрата CYP3A) незначительно повышалась (AUC 11 %, C_{max} 16 %). Степень взаимодействия не считается клинически значимой, и, таким образом, коррекции дозы субстратов CYP3A не требуется. Согласно фармакокинетическому моделированию, основанному на физиологии, ожидается, что данный эффект будет иметь сходную выраженность у младенцев старше 2 месяцев и детей.

Исследования *in vitro* показали, что рисдиплам и его основной метаболит не являются значимыми ингибиторами MDR1, транспортного полипептида органических анионов OATP1B1 и OATP1B3 и переносчика органических анионов OAT1 и OAT3 у человека.

Рисдиплам и его метаболит, однако, являются ингибиторами переносчика органических катионов OCT2, белка экстррузии лекарственных препаратов и токсинов MATE1 и MATE2-K в условиях *in vitro*. При терапевтических концентрациях препарата взаимодействий с субстратами OCT2 не ожидается. Согласно данным, полученным в условиях *in vitro*, при применении рисдиплама плазменные концентрации препаратов, которые выводятся посредством MATE1 и MATE2-K, могут повышаться.

Клиническая значимость одновременного применения с субстратами MATE1/2-K неизвестна.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Перед началом терапии препаратом Рисдиплам следует проверить статус беременности у женщин репродуктивного потенциала. Беременных женщин следует четко проинформировать о потенциальном риске для плода или новорожденного ребенка.

Контрацепция у мужчин и женщин

Пациенты (мужчины и женщины) репродуктивного потенциала должны соблюдать следующие требования в отношении контрацепции:

- пациенты-женщины детородного потенциала должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 1 месяца после приема последней дозы препарата;

– пациенты-мужчины и их партнерши детородного потенциала должны вместе использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 4 месяцев после приема последней дозы препарата пациентом-мужчиной.

Беременность

Данные клинических исследований рисдиплама у беременных женщин отсутствуют. Была показана эмбриофетальная токсичность и тератогенность рисдиплама у животных. На основании данных, полученных в исследованиях у животных, установлено, что рисдиплам проходит через плацентарный барьер и может оказывать повреждающее действие на плод. Безопасность применения рисдиплама во время родов и родоразрешения не установлена. Применение препарата Рисдиплам при беременности противопоказано.

Лактация

Неизвестно, выводится ли рисдиплам с грудным молоком у человека. Исследования у крыс показали, что рисдиплам выводится с грудным молоком.

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Пациенты мужского пола

Согласно данным доклинических исследований фертильность у мужчин может быть нарушена в ходе терапии рисдипламом. В репродуктивных органах крыс и обезьян наблюдались дегенеративные формы и снижение числа сперматозоидов. Влияние на сперматозоиды обратимо после отмены рисдиплама.

Перед началом лечения препаратом Рисдиплам с пациентами-мужчинами необходимо обсудить стратегии сохранения фертильности. Пациенты-мужчины могут рассмотреть возможность консервации спермы перед началом лечения или по прошествии минимум 4 месяцев после завершения лечения. Пациенты-мужчины должны прекратить лечение препаратом Рисдиплам, как минимум, за 4 месяца до планирования зачатия. Лечение может быть продолжено после зачатия.

Пациенты-мужчины не должны быть донорами спермы во время лечения и в течение, как минимум, 4 месяцев после приема последней дозы препарата.

Пациенты женского пола

На основании данных доклинических исследований влияния препарата Рисдиплам на фертильность у женщин не ожидается.

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

Препарат Рисдиплам не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности рисдиплама основан на четырех клинических исследованиях FIREFISH, SUNFISH, RAINBOWFISH и JEWELFISH.

FIREFISH представляет собой открытое исследование, состоящее из 2 частей, в которое было включено 62 пациента с манифестацией СМА в младенческом возрасте (от 2,2 до 6,9 месяцев). Медиана длительности экспозиции составила 27,8 месяцев (от 0,6 до 46,5 месяцев) (см. раздел 5.1). Нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте, представленные в Таблице 3 ниже, основаны на данных объединенного анализа у пациентов из частей 1 и 2 клинического исследования FIREFISH. Нежелательные реакции определяются как нежелательные явления, которые отмечаются у $\geq 5\%$ пациентов и для которых возможна причинно-следственная связь с приемом рисдиплама.

SUNFISH представляет собой исследование, состоящее из 2 частей, в которое включены пациенты с поздней манифестацией СМА (от 2 до 25 лет) (см. раздел 5.1).

Нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с поздней манифестацией СМА, основаны на данных исследования SUNFISH часть 2 (n = 180), рандомизированной, двойной слепой, плацебо-контролируемой части исследования с периодом последующего наблюдения как минимум 12 месяцев.

Нежелательные реакции определяются как нежелательные явления, которые отмечаются на $\geq 5\%$ чаще или, как минимум, в 2 раза чаще по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, и для которых возможна причинно-следственная связь с приемом рисдиплама.

Таблица 3. Резюме нежелательных реакций у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте в исследовании FIREFISH (части 1 и 2)

Класс систем органов	Нежелательная реакция	Частота N=62 n (%)	Число явлений 100 пациенто-лет Общая экспозиция пациенто-лет = 142,4	Категория частоты
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	12 (19,4)	9,8	Очень часто

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь*	18 (29,0)	16,2	Очень часто
--	-------	-----------	------	-------------

* Включая дерматит, акнеформный дерматит, аллергический дерматит, эритему, фолликулит, сыпь, эритемную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь.

Таблица 4. Резюме нежелательных реакций у пациентов с поздней манифестацией СМА в исследовании SUNFISH часть 2

Класс систем органов	Нежелательная реакция	Частота N=120 n (%)	Плацебо N=60 n (%)	Категория частоты
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	20 (16,7)	5 (8,3)	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь*	20 (16,7)	1 (1,7)	Очень часто

* Включая сыпь, макулопапулезную сыпь, эритему, аллергический дерматит, эритематозную сыпь, фолликулит, папулезную сыпь.

Нежелательные реакции, диарея и сыпь отмечались без определенного времени или клинической картины и разрешались несмотря на продолжающееся лечение рисдипламом у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и у пациентов с поздней манифестацией СМА. Данные явления не указывают на влияние на эпителиальные ткани, которые отмечались в исследованиях у животных.

Исследование RAINBOWFISH представляет собой однокрупное открытое исследование с участием 26 пациентов с пресимптоматической формой СМА в возрасте от 16 до 41 дня в день приема первой дозы. На момент первичного анализа медиана длительности экспозиции составила 20,4 месяцев (от 10,6 до 41,9 месяца) (см. раздел 5.1). Профиль безопасности рисдиплама у пациентов с пресимптоматической формой СМА соответствовал таковому у пациентов с симптоматической формой СМА в рамках клинических исследований.

Профиль безопасности у пациентов, ранее получавших другие болезнь-модифицирующие препараты по поводу СМА

На основании первичного анализа данных клинического исследования JEWELFISH профиль безопасности рисдиплама у пациентов, которые ранее получали другие болезнь-модифицирующие препараты по поводу СМА (включая пациентов, ранее получавших лечение нусинерсеном (n = 76) или онасемногеном абепаровоком (n = 14)) и которые получали рисдиплам не менее 59 месяцев, сопоставим с таковым у пациентов, ранее не получавших лечения, в исследованиях FIREFISH (часть 1 и 2), SUNFISH (часть 1 и 2) и RAINBOWFISH (см. раздел 5.1).

Пострегистрационный опыт применения

Таблица 5. Нежелательные реакции при пострегистрационном применении

Класс систем органов	Нежелательная реакция	Категория частоты
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный васкулит ¹	Частота неизвестна

¹ Частоту случаев и категорию частоты невозможно определить на основании имеющихся данных.

При пострегистрационном применении рисдиплама был выявлен кожный васкулит. Симптомы исчезали после полного прекращения приема рисдиплама.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки рисдипламом в клинических исследованиях не было.

Лечение

Известного антидота для применения в случае передозировки препарата Рисдиплам нет.

В случае передозировки следует тщательно наблюдать за пациентом и провести поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Код АТХ: M09AX10

Механизм действия

Рисдиплам представляет собой модификатор сплайсинга предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена выживаемости двигательных нейронов 2 (SMN2), разработанный для лечения СМА, причиной которой являются мутации в хромосоме 5q, что приводит к недостаточности белка SMN.

Недостаточность функционального белка SMN является патофизиологическим механизмом развития СМА всех типов. Рисдиплам корректирует сплайсинг SMN2, сдвигая баланс с исключения экзона 7 на включение экзона 7 в транскрипте м-РНК, приводя к образованию функционального и стабильного белка SMN. Таким образом, рисдиплам лечит СМА путем увеличения и сохранения уровней функционального белка SMN.

Фармакодинамические эффекты

Рисдиплам равномерно распределяется во всем организме, в том числе в центральной нервной системе (ЦНС), проникая через гематоэнцефалический барьер и соответственно приводя к увеличению уровня белка SMN в ЦНС и по всему организму. Концентрации рисдиплама в плазме и белка SMN в крови отражают распределение и фармакодинамические эффекты рисдиплама в тканях, а именно: мышечных тканях и тканях мозга.

В клинических исследованиях FIREFISH, SUNFISH и JEWELFISH у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и у пациентов с поздней манифестацией СМА применение рисдиплама приводило к устойчивому и длительному увеличению уровня белка SMN. В течение 4 недель после начала лечения медианный уровень белка SMN был более чем в 2 раза выше по сравнению с исходным значением, согласно измерениям в крови. Повышение уровня белка SMN сохранялось на протяжении периода лечения, как минимум 24 месяца (см. подраздел «Клиническая эффективность» ниже).

Электрофизиологические параметры сердца

Влияние рисдиплама на интервал QTc оценивали в исследовании с участием 47 здоровых взрослых добровольцев. При терапевтической экспозиции рисдиплам не удлинял интервал QTc.

Клиническая эффективность

Эффективность рисдиплама для лечения пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и пациентов с поздней манифестацией СМА оценивалась в 2 опорных

клинических исследованиях FIREFISH и SUNFISH и подтверждена дополнительными данными, полученными в исследовании JEWELFISH. Эффективность рисдиплама для лечения пациентов с пресимптоматической формой СМА оценивалась на основании исследования RAINBOWFISH. В целом результаты исследований подтверждают эффективность рисдиплама у пациентов со СМА.

Манифестация СМА в младенческом возрасте

BP39056 (FIREFISH) представляет собой открытое исследование по изучению эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики рисдиплама у пациентов с симптоматической СМА 1 типа (у всех пациентов было генетически подтверждено заболевание с двумя копиями гена SMN2). Исследование состоит из двух частей. Часть 1 исследования FIREFISH разработана как часть исследования по подбору дозы рисдиплама. В подтверждающей части 2 исследования FIREFISH оценивалась эффективность рисдиплама в терапевтической дозе, которая была выбрана на основании результатов части 1 исследования (см. раздел 4.2). Пациенты из части 1 не принимали участия в части 2.

В общей сложности 62 пациента с симптоматической СМА 1 типа были включены в исследование FIREFISH: 21 в часть 1 и 41 в часть 2, из которых 58 пациентов получили терапевтическую дозу. Медиана возраста возникновения клинических признаков и симптомов СМА 1 типа составила 1,5 месяца (0,9–3,0 месяцев). Медиана возраста на момент включения в исследование составила 5,6 месяцев (2,2–6,9 месяцев), медиана времени между возникновением симптомов и приемом первой дозы рисдиплама составила 3,7 месяцев (1,0–6,0 месяцев). Среди пациентов 60 % были пациенты женского пола, 57 % – представители европеоидной расы и 29 % – представители азиатской расы.

На исходном уровне средний индекс по результатам теста детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорожденных (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)) составил 23 балла (8,0–37,0) и средний индекс по результатам неврологической оценки младенцев по шкале Хаммерсмита, модуль 2 (Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2)) составил 1,0 (0,0–5,0). Исходные демографические данные и характеристики заболевания пациентов части 1 исследования были сопоставимы с таковыми части 2.

Первичной конечной точкой была доля пациентов с возможностью сидеть без поддержки в течение, как минимум 5 секунд (шкала крупной моторики BSID-III, пункт 22) после 12 месяцев терапии в части 2 исследования; 29 % пациентов достигли данной конечной

точки (n = 12/41, 90 % ДИ: 17,8 %, 43,1 %, p < 0,0001).

Ключевые результаты по эффективности рисдиплама у пациентов в клиническом исследовании FIREFISH часть 1 и часть 2 представлены в Таблице 6, а также на Рисунках 1 и 2.

Таблица 6. Резюме ключевых результатов по эффективности на 12 и 24 месяце (FIREFISH часть 1 и часть 2)

Конечные точки по эффективности	Месяц 12	Месяц 24
	Доля пациентов N = 58 ^a (90 % ДИ)	
Основные критерии двигательной функции и развития		
BSID-III: способность сидеть без поддержки в течение, как минимум, 5 секунд	32,8 % (22,6 %; 44,3 %)	60,3 % (48,7 %; 71,2 %)
CHOP-INTEND: индекс 40 или выше	56,9 % (45,3 %; 68,0 %)	74,1 % (63,0 %; 83,3 %)
CHOP-INTEND: увеличение на ≥ 4 балла по сравнению с исходным уровнем	89,7 % (80,6 %; 95,4 %)	87,9 % (78,5 %; 94,2 %)
HINE-2: ответившие по основным критериям двигательной функции ^b	77,6 % (66,7 %; 86,2 %)	82,8 % (72,5 %; 90,3 %)
Кормление		
Способность принимать пищу через рот ^c	84,5 % (74,5 %; 91,7 %)	82,8 % (72,5 %; 90,3 %)
Использование ресурсов здравоохранения		
Отсутствие госпитализаций ^d	48,3 % (36,9 %; 59,8 %)	34,5 % (24,2 %; 46,0 %)
Выживаемость и выживаемость без событий	N = 62 ^a	
Выживаемость без событий ^e	87,1 % (78,1 %; 92,6 %)	83,8 % (74,3 %; 90,1 %)
Живы	91,9 % (83,9 %; 96,1 %)	90,3 % (81,9 %; 94,9 %)

^a Данные по выживаемости и выживаемости без вентиляции легких были объединены для всех пациентов, получавших любую дозу рисдиплама в части 1 и части 2 исследования (n = 62). Для оценки конечных точек по эффективности (критерии двигательной функции и развития, кормление и использование ресурсов здравоохранения) были объединены данные пациентов, получавших терапевтическую дозу рисдиплама (все пациенты в части 2 и пациенты в части 1 из когорты, получавшей высокие дозы препарата; n = 58).

^b Согласно HINE-2: увеличение на ≥ 2 балла [или максимальный показатель] для способности брыкаться, ИЛИ увеличение на ≥ 1 балл по основным критериям двигательной функции: способность держать голову, переворачиваться, сидеть, ползать, стоять или ходить И улучшение по большему числу категорий основных критериев двигательной функции по сравнению с ухудшением, что определяется как пациент, ответивший на этот анализ.

^c Включает пациентов, которых кормили исключительно через рот (всего 41 пациент на 12 и 24 месяце) и пациентов, которых кормили как через рот, так и с помощью трубки для кормления (всего 8 пациентов на 12 месяце и 7 пациентов на 24 месяце).

^d Госпитализации включают все госпитализации, которые длились, как минимум, 2 дня.

^e Явлением считается достижение конечной точки по постоянной вентиляции легких (трахеостомия или ≥ 16 часов неинвазивной вентиляции легких в течение суток или интубация в течение ≥ 21 последовательного дня в отсутствие или после разрешения острого обратимого явления). 4 пациента достигли конечной точки по постоянной вентиляции легких до 24 месяца. Все 4 пациента достигли увеличения, как минимум, на 4 балла по их индексу CHOP-INTEND по сравнению с исходным уровнем.

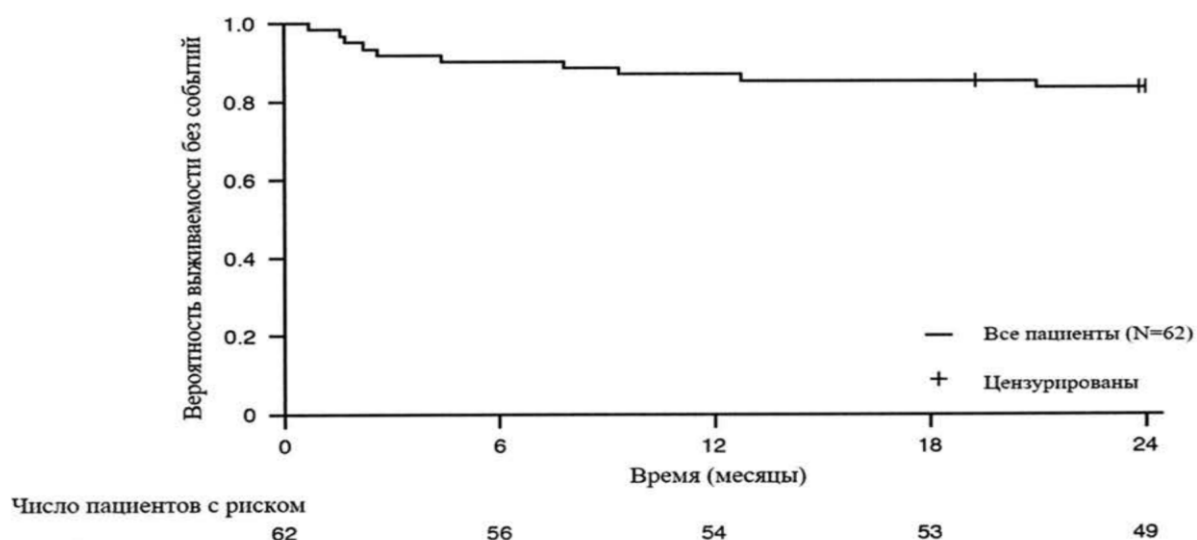
После 24 месяцев терапии рисдипламом 40 % (23/58) пациентов соответствовали критерию способности сидеть без поддержки в течение 30 секунд (BSID-III, пункт 26).

Также пациенты продолжали достигать дополнительный ответ по категориям основных критериев двигательной функции HINE-2 на 24 месяце: 78 % пациентов были способны переворачиваться (31 % – переворачиваться на один бок, 7 % – переворачиваться со спины на живот и 40 % – с живота на спину), 28 % пациентов были способны стоять (16 % – без поддержки и 12 % – с поддержкой).

Доля пациентов, живых и которым не требовалась постоянная вентиляция легких (выживаемость без событий), составила 84 % на 24 месяце (см. Рисунок 1). 6 пациентов умерли (четверо из которых – в течение 3 месяцев с момента включения в исследование), а 1 пациент прекратил терапию и умер через 3,5 месяца. На 24 месяце четырем пациентам требовалась постоянная вентиляция легких.

Эти результаты указывают на клинически значимое отличие от естественного течения заболевания у нелеченых пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте.

Нелеченые пациенты с манифестацией СМА в младенческом возрасте никогда не смогут сидеть без поддержки, и ожидается, что только 25 % пациентов смогут выжить без постоянной вентиляции легких после достижения возраста в 14 месяцев.



+ Цензурированы: два пациента в части 2 были цензурированы, поскольку они рано осуществили визит 24 месяца. 1 пациент был цензурирован после прекращения лечения и умер спустя 3,5 месяца.

Рисунок 1. График Каплана-Мейера выживаемости без событий (FIREFISH часть 1 и часть 2).

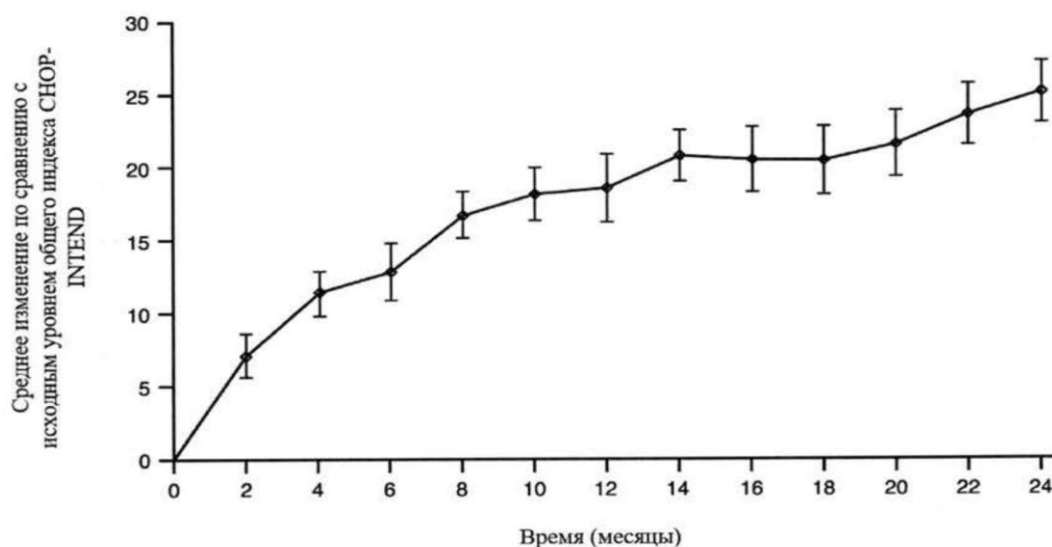


Рисунок 2. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем общего индекса CHOP-INTEND (FIREFISH часть 1 и часть 2).

Поздняя манифестация СМА

Клиническое исследование BP39055 (SUNFISH) представляет собой многоцентровое исследование по изучению эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики риздиплама у пациентов со СМА 2 или 3 типа в возрасте 2–25 лет. Исследование состоит из двух частей. В части 1 осуществлялся подбор дозы. Часть 2 представляла собой рандомизированную, двойную слепую, плацебо-контролируемую, подтверждающую часть исследования. Пациенты из части 1 не принимали участия в части 2.

Первичной конечной точкой было изменение оценочного показателя двигательной функции - 32 (Motor Function Measure-32 (MFM32)) от исходного уровня на 12 месяце.

Индекс MFM32 позволяет оценить обширный спектр двигательных функций у большого диапазона пациентов со СМА. Общий индекс MFM32 выражают в виде процента (0–100) от максимально возможного, причем более высокий показатель обозначают лучшую двигательную функцию. Индекс MFM32 измеряет двигательную функцию, в частности важные ежедневные двигательные способности. Небольшие изменения в двигательной функции могут привести к значительному приобретению или потере ежедневных двигательных способностей.

SUNFISH часть 2

SUNFISH часть 2 представляет собой рандомизированную, двойную слепую, плацебо-контролируемую часть исследования SUNFISH у 180 не амбулаторных пациентов со СМА

2 типа (71 %) или 3 типа (29 %). Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 в группу лечения рисдипламом в терапевтической дозе (см. раздел 4.2) или в группу плацебо. Рандомизация была стратифицирована по возрастным группам (2–5 лет, 6–11 лет, 12–17 лет и 18–25 лет).

Медиана возраста пациентов на момент начала лечения составляла 9,0 лет (2–25 лет), а медиана времени между возникновением первых симптомов СМА и приемом первой дозы составила 102,6 месяцев (1–275). Из 180 пациентов, включенных в исследование, 51 % были женщинами, 67 % – представителями европеоидной расы, и 19 % – представителями азиатской расы.

На исходном уровне у 67 % пациентов выявлен сколиоз (у 32 % пациентов – тяжелый сколиоз). Среднее значение индекса MFM32 на исходном уровне составляло 46,1, а индекса по Обновленному модулю оценки функции верхних конечностей (Revised Upper Limb Module (RULM)) – 20,1.

В целом, демографические характеристики пациентов на исходном уровне были хорошо сбалансированы между группами рисдиплама и плацебо, за исключением сколиоза (63,3 % пациентов в группе рисдиплама в сравнении с 73,3 % пациентов в группе плацебо).

Первичный анализ изменения общего индекса MFM32 на 12 месяце по сравнению с исходным уровнем показал клинически и статистически значимое различие между пациентами, получавшими терапию рисдипламом, и пациентами, получавшими плацебо, в исследовании SANFISH часть 2. Результаты первичного анализа и ключевых вторичных конечных точек представлены в Таблице 7 и на Рисунках 3 и 4.

Таблица 7. Резюме данных по эффективности у пациентов с поздней манифестацией СМА на 12 месяце лечения (SUNFISH часть 2).

Конечная точка	Рисдиплам (N = 120)	Плацебо (N = 60)
Первичная конечная точка		
Изменение общего индекса MFM32 ¹ на 12 месяце от исходного уровня Среднее значение, рассчитанное по методу НК* (95 % ДИ)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Различие по сравнению с плацебо Расчетное значение (95 % ДИ) Значение p ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Вторичные конечные точки		
Доля пациентов с изменением общего индекса MFM32 ¹ на 12 месяце на ≥ 3 балла от исходного уровня (95 % ДИ)	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
Отношение шансов для общего ответа (95 % ДИ) Значение p ^{3,4} с коррекцией (без коррекции)	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	

Конечная точка	Рисдиплам (N = 120)	Плацебо (N = 60)
Изменение общего индекса RULM ⁵ на 12 месяце от исходного уровня Среднее значение, рассчитанное по методу НК (95 % ДИ)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Различие по сравнению с плацебо Расчетное (95 % ДИ) значение $p^{2,4}$ с коррекцией (без коррекции)	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

* НК = наименьшие квадраты

¹ На основании правила по отсутствующим данным для индекса MFM32 6 пациентов были исключены из анализа (Рисдиплам n = 115, контрольная группа плацебо n = 59).

² Данные анализировали с использованием смешанной модели повторного измерения с общим индексом на исходном уровне, лечением, визитом, возрастной группой, лечением к визиту, а также исходным уровнем к визиту.

³ Данные анализировали с использованием логистической регрессии с общим индексом на исходном уровне, лечением и возрастной группой.

⁴ Значение p с коррекцией было получено для конечных точек, включенных в иерархическое тестирование, и выделялось на основании всех значений p , полученных для конечных точек в порядке увеличения иерархии до текущей конечной точки. Значение p без коррекции тестировали при уровне значимости 5 %.

⁵ На основании правила отсутствующих данных для индекса RULM из анализа исключили 3 пациентов (Рисдиплам n = 119; контрольная группа плацебо, n = 58).

При сравнении с группой плацебо пациенты, получавшие лечение рисдипламом, продемонстрировали значительное улучшение двигательной функции согласно оценке индекса MFM32 (среднее различие составило 1,55 баллов; $p = 0,0156$) после 12 месяцев лечения. Пациенты в возрасте 2–5 лет, получавшие терапию рисдипламом, продемонстрировали наибольшее улучшение индекса MFM32 по сравнению с контрольной группой плацебо (увеличение на ≥ 3 балла у 78,1 % в сравнении с 52,9 %). Пациенты ≥ 18 лет, получавшие терапию рисдипламом, достигли стабилизации заболевания (изменение от исходного уровня по общему индексу MPM32 составило ≥ 0 баллов: 57,1 % в сравнении с 37,5 %).

У пациентов со СМА 2 и 3 типа, получавших терапию рисдипламом, наблюдалось сопоставимое улучшение по сравнению с исходным уровнем согласно индексу MPM32 (1,54 баллов [95 % ДИ: 0,06; 3,02]; 1,49 баллов [95 % ДИ: -0,94; 3,93] соответственно) по сравнению с контрольной группой плацебо.

Исследование также достигло вторичного независимого исхода двигательной функции, RULM. Согласно RULM отмечались статистически и клинически значимые улучшения в двигательной функции после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

Пациенты в возрасте 2–5 лет, получавшие лечение рисдипламом, продемонстрировали наибольшее улучшение индекса RULM (3,41 баллов [95 % ДИ: 1,55; 5,26]), улучшение также отмечалось у пациентов ≥ 18 лет (1,74 баллов [95 % ДИ: -1,06; 4,53]).

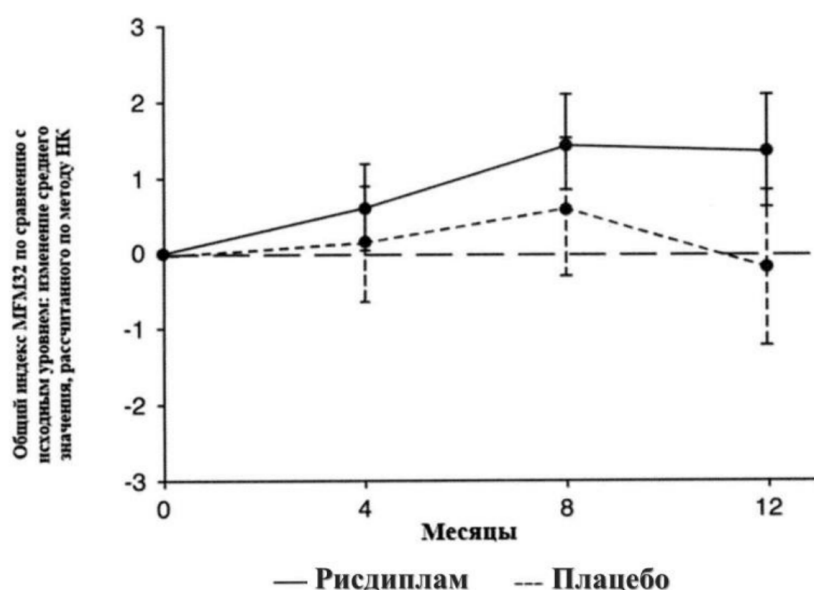


Рисунок 3. Изменение среднего значения общего индекса MFM32 в течение 12 месяцев от исходного уровня (исследование SUNFISH часть 2)¹.

¹ Отклонение среднего значения, рассчитанного по методу НК, для изменения по сравнению с исходным уровнем в баллах по индексу MFM32 [95 % ДИ].

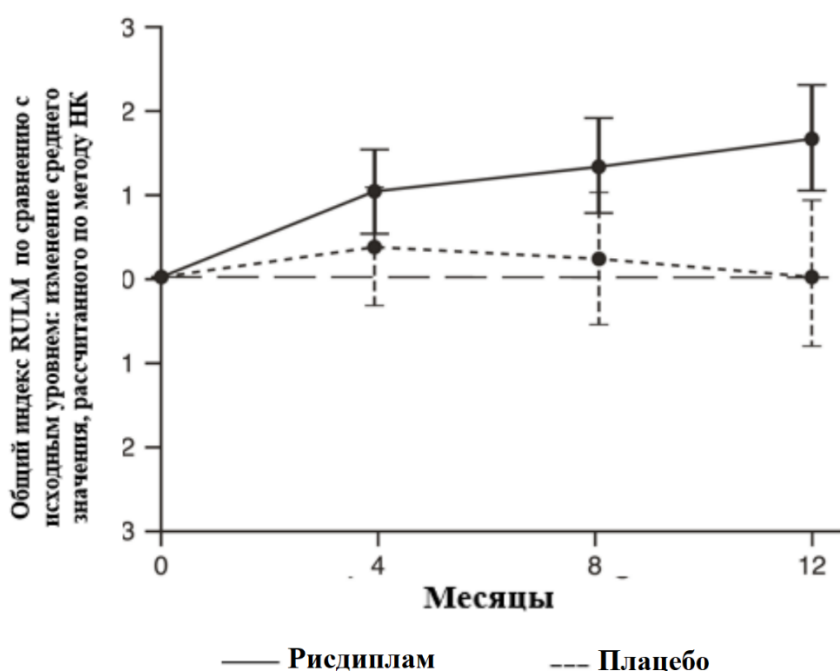


Рисунок 4. Изменение среднего значения общего индекса RULM в течение 12 месяцев от исходного уровня (SUNFISH часть 2)¹.

¹ Отклонение среднего значения, рассчитанного по методу НК, для изменения по сравнению с исходным уровнем в баллах по индексу RULM [95 % ДИ].

По окончании 12 месяцев терапии 117 пациентов продолжили прием рисдиплама.

Во время анализа на 24 месяце у таких пациентов в целом наблюдалось сохранение улучшения двигательных функций в период между 12 и 24 месяцем.

Среднее изменение индекса MFM32 по сравнению с исходным уровнем составило 1,83 балла (95 % ДИ: 0,74; 2,92), а индекса RULM – 2,79 балла (95 % ДИ: 1,94; 3,64) к 24 месяцу.

SUNFISH часть 1

Эффективность рисдиплама у пациентов с поздней манифестацией СМА также подтверждается результатами из части 1 (часть исследования SUNFISH по подбору дозы).

В часть 1 был включен 51 пациент со СМА 2 и 3 типа (включая 7 амбулаторных пациентов) в возрасте 2–25 лет.

После 1 года лечения рисдипламом в терапевтической дозе (доза, выбранная для части 2) было отмечено клинически значимое улучшение двигательной функции согласно измерениям индекса MFM32. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем составило 2,7 баллов (95 % ДИ: 1,5; 3,8). Улучшение индекса MFM32 сохранялось ≤ 2 лет во время лечения рисдипламом (среднее изменение на 2,7 баллов [95 % ДИ: 1,2; 4,2]).

В поисковом анализе двигательную функцию, оцениваемую согласно индексу MFM32, в части 1 исследования SUNFISH сравнивали с группой естественного течения СМА (на основании ключевых прогностических факторов). Общее изменение индекса MFM по сравнению с исходным уровнем после 1 года и 2 лет было выше у пациентов, получавших рисдиплам, по сравнению с группой естественного течения заболевания (после 1 года: различие на 2,7 баллов; $p < 0,0001$; после 2 лет: различие на 4,0 балла; $p < 0,0001$). В группе естественного течения заболевания отмечалось ухудшение двигательной функции, как и ожидалось для естественного прогрессирования СМА (после 1 года: среднее изменение -0,6; после 2 лет: среднее изменение -2,0).

Пресимптоматическая форма СМА

Исследование BN40703 (RAINBOWFISH) представляет собой однокрупное открытое исследование по изучению эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики рисдиплама у младенцев от момента рождения до 6 недель (в день приема первой дозы), которым был поставлен диагноз СМА на основании результатов генетического тестирования, но у которых еще не появились симптомы.

Оценку эффективности у пациентов с пресимптоматической формой СМА, которые получали лечение рисдипламом, проводили через 12 месяцев у 26 пациентов [популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT)]. Медиана возраста этих пациентов на момент

введения первой дозы составляла 25 дней (диапазон: от 16 до 41 дня), 62 % были женского пола и 85 % были представителями европеоидной расы. У 8 пациентов, 13 пациентов и 5 пациентов было выявлено 2, 3 и ≥ 4 копии гена SMN2 соответственно. На исходном уровне средний индекс по шкале CHOP-INTEND составил 51,5 (диапазон: 35,0–62,0), средний индекс по шкале HINE-2 составил 2,5 (диапазон: 0–6,0), а средняя амплитуда составного потенциала действия мышцы (Compound Muscle Action Potential (CMAP)) на локтевом нерве составляла 3,6 мВ (диапазон: 0,5–6,7 мВ).

Популяция для первичной оценки эффективности (N = 5) включала пациентов с 2 копиями гена SMN2 и исходной амплитудой CMAP $\geq 1,5$ мВ. Средний индекс у этих пациентов по шкале CHOP-INTEND составил 48,0 (диапазон: 36,0–52,0), средний индекс по шкале HINE-2 составил 2,0 (диапазон: 1,0–3,0), а средняя амплитуда CMAP – 2,6 мВ (диапазон: 1,6–3,8 мВ) на исходном уровне.

Первичной конечной точкой была доля пациентов в популяции для первичной оценки эффективности, способных сидеть без поддержки в течение как минимум 5 секунд (шкала оценки крупной моторики BSID-III, пункт 22) на 12 месяце лечения; статистически значимая и клинически значимая доля пациентов достигла этого этапа исследования по сравнению с предварительно установленным критерием эффективности 5 %.

Основные конечные точки эффективности у пациентов, получавших ридиплам, представлены в Таблицах 8 и 9, а также на Рисунке 5.

Таблица 8. Способность сидеть согласно оценке по пункту 22 шкалы BSID-III у пациентов с пресимптоматической формой заболевания на 12 месяце

Конечная точка оценки эффективности	Популяция		
	Первичная оценка эффективности (N = 5)	Пациенты с 2 копиями гена SMN2 ^a (N = 8)	ITT (N = 26)
Доля пациентов, способных сидеть без поддержки в течение как минимум 5 секунд (BSID-III, пункт 22); (90 % ДИ)	80 % (34,3 %; 99,0 %) P < 0,0001 ^b	87,5 % (52,9 %; 99,4 %)	96,2 % (83,0 %; 99,8 %)

^a У пациентов с 2 копиями гена SMN2 на исходном уровне отмечали среднюю амплитуду CMAP 2,0 (диапазон 0,5–3,8).

^b Значение p на основании точного одностороннего биномиального критерия. Результаты сопоставляют с порогом в 5 %.

Кроме того, 80 % (4/5) пациентов из популяции для первичной оценки эффективности, 87,5 % (7/8) пациентов с 2 копиями гена SMN2 и 80,8 % (21/26) пациентов из популяции ITT могли сидеть без поддержки в течение 30 секунд (BSID-III, пункт 26).

Пациенты из популяции ITT также достигли этапов двигательного развития, согласно индексу по шкале HINE-2 на 12 месяце (N = 25). В этой популяции 96,0 % пациентов могли сидеть [1 пациент (1/8 пациентов с 2 копиями гена SMN2) мог стабильно сидеть, и 23 пациента (6/8, 13/13, 4/4 пациентов с 2, 3 и ≥ 4 копиями гена SMN2 соответственно) могли переворачиваться/крутиться]. Кроме того, 84 % пациентов могли стоять; 32 % (N = 8) пациентов могли стоять с поддержкой (3/8, 3/13 и 2/4 пациентов с 2, 3 и ≥ 4 копиями гена SMN2 соответственно) и 52 % (N = 13) пациентов могли стоять без поддержки (1/8, 10/13 и 2/4 пациентов с 2, 3 и ≥ 4 копиями гена SMN2 соответственно). Более того, 72 % пациентов могли подпрыгивать, ходить с поддержкой или ходить; 8 % (N = 2) пациентов могли подпрыгивать (2/8 пациентов с 2 копиями гена SMN2), 16 % (N = 4) могли ходить с поддержкой (3/13 и 1/4 пациентов с 3 и ≥ 4 копиями гена SMN2 соответственно) и 48 % (N = 12) могли ходить самостоятельно (1/8, 9/13 и 2/4 пациентов с 2, 3 и ≥ 4 копиями гена SMN2 соответственно). Семь пациентов не проходили тест с ходьбой на 12 месяце.

Таблица 9. Резюме ключевых конечных точек оценки эффективности у пациентов с пресимптоматической формой заболевания на 12-ом месяце

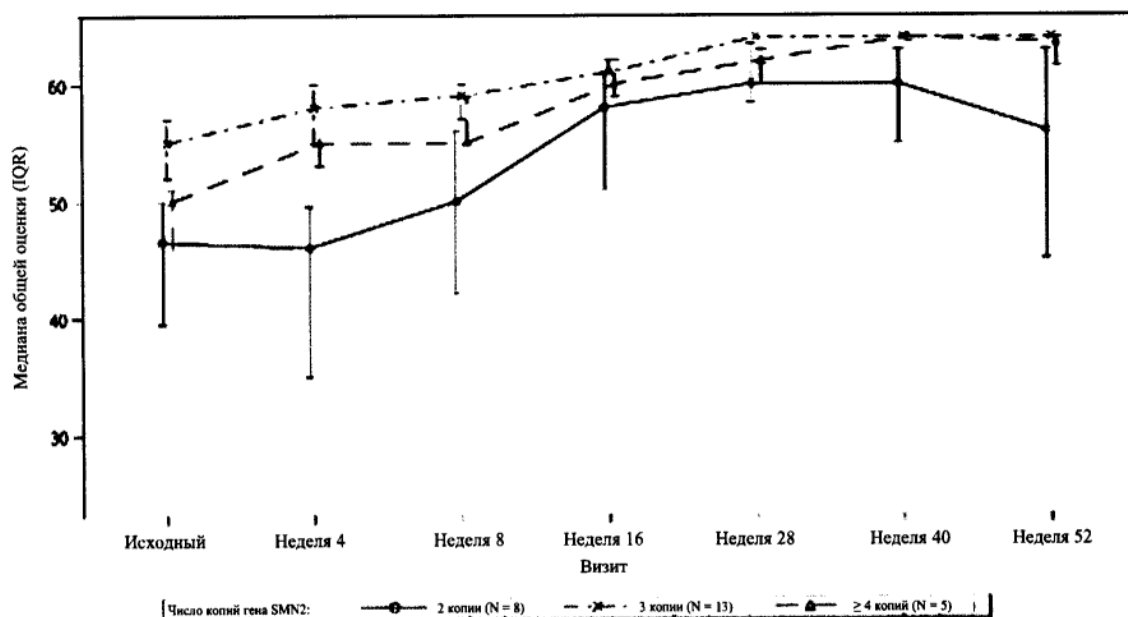
Конечные точки по эффективности	Популяция ITT (N = 26)
<u>Двигательная функция</u>	
Доля пациентов, достигших общей оценки 50 баллов или выше по шкале CHOP-INTEND (90 % ДИ)	92 % ^a (76,9 %, 98,6 %)
Доля пациентов, достигших общей оценки 60 баллов или выше по шкале CHOP-INTEND (90 % ДИ)	80 % ^a (62,5 %, 91,8 %)
<u>Кормление</u>	
Доля пациентов, способных принимать пищу через рот (90 % ДИ)	96,2 % ^b (83,0 %, 99,8 %)
<u>Использование ресурсов здравоохранения</u>	
Доля пациентов без случаев госпитализации ^c (90 % ДИ)	92,3 % (77,7 %, 98,6 %)
Выживаемость без событий ^d Доля пациентов с выживаемостью без событий (90 % ДИ)	100 % (100 %, 100 %)

^a На основе N = 25

^b Один пациент не был оценен.

^c Госпитализации включают все госпитализации, которые длились, как минимум, 2 дня и которые не были связаны с требованиями исследования.

^d Явление относится к смерти или постоянной вентиляции легких; постоянная вентиляция легких (трахеостомия или ≥ 16 часов неинвазивной вентиляции легких в течение суток или интубация в течение > 21 последовательного дня в отсутствие или после разрешения острого обратимого явления).



Сокращения: IQR – межквартильный размах; SMN2 – ген выживаемости двигательных нейронов 2

Рисунок 5. Медиана общего индекса по шкале CHOP-INTEND по посещениям и числу копий гена SMN2 (популяция ITT)

Применение у пациентов, ранее получавших другие болезнь-модифицирующие препараты по поводу СМА

Клиническое исследование BP39054 (JEWELFISH) представляет собой одностороннее, открытое исследование по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики риздиплама у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и у пациентов с поздней манифестацией СМА. В исследование были включены пациенты в возрасте 6 месяцев – 60 лет, которые ранее получали другие болезнь-модифицирующие препараты по поводу СМА (включая нусинерсен и онасемноген абепарвовек). Из 174 пациентов, включенных в исследование, 76 пациентов ранее получали терапию нусинерсеном (9 пациентов со СМА 1 типа, 43 пациента со СМА 2 типа и 24 пациента со СМА 3 типа), и 14 пациентов ранее получали онасемноген абепарвовек (4 пациента со СМА 1 типа и 10 пациентов со СМА 2 типа). Медиана возраста пациентов на момент приема первой дозы риздиплама составила 14 лет (1–60 лет). На исходном уровне у 83 % из 168 пациентов в возрасте 2–60 лет выявлен сколиоз (у 39 % – тяжелый сколиоз), и у 63 % пациентов показатель по расширенной шкале оценки двигательной функции Хаммерсмита (HFMSE) составлял < 10 пунктов. В исследовании также принимали участие 16 амбулаторных пациентов (2–46 лет).

После 4 недель терапии рисдипламом у пациентов отмечалась медиана увеличения уровня белка SMN в крови ≥ 2 раза выше по сравнению с исходным уровнем.

Увеличение уровня белка SMN в крови сохранялось на протяжении периода лечения, который составлял, как минимум, 2 года.

Поисковые точки эффективности оценивали по шкалам двигательной функции согласно возрасту, включая шкалы MFM-32 и RULM для пациентов в возрасте 2–60 лет, шкалы BSID-III и HINE-2 для пациентов младше 2 лет и тест с 6-минутной ходьбой у амбулаторных пациентов в возрасте ≥ 6 лет. На момент первичного анализа, запланированного на 24-й месяц лечения, пациенты в возрасте 2–60 лет показали общую стабилизацию двигательной функции по шкалам MFM-32 и RULM ($n=137$ и $n=133$ соответственно). Пациенты младше 2 лет ($n=6$) сохраняли или приобретали двигательные показатели, такие как способность держать голову, переворачиваться или сидеть без поддержки. В тесте с 6-минутной ходьбой было показано среднее улучшение 30,88 метра (95 % ДИ: -5,54; 67,29, $n=8$). Все амбулаторные пациенты сохранили способность ходить. Данные по безопасности, полученные в исследовании JEWELFISH, соответствуют известному профилю безопасности рисдиплама у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу СМА.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры рисдиплама были изучены у здоровых взрослых добровольцев и у пациентов со СМА.

После приема рисдиплама в виде раствора внутрь фармакокинетика рисдиплама была приблизительно линейной между 0,6 и 18 мг. Фармакокинетика рисдиплама наилучшим образом описывалась с помощью популяционной фармакокинетической модели со всасыванием с тремя транзитными камерами, двухкамерным распределением и выведением первого порядка. Было обнаружено, что масса тела и возраст оказывают значимое влияние на фармакокинетiku.

При применении рисдиплама в терапевтической дозе 0,2 мг/кг 1 раз в сутки у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте (от 2 до 7 месяцев при наборе в исследование) расчетная экспозиция ($AUC_{0-24ч}$) составила 1930 нг·ч/мл. В исследовании RAINBOWFISH при применении рисдиплама в терапевтической дозе 0,15 мг/кг 1 раз в сутки у младенцев с пресимптоматической формой СМА в возрасте от 16 дней до ≤ 2 месяцев расчетная экспозиция после двух недель составила 2080 нг·ч/мл. В исследовании SUNFISH (часть 2) при применении рисдиплама в терапевтической дозе 0,25 мг/кг один раз

в сутки у пациентов с массой тела < 20 кг и 5 мг один раз в сутки у пациентов с массой тела ≥ 20 кг (пациенты с поздней манифестацией СМА от 2 до 25 лет при наборе в исследование), расчетная экспозиция составила 2070 нг·ч/мл. Наблюдаемая максимальная концентрация (средняя $C_{\max}$) составила 194 нг/мл при применении в дозе 0,2 мг/кг в исследовании FIREFISH и 120 нг/мл в исследовании SUNFISH часть 2; расчетная максимальная концентрация при применении в дозе 0,15 мг/кг в исследовании RAINBOWFISH составила 111 нг/мл.

Абсорбция

Рисдиплам быстро всасывался при приеме натошак, при этом время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) в плазме варьировало от 1 до 4 часов после приема внутрь. Прием пищи (высококалорийный завтрак с высоким содержанием жиров) не оказывал значимого влияния на экспозицию рисдиплама.

Распределение

Установленные популяционные фармакокинетические параметры составили 98 л для кажущегося центрального объема распределения, 93 л для периферического объема и 0,68 л/ч для межкамерного клиренса.

Рисдиплам преимущественно связывался с сывороточным альбумином без какого-либо связывания с альфа-1-кислым гликопротеином, свободная фракция составила 11 %.

Биотрансформация

Рисдиплам в основном метаболизируется FMO 1 и 3, а также изоферментами цитохрома (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7.

Одновременный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP3A, в дозе 200 мг 2 раза в сутки с однократным пероральным приемом рисдиплама в дозе 6 мг не выявил клинически значимого влияния на фармакокинетику рисдиплама (показатель AUC повышен на 11 %, показатель $C_{\max}$ снижен на 9 %).

Элиминация

В ходе популяционного фармакокинетического анализа был установлен кажущийся клиренс (CL/F) рисдиплама 2,6 л/ч.

Эффективный период полувыведения рисдиплама составил приблизительно 50 часов у пациентов со СМА.

Рисдиплам не является субстратом белка MDR1 у человека.

Приблизительно 53 % дозы (14 % неизменного рисдиплама) выводилось с калом и 28 % – с мочой (8 % неизменного рисдиплама). Исходный препарат был основным компонентом в плазме, что составило 83 % от общих компонентов препарата, находящихся в кровотоке.

Фармакологически неактивный метаболит М1 был определен как основной циркулирующий метаболит.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

Исследований по изучению фармакокинетики рисдиплама у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Рисдиплам в виде неизменного соединения выводится почками в малой степени (8 %).

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику рисдиплама. После применения 5 мг рисдиплама средние соотношения для $C_{\max}$ и AUC составили 0,95 и 0,80 у субъектов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (n=8), а также 1,20 и 1,08 у субъектов с нарушением функции печени средней степени тяжести (n=8) по сравнению с соответствующими здоровыми добровольцами (n=10). Безопасность и фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести не изучались.

Лица пожилого возраста

Специальных исследований по изучению фармакокинетики рисдиплама у пациентов со СМА старше 60 лет не проводилось. Пациенты со СМА ≤ 60 лет принимали участие в исследовании JEWELFISH. Субъекты без СМА ≤ 69 лет принимали участие в исследованиях по фармакокинетике. Согласно результатам данных исследований, коррекции дозы у пациентов ≤ 69 лет не требуется.

Этническая принадлежность

Фармакокинетика рисдиплама у японских субъектов и субъектов европеоидной расы не отличалась.

Дети

Масса тела и возраст были определены как ковариаты в популяционном фармакокинетическом анализе. Таким образом, доза определяется в зависимости от возраста (младше и старше 2 месяцев, и младше и старше 2 лет) и массы тела (до 20 кг) для достижения сходных экспозиций среди пациентов всех возрастов и с различной массой тела. Данные у пациентов младше 16 дней отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследование канцерогенности рисдиплама, которое проводили у *gasH2* трансгенных мышей, не выявило каких-либо доказательств канцерогенного потенциала при экспозиции препарата до 7 раз выше таковой при его применении в терапевтической дозе у человека.

Было проведено 2-летнее исследование канцерогенности у крыс с пероральным введением рисдиплама в дозе 0,3 мг/кг, 1 мг/кг и 3 мг/кг 1 раз в сутки. Применение рисдиплама в низких и средних дозах не вызывало образование опухолей, при этом наблюдаемая экспозиция у крыс была эквивалентна экспозиции у человека при применении препарата в максимальной рекомендованной дозе для человека (МРДЧ) 5 мг. При применении рисдиплама в высокой дозе, в 4 раза превышающей экспозицию при применении препарата в МРДЧ, отмечалось статистически значимое увеличение частоты возникновения опухолей препуциальной железы у самцов крыс и клиторальной железы у самок крыс. Поскольку оба эти органа специфичны для грызунов, данные результаты не имеют отношения к человеку.

Генотоксичность

Рисдиплам не показал мутагенного действия при проведении теста на обратную мутацию у бактерий. В клетках млекопитающих *in vitro* и в костном мозге у крыс рисдиплам увеличивал частоту образования микроядерных клеток. Индукция микроядер в костном мозге наблюдалась в нескольких исследованиях токсичности у крыс (взрослые и ювенильные животные). Уровень без наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) во всех исследованиях соответствует экспозиции препарата приблизительно в 1,5 раза выше таковой при его применении в терапевтической дозе у человека. Данные указывают на то, что эффект не прямой и является вторичным в связи с воздействием рисдиплама на клеточный цикл делящихся клеток. Данные эффекты также проявляются в других тканях с высокой скоростью обновления клеток посредством изменений со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта, мужских половых клеток, костного мозга, а также токсичностью для эмбриона.

Рисдиплам не обладает потенциалом напрямую оказывать повреждающее действие на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК).

Влияние на фертильность

Лечение рисдипламом было связано с угнетением мужских половых клеток у крыс и обезьян. Данные эффекты приводили к дегенерации сперматоцитов, дегенерации/некрозу сперматогенного эпителия и олиго/аспермии в эпидидимисе. Кроме того, наблюдалось снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, связанное с увеличением числа

аномалий в морфологии сперматозоидов. У молодых крыс данные эффекты отмечались при уровнях экспозиции, достигаемых при применении рисдиплама в терапевтической дозе у пациентов. Однако, влияния на фертильность у самцов крыс в другом соответствующем исследовании не было. Влияние рисдиплама на сперматозоиды, вероятно, связано с воздействием рисдиплама на клеточный цикл делящихся клеток, зависит от стадии и является обратимым. После применения рисдиплама влияния на репродуктивные органы самок крыс и обезьян не отмечалось.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях у беременных крыс, получающих рисдиплам, была обнаружена эмбриофетальная токсичность: низкая масса тела плода и задержка развития. NOAEL для данного эффекта был приблизительно в два раза выше уровней экспозиции, достигаемых при применении рисдиплама в терапевтической дозе у пациентов. В исследованиях у беременных кроликов дисморфогенные эффекты наблюдались при экспозиции, которая была также связана с токсичностью со стороны материнского организма.

Дисморфогенные эффекты отмечались у 4 плодов (4 %) из 4 особей потомства (22 %) с гидроцефалией. NOAEL был приблизительно в 4 раза выше уровней экспозиции, достигаемых при применении рисдиплама в терапевтической дозе у пациентов.

В ходе пре- и постнатального исследования у крыс, получавших рисдиплам 1 раз в сутки, препарат вызывал небольшое удлинение срока гестации. Не было описано какого-либо нежелательного влияния на выживаемость, рост и функциональное состояние (поведенческое или репродуктивное) потомства. Согласно оценке числа первичных яичниковых фолликулов и гистопатологии яичников влияния на женские половые клетки не отмечалось.

Исследования у беременных и лактирующих крыс показали, что рисдиплам проникает через плацентарный барьер и выводится с грудным молоком.

Прочее

Влияние на структуру сетчатки

Длительное применение рисдиплама у обезьян выявило доказательства влияния на сетчатку, проявлявшиеся дегенерацией фоторецепторов, которая начиналась с периферии сетчатки. После прекращения лечения эффекты на ретинограмме были частично обратимыми, однако дегенерация фоторецепторов обратимой не была. Данные эффекты контролировали с помощью оптической когерентной томографии и электроретинографии. Некоторые экспериментальные данные указывают на то, что дегенерация фоторецепторов может быть вызвана нарушением рециркуляции фоторецепторов в пигментном эпителии

сетчатки. Эффект характеризовался четким NOAEL, равным клинической дозе рисдиплама. Эффекты наблюдались при экспозиции в 2 раза превышающей таковую у человека при применении рисдиплама в терапевтической дозе. Данные отклонения не наблюдались у пигментированных крыс или крыс-альбиносов при длительном применении рисдиплама при уровнях экспозиции, превышающих таковые у обезьян.

Данные отклонения не наблюдались в ходе клинических исследований у пациентов со СМА при регулярном офтальмологическом мониторинге (включая спектральную оптическую когерентную томографию и оценку зрительной функции).

Влияние на ткани эпителия

У крыс и обезьян, получающих рисдиплам, отмечалось влияние на гистологию кожи, гортани, век, а также желудочно-кишечного тракта. Изменения отмечались при применении высоких доз препарата на протяжении ≥ 2 недель. При длительном применении препарата у обезьян на протяжении 39 недель NOAEL был определен при экспозиции в 2 раза выше средней экспозиции у человека при применении рисдиплама в терапевтической дозе. Эффекты со стороны эпителия кожи, отмечавшиеся в исследованиях на животных, не наблюдались в клинических исследованиях у пациентов со СМА.

Влияние на гематологические параметры

Острая токсичность изучалась при помощи микроядерного теста на клетках костного мозга у крыс. На существенную токсичность для костного мозга указывает более чем 50 % снижение соотношения полихромных (молодых) и нормохромных (взрослых) эритроцитов. Данное явление наблюдалось при высоких уровнях дозы с экспозицией в 15 раз выше средней экспозиции у человека при применении рисдиплама в терапевтической дозе. При введении препарата крысам в течение 4 недель данные эффекты не наблюдались при приеме даже самой высокой дозы с экспозицией в 7 раз больше средней экспозиции у человека при применении в терапевтической дозе. При этом ранние смерти и умерщвления, вероятно, связаны с гематологическими эффектами, которые наблюдались при длительном применении у крыс на протяжении 26 недель при той же экспозиции.

NOAEL для гематологических эффектов у крыс, получавших препарат в течение 26 недель, был достигнут при экспозиции приблизительно в 3,5 раза выше таковой, достигаемой у человека при применении терапевтической дозы препарата. Индукция микроядер в костном мозге наблюдалась в нескольких исследованиях токсичности у крыс (у взрослых и ювенильных животных), экспозиция NOAEL составила приблизительно 1,5 средней экспозиции у человека при применении препарата в терапевтической дозе.

Гематологические параметры оставались неизменными в ходе клинических исследований рисдиплама у пациентов со СМА.

Исследования у ювенильных животных

Рисдиплам изучался на предмет токсичности при длительном введении у крыс и обезьян, включая исследования у ювенильных животных. Исследования у ювенильных животных не выявили какого-либо специфического влияния рисдиплама на развитие систем органов.

Касательно токсичности, которая отмечалась после применения рисдиплама, со стороны различных систем органов с высокой скоростью обновления клеток (кожа, желудочно-кишечный тракт, костный мозг), исследования на животных не выявили каких-либо различий в чувствительности между ювенильными, подростковыми и взрослыми животными.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

маннитол (E421)

изомальт (E953)

ароматизатор клубничный (мальтодекстрин кукурузный, крахмал кукурузный восковой модифицированный (E1450), вкусоароматические компоненты)

винная кислота

натрия бензоат (E211)

макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) (E1521)

сукралоза

аскорбиновая кислота

динатрия эдетата дигидрат

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке с плотно закрытой крышкой) в вертикальном положении при температуре не выше 40 °С не более чем 5 дней или при температуре 2–8 °С в холодильнике не более 64 дней. Не замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 г порошка во флакон из темного стекла 3-го гидролитического класса вместимостью 100 мл с завинчивающейся пластиковой крышкой, оснащенной уплотнительным диском или без него, с защитой от детей и контролем первого вскрытия.

1 флакон вместимостью 100 мл вместе с размещенными в отдельном прозрачном пакете адаптером из полиэтилена, 2 пероральными шприцами из полипропилена вместимостью 6 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования), 2 пероральными шприцами из полипропилена вместимостью 12 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с контролем первого вскрытия или 1 флакон вместимостью 100 мл вместе с размещенными в отдельном прозрачном пакете адаптером из полиэтилена, 2 пероральными шприцами из полипропилена вместимостью 1 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования), 2 пероральными шприцами из полипропилена вместимостью 6 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования), 1 пероральным шприцем из полипропилена вместимостью 12 мл (помещенным в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с контролем первого вскрытия.

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

Особые меры предосторожности

Приготовление раствора препарата Рисдиплам из порошка осуществляется медицинским работником перед выдачей пациенту.

Следует соблюдать осторожность при обращении с порошком препарата Рисдиплам для

приготовления раствора для приема внутрь.

Следует избегать вдыхания и прямого контакта сухого порошка и приготовленного раствора с кожей или слизистыми оболочками.

Следует использовать одноразовые перчатки во время разведения и при очистке наружной поверхности флакона/крышки и рабочей поверхности после разведения.

Если контакт все же произошел, нужно тщательно промыть данный участок водой с мылом, а глаза – просто водой.

Инструкция по приготовлению раствора

1. Аккуратно постучите по дну флакона для разрыхления порошка.
2. Снимите крышку, нажав на нее вниз и затем повернув налево (против часовой стрелки). Не выбрасывайте крышку.
3. Аккуратно налейте 79 мл воды очищенной или воды для инъекций во флакон с препаратом.
4. Удерживайте флакон с препаратом на столе одной рукой. Вставьте вдавливаемый адаптер для флакона в горлышко флакона, надавливая на адаптер вниз другой рукой. Убедитесь, что адаптер для флакона полностью вдавлен в горлышко для флакона.
5. Наденьте крышку обратно на флакон. Поверните крышку вправо (по часовой стрелке), чтобы закрыть флакон. Убедитесь, что флакон полностью закрыт, и затем хорошо встряхивайте его в течение 15 секунд. Подождите 10 минут. У Вас должен получиться прозрачный раствор от зеленовато-желтого до желтого цвета. После этого следует хорошо встряхивать флакон в течение 15 секунд еще раз.

Восстановленный раствор должен быть прозрачным, от зеленовато-желтого до желтого цвета.

6. Рассчитайте дату утилизации приготовленного раствора для приема внутрь, равную 64 дням после разведения (Примечание: день разведения считается днем 0. Например, если разведение произведено 1 апреля, датой утилизации будет 4 июня).

Запишите дату утилизации приготовленного раствора на этикетке флакона и на картонной пачке. Поместите флакон обратно в оригинальную картонную пачку вместе со шприцами (в пакетах) и листком-вкладышем. Хранить картонную пачку в холодильнике.

Утилизация

Рассчитайте дату утилизации приготовленного раствора для приема внутрь, равную 64 дням после разведения с учетом температурного режима хранения приготовленного раствора.

Пациенты должны принять препарат Рисдиплам незамедлительно после его набора в пероральный шприц. Если препарат не был принят в течение 5 минут, следует утилизировать раствор препарата из перорального шприца и набрать новую дозу.

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с установленным национальным законодательством требованиями.

Совместимость

Не обнаружено признаков несовместимости между рисдипламом и рекомендуемыми пероральными шприцами.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63, 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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