

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и по нему ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Резтирег, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: белумосудил.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг белумосудила (в виде мезилата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желтого цвета с тиснением «KDM» на одной стороне и «200» на другой стороне.

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

Препарат Резтирег показан к применению для лечения взрослых и детей 12 лет и старше с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (хРТПХ), получавших как минимум две предшествующие линии системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Резтирег должна проводиться под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с хронической РТПХ.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Резтирег составляет 200 мг 1 раз в сутки.

Перед началом терапии препаратом Резтирег необходимо обязательно выполнить клинический анализ крови и оценить функцию печени.

Терапию следует продолжать до прогрессирования заболевания и выявления необходимости новой системной терапии.

Коррекция дозы при развитии нежелательных реакций

Во время лечения данным препаратом необходимо контролировать концентрацию общего билирубина и активность ферментов печени: аспартатаминотрансферазы (АЛТ), аланинаминотрансферазы (АСТ) – не реже одного раза в месяц.

Ниже в таблице 1 приведены рекомендации по коррекции дозы препарата Резтирег в случае развития нежелательных реакций.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Резтирег при развитии нежелательных реакций

Нежелательные реакции	Степень тяжести*	Рекомендации по коррекции дозы препарата Резтирег
Гепатотоксичность (см. раздел 4.8.).	Степень 3 повышения активности АСТ или АЛТ ($\geq 5-20 \times$ верхней границы нормы [ВГН]) или степень 2 повышения концентрации билирубина ($\geq 1,5-3 \times$ ВГН).	Приостановить терапию препаратом Резтирег, пока гепатотоксичность не снизится до степени 0–1, затем возобновить прием препарата в рекомендуемой дозе.
	Степень 4 повышения активности АЛТ или АСТ ($\geq 20 \times$ ВГН) или степень ≥ 3 повышения концентрации билирубина ($\geq 3 \times$ ВГН).	Прекратить терапию препаратом Резтирег.
Другие нежелательные реакции (см. раздел 4.8.).	Степень 3.	Приостановить терапию препаратом Резтирег, пока тяжесть нежелательных реакций не снизится до степени 0–1, затем возобновить прием препарата в рекомендуемой дозе.

Нежелательные реакции	Степень тяжести*	Рекомендации по коррекции дозы препарата Резтирег
	Степень 4.	Прекратить терапию препаратом Резтирег.

* Степени тяжести указаны в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 4.03);

ВГН – верхняя граница нормы.

Коррекция дозы с учетом взаимодействий с другими препаратами

Изменение дозы препарата, с учетом взаимодействия с другими лекарственными препаратами:

- Сильные индукторы CYP3A

Дозу белумосудила увеличивают до 200 мг 2 раза в сутки при совместном применении с сильными индукторами CYP3A (см. раздел 4.5.).

- Ингибиторы протонной помпы

Дозу белумосудила увеличивают до 200 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с ингибиторами протонной помпы (см. раздел 4.5.).

Пропуск дозы

Если пациент пропустил прием препарата Резтирег, ему не следует принимать дополнительные дозы препарата для компенсации пропущенной.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста старше 65 лет не требуется коррекции режима дозирования (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции режима дозирования не требуется. Безопасность и эффективность белумосудила при тяжелой почечной недостаточности не оценивалась (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Следует избегать применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью средней (класс В по шкале Чайлд–Пью) или тяжелой (класс С по шкале Чайлд–Пью) степеней тяжести, не обусловленной РТПХ со стороны печени (см. раздел 5.2.). Коррекция режима дозирования при применении белумосудила у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд–Пью) не требуется (см. раздел 5.2.).

Безопасность и эффективность белумосудила при тяжелой печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд–Пью) не оценивалась. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд–Пью) следует оценивать соотношение «польза – риск» перед началом лечения белумосудилом (см. раздел 5.2.).

Функцию печени (активность печеночных ферментов, концентрация билирубина) необходимо контролировать до и во время лечения препаратом Резтирег.

Дети

Режим дозирования у детей старше 12 лет не отличается от режима дозирования у взрослых. Безопасность и эффективность препарата Резтирег у детей в возрасте до 12 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь.

Препарат следует принимать во время еды, примерно в одно и то же время каждый день. Таблетки следует проглатывать целиком. Таблетки нельзя разламывать, измельчать или разжевывать.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к белумосудилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать наступления беременности во время приема препарата Резтирег и рекомендовать проводить тест на беременность до начала лечения, учитывая потенциальный риск белумосудила для плода.

Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время лечения и в течение как минимум одной недели после приема последней дозы белумосудила (см. раздел 4.6.).

Мужчины

Мужчины, у которых есть партнерши, способные к деторождению, должны быть проинформированы о том, что их партнершам следует избегать беременности во время приема белумосудила и о потенциальном риске препарата для плода.

Мужчины, у которых есть партнерши, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время лечения и как минимум в течение недели после приема последней дозы белумосудила (см. раздел 4.6.).

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших белумосудил в клинических исследованиях, наблюдалось повышение активности ферментов печени. Данные нежелательные реакции, как правило, возникали на начальном этапе лечения (см. раздел 4.8.).

Биохимический анализ крови для контроля функции печени следует проводить до начала лечения и не реже одного раза в месяц во время лечения препаратом Резтирег.

Дозу белумосудила следует корректировать при развитии токсичности степени тяжести 2 или выше (см. раздел 4.2.).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

Дети

Данные отсутствуют.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности

Влияние других лекарственных средств на белумосудил

- Сильные индукторы CYP3A

Одновременное применение белумосудила с сильными индукторами CYP3A уменьшает экспозицию белумосудила (см. раздел 5.2.), что может приводить к снижению эффективности белумосудила. Следует увеличить дозу препарата Резтирег при совместном применении с сильными индукторами CYP3A (см. раздел 4.2.).

- Ингибиторы протонной помпы

Одновременное применение белумосудила с ингибиторами протонной помпы уменьшает экспозицию белумосудила (см. раздел 5.2.), что может приводить к снижению эффективности белумосудила. Следует увеличить дозу препарата Резтирег при совместном применении с ингибиторами протонной помпы (см. раздел 4.2.).

Влияние белумосудила на другие лекарственные средства

- Некоторые субстраты UGT1A1

Следует избегать одновременного применения белумосудила с субстратами UGT1A1, для которых минимальные изменения концентрации могут привести к серьезной токсичности. Если одновременное применение невозможно исключить, следует уменьшить дозу субстратов UGT1A1 в соответствии с инструкцией по применению.

Белумосудил является ингибитором UGT1A1. Совместное применение белумосудила с субстратом UGT1A1 приводило к снижению концентрации метаболита глюкуронида в

плазме крови (см. раздел 5.2), что может увеличить риск развития нежелательных реакций, связанных с чувствительными субстратами UGT1A1.

- Некоторые субстраты Р-гликопротеина, OATP1B1 и BCRP

Следует избегать одновременного применения белумосудила с субстратами Р-гликопротеина (например, дабигатраном), OATP1B1 и BCRP (например, розувастатином), для которых минимальные изменения концентрации могут привести к серьезной токсичности. Если одновременного применения невозможно избежать, необходимо уменьшить дозу субстратов Р-гликопротеина, OATP1B1 и BCRP в соответствии с инструкцией по применению.

Белумосудил является ингибитором Р-гликопротеина, OATP1B1 и BCRP. Совместное применение белумосудила с субстратами Р-гликопротеина, OATP1B1 и BCRP приводило к повышению их концентрации в плазме крови (см. раздел 5.2.), что может увеличить риск развития нежелательных реакций, связанных с этими субстратами.

Прием пищи

У здоровых добровольцев однократный прием белумосудила в дозе 200 мг с пищей с высоким содержанием жиров и калорий (от 800 до 1000 калорий, при этом примерно 50 % общей калорийности пищи составляли жиры) приводил к увеличению максимальной концентрации ($C_{\max}$) в 2,2 раза и площади под фармакокинетической кривой «концентрация

– время» (AUC) в 2 раза по сравнению с полученными результатами после приема препарата натощак. Среднее значение времени достижения $C_{\max}$ ($T_{\max}$) уменьшалось на 0,5 часа.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать наступления беременности во время приема препарата Резтирег и рекомендовать проводить тест на беременность до начала лечения, учитывая потенциальный риск белумосудила для плода.

Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время лечения и в течение как минимум одной недели после приема последней дозы белумосудила.

Мужчины

Мужчины, у которых есть партнерши, способные к деторождению, должны быть проинформированы о том, что их партнершам следует избегать беременности во время приема белумосудила и о потенциальном риске препарата для плода.

Мужчины, у которых есть партнерши, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время лечения и как минимум в течение недели после приема последней дозы белумосудила.

Беременность

С учетом механизма действия белумосудила и результатов исследований на животных (см. разделы 5.1. и 5.3.), которые продемонстрировали репродуктивную токсичность белумосудила, препарат Резтирег может вызывать повреждение плода при применении во время беременности.

Данные о применении белумосудила у беременных женщин отсутствуют. Невозможно сделать вывод относительно безопасности применения белумосудила во время беременности.

Препарат Резтирег не должен назначаться во время беременности.

Пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода и о том, что в случае наступления беременности ей следует немедленно обратиться к врачу.

Лактация

Отсутствуют данные о влиянии белумосудила на выработку грудного молока, его возможности проникать в грудное молоко и влиянии препарата на младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Невозможно сделать вывод относительно безопасности применения белумосудила во время грудного вскармливания.

Грудное вскармливание следует прекратить во время лечения и в течение как минимум 1 недели после приема последней дозы препарата Резтирег.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии белумосудила на фертильность.

В исследованиях токсичности фармацевтической субстанции белумосудила в многократных дозах на крысах были выявлены эффекты общей токсичности, проявляющейся низкой массой тела, которая может привести к снижению фертильности самок (см. раздел 5.3.).

На основании результатов исследования яичек крыс и собак белумосудил может снижать фертильность самцов (см. раздел 5.3.).

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

Во время терапии препаратом Резтирег могут возникать нежелательных реакции, например усталость (см. раздел 4.8). Пациентам следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами, если они испытывают усталость. Также следует учитывать общее состояние пациентов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В двух открытых клинических исследованиях (KD025-213 и KD025-208) 83 взрослых пациента с хронической РТПХ получали терапию белумосудилом в дозе 200 мг 1 раз в сутки (см. раздел 5.2.).

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с хронической РТПХ, получавших белумосудил в дозе 200 мг 1 раз в сутки в клинических исследованиях ($\geq 20\%$), были утомляемость, диарея, инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, одышка, кашель, периферический отек и рвота.

Наиболее частыми нежелательными реакциями степени тяжести 3 или 4 ($\geq 5\%$) были пневмония (7,2 %), гипергликемия (6,0 %) и артериальная гипертензия (6,0 %).

Среди наиболее частых причин прекращения лечения отмечались прогрессирование хронической РТПХ (13 %) и рецидив основной злокачественной опухоли (8 %) у пациентов с хронической РТПХ, получавших белумосудил в дозе 200 мг 1 раз в сутки. Среди других наиболее частых нежелательных реакций, которые привели к прекращению приема препарата, отмечались тошнота (2,4 %) и головная боль (2,4 %).

Нежелательные реакции, которые привели к отмене препарата, наблюдались у 28,9 % пациентов. В основном это были инфекционные заболевания (14,5 %), включая пневмонию (6,0 %). Другими нежелательными реакциями ($\geq 2\%$), которые привели к отмене препарата, были диарея (3,6 %), гипотензия (2,4 %), рвота (2,4 %), пирексия (2,4 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Очень часто ($\geq 10\%$) возникавшие нежелательные реакции у пациентов с хронической РТПХ в клинических исследованиях

Нежелательная реакция	Белумосудил 200 мг 1 раз в сутки (N=83)	
	Все степени тяжести* (%)	Степень тяжести 3 или 4* (%)
Инфекции и инвазии		
Инфекция верхних дыхательных путей	30,1	0
Пневмония	10,8	7,2
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Анемия	12,0	4,8

Нежелательная реакция	Белумосутил 200 мг 1 раз в сутки (N=83)	
	Все степени тяжести* (%)	Степень тяжести 3 или 4* (%)
Нарушения метаболизма и питания		
Снижение аппетита	14,5	1,2
Гипергликемия	13,3	6,0
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	18,1	0
Нарушения со стороны сосудов		
Артериальная гипертензия	19,3	6,0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Одышка	26,5	3,6
Кашель	24,1	0
Заложенность носа	12,0	0
Продуктивный кашель	10,8	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Диарея	32,5	3,6
Тошнота	28,9	2,4
Рвота	21,7	2,4
Дисфагия	15,7	0
Боль в животе	12,0	1,2
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		
Мышечные спазмы	15,7	0
Артралгия	13,3	2,4
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Усталость	39,8	1,2
Периферический отек	24,1	1,2
Пирексия	16,9	1,2
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение активности аланинаминотрансферазы	12,0	1,2
Повышение активности аспартатаминотрансферазы	12,0	1,2
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	10,8	4,8
Хирургические и медицинские процедуры		
Ушиб	12,0	0
* Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института изучения рака (CTCAE), версия 5.0 и 4.03.		

Лабораторные показатели

Ниже в таблице 3 представлены данные по отклонениям лабораторных показателей от нормы, у 83 пациентов с хронической РТПХ, которые в исследованиях KD025-208 и KD025-213 получали терапию белумосудилом в дозе 200 мг 1 раз в сутки.

Таблица 3. Отдельные отклонения лабораторных показателей от нормы, для которых зарегистрировано ухудшение относительно исходного уровня, у пациентов с хронической РТПХ, получавших терапию белумосудилом

	Белумосудил 200 мг 1 раз в сутки (N=83)		
	Степень тяжести 0 или 1 Исходный уровень	Степень тяжести 2, 3 или 4 Максимум после исходного уровня	Степень тяжести 3 или 4 Максимум после исходного уровня
Параметр	N	%	%
Биохимический анализ			
Снижение концентрации фосфатов	76	28	7
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	47	21	11
Снижение концентрации кальция	82	12	1
Повышение активности щелочной фосфатазы	80	9	0
Повышение концентрации калия	82	7	1
Повышение активности аланинаминотрансферазы	83	7	2
Повышение концентрации креатинина	83	4	0
Общий анализ крови			
Уменьшение числа лимфоцитов	62	29	13
Снижение уровня гемоглобина	79	11	1
Уменьшение числа тромбоцитов	82	10	5
Снижение числа нейтрофилов**	17	0	0
** Данные о числе нейтрофилов приведены только для исследования KD025-208; N – число пациентов.			

Дети

Фармакокинетика белумосудила у детей младше 12 лет не изучалась.

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, строение 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Здоровые добровольцы принимали разовые дозы белумосудила до 1000 мг с удовлетворительной переносимостью.

Лечение

Опыта лечения пациентов с передозировкой белумосудила нет. Специфического антидота не существует. В случае передозировки препарата пациент должен находиться под наблюдением врача, при необходимости следует начать соответствующее поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA48

Механизм действия

Белумосудил является ингибитором Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей двойную спираль (ROCK), которая ингибирует ROCK2 и ROCK1 со значениями IC₅₀ приблизительно 100 нМ и 3 мкМ соответственно.

Белумосудил подавляет провоспалительные реакции посредством регуляции фосфорилирования STAT3/STAT5 и смещения баланса Th17/Treg в *ex vivo* или *in vitro* исследованиях на Т-клетках человека. Белумосудил также ингибирует аберрантную профиброзную передачу сигналов *in vitro*. *In vivo* исследование белумосудила продемонстрировало активность на моделях животных с хронической РТПХ

Фармакодинамические эффекты

В дозе, которая в 5 раз превышала рекомендованную, белумосудил не вызывал удлинение интервала QT в клинически значимой степени.

Клиническая эффективность и безопасность

Было проведено два открытых исследования фазы 2 (исследования KD025-213 и KD025-208) в отношении пациентов с хронической РТПХ. В обоих исследованиях основным показателем эффективности была частота объективного ответа (ЧОО), определяемая как доля субъектов, достигших полного ответа (ПО) или частичного ответа (ЧО) в соответствии с согласованным проектом NIH 2014 года по разработке критериев клинических испытаний в отношении хронической РТПХ.

Клиническое исследование KD025-208 (N=54) представляло собой открытое многоцентровое исследование, в котором белумосудил применялся для лечения пациентов с хронической РТПХ, ранее получавших от 1 до 3 линий системной терапии и нуждавшихся в дополнительном лечении. Начало одной или нескольких новых системных терапий хронической РТПХ расценивалось как новая линия терапии. Белумосудил назначали внутрь по 200 мг 1 раз в сутки (N=17), по 200 мг 2 раза в сутки (N=16) или по 400 мг 1 раз в сутки (N=21). Допускалось одновременное применение в качестве лечения хронической РТПХ кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина.

Клиническое исследование KD025-213 (N=132) представляло собой рандомизированное открытое многоцентровое исследование, в котором белумосудил применялся для лечения пациентов с хронической РТПХ, ранее получавших от 2 до 5 линий системной терапии и нуждавшихся в дополнительном лечении. 66 пациентов получали белумосудил в дозе 200 мг внутрь 1 раз в сутки, остальные 66 пациентов получали белумосудил в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Допускалась терапия белумосудилом совместно с сопутствующей поддерживающей терапией хронической РТПХ. Допускалась терапия белумосудилом одновременно с профилактикой РТПХ и стандартной системной терапией хронической РТПХ, если пациент принимал стабильную дозу препарата/препаратов в течение как минимум 2 недель до начала исследования. Начало новой системной терапии хронической РТПХ во время исследования не допускалось.

В обоих исследованиях (KD025-213 и KD025-208) приняли участие 186 пациентов с хронической РТПХ, которые получали белумосудил: 200 мг 1 раз в сутки (N=83), 200 мг 2 раза в сутки (N=82) и 400 мг 1 раз в сутки (N=21).

Ниже в таблице 4 приведены данные анализа 83 пациентов, получавших лечение по схеме 200 мг 1 раз в сутки.

Таблица 4. Частота объективного ответа и другие данные по эффективности у пациентов с хронической РТПХ

	КD025-208 (1-3 предшествующих линий) и КD025-213 (2-5 предшествующих линий) 200 мг 1 раз в сутки (N=83)
Частота общего ответа (%) ^a	59 (71,1)
95% ДИ	(60,1, 80,5)
К-М Продолжительность ответа, медиана, месяцы, 95%ДИ (На основании данных по пациентам, ответивших на терапию)	НД (НД, НД) ^б
≥7 баллов уменьшение по шкале оценки симптомов Ли (Оценка при последовательном анализе, n (%))	31 (37,3)

ДИ = Доверительный интервал; К-М = Каплан Майер; НД = не достигнуто;

^a Ответы оценивались исследователями на основе критериев ответов NIH 2014 года

^б Продолжительность ответа определяется как время от первого документального подтверждения ответа до начала новой системной терапии хронической РТПХ.

В исследовании КD025-213 среднее время до ответа составило 1,8 месяца (диапазон от 0,9 до 5,6 месяцев). У пациентов, достигших ответа (N=49), в 65% (95% ДИ: 0,49, 0,77) не отмечалось летального исхода или начала новой системной терапии в течение не менее 12 месяцев с момента ответа.

Дети

Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Из 186 пациентов с хронической РТПХ в клинических исследованиях белумосудила у 25,8 % был возраст 65 лет и старше. Не наблюдалось значимых различий в безопасности или эффективности белумосудила между данной группой пациентов и пациентами более молодого возраста.

5.2. Фармакокинетические свойства

Следующие фармакокинетические параметры представлены для пациентов с хронической РТПХ, получавших белумосудил в дозе 200 мг 1 раз в сутки, если не указана иная доза препарата. Средние значения (коэффициент вариабельности (CV)%) AUC и C_{max} белумосудила в равновесном состоянии составили 22,700 (48 %) ч*нг/мл и 2390 (44 %) нг/мл соответственно. Коэффициент накопления белумосудила составил 1,35.

Абсорбция

Среднее значение $T_{\max}$ белумосудила в равновесном состоянии составило от 1,98 до 2,53 часов после приема дозы 200 мг 1 раз в сутки. Средняя биодоступность (CV%) составила 63,7 % (17,3 %) после однократного приема белумосудила здоровыми добровольцами. У здоровых добровольцев однократный прием белумосудила в дозе 200 мг с пищей с высоким содержанием жиров и калорий (от 800 до 1000 калорий, при этом примерно 50 % общей калорийности пищи составляли жиры) приводил увеличению $C_{\max}$ в 2,2 раза и AUC в 2 раза по сравнению с полученными результатами после приема препарата натошак. Среднее значение $T_{\max}$ уменьшалось на 0,5 часа.

Распределение

Среднегеометрический объем распределения после однократного приема белумосудила у здоровых добровольцев составил 184 л (геом. CV% – 67,7%).

In vitro связывание белумосудила с человеческим сывороточным альбумином и α 1-кислотным гликопротеином человека составило 99,9 % и 98,6 % соответственно

Биотрансформация

Белумосудил в основном метаболизируется CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C8, CYP2D6 и UGT1A9 *in vitro*.

Элиминация

После приема внутрь однократной дозы белумосудила с радиоактивной меткой у здоровых добровольцев 85 % препарата выводилось с калом (30% в неизмененном виде) и менее 5 % – с мочой.

Период полувыведения белумосудила у пациентов составил 19,0 ч (CV% – 39%).

Клиренс белумосудила у пациентов составил 9,83 л/ч (CV% – 46%).

Линейность (нелинейность)

$C_{\max}$ и AUC белумосудила увеличиваются приблизительно пропорционально в диапазоне доз от 200 до 400 мг (рекомендуемая доза от 1 до 2 раз в сутки).

Особые группы пациентов

На основании клинических данных анализа фармакокинетики популяции не было выявлено значительного влияния пола, расы, массы тела и возраста на фармакокинетические параметры белумосудила.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика белумосудила не изменялась у пациентов с легкой и средней степени тяжести почечной недостаточности. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью исследования фармакокинетических параметров белумосудила не проводилось.

Печеночная недостаточность

Влияние различной степени нарушения функции печени на экспозицию белумосудила представлено в таблице 5.

Таблица 5. Влияние различной степени нарушения функции печени на экспозицию белумосудила

Категория нарушения функции печени	Изменения в экспозиции белумосудила у пациентов с нарушением функции печени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени			
	Общие (свободная + связанная) концентрации		Свободные концентрации	
	$C_{\max}$	AUC	$C_{\max}$	AUC
Легкая (класс А по шкале Чайлд–Пью)	Увеличение в 1,2 раза	Увеличение в 1,4 раза	Снижение на 14 %	Снижение на 19 %
Средняя (класс В по шкале Чайлд–Пью)	Снижение на 6 %	Увеличение в 1,5 раза	Снижение на 12 %	Увеличение в 1,4 раза
Тяжелая (класс С по шкале Чайлд–Пью)	Увеличение в 1,3 раза	Увеличение в 4,2 раза	Увеличение в 5,4 раза	Увеличение в 16 раз

$C_{\max}$ – максимальная концентрация, AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время».

Исследования лекарственного взаимодействия

Сильные ингибиторы CYP3A

Не наблюдалось клинически значимого влияния на экспозицию белумосудила у здоровых добровольцев при одновременном применении препарата с итраконазолом.

Сильные индукторы CYP3A

Одновременное применение с рифампицином снижало значение $C_{\max}$ белумосудила на 59 % и AUC на 72 % у здоровых добровольцев.

Умеренные индукторы CYP3A

Предполагается, что одновременное применение с эфавирензем у здоровых добровольцев приведет снижению $C_{\max}$ белумосудила на 19 % и AUC – на 35 %.

Ингибиторы протонной помпы

Одновременное применение с рабепразолом приводило к снижению $C_{\max}$ белумосудила на 87 % и AUC – на 80 %, а совместное применение с омепразолом снижало $C_{\max}$ белумосудила на 68 % и AUC – на 47% у здоровых добровольцев.

Влияние белумосудила на другие лекарственные средства

Субстраты CYP3A

Предполагается, что одновременное применение белумосудила способствует повышению $C_{\max}$ и AUC мидазолама (чувствительный субстрат CYP3A) примерно в 1,26 и 1,47 раз соответственно.

Субстраты CYP2C9

При одновременном применении белумосудила не ожидается клинически значимого влияния на экспозицию субстратов CYP2C9 (например, варфарин).

Субстраты CYP2C8

При одновременном применении белумосудила не ожидается клинически значимого влияния на экспозицию субстратов CYP2C8, которые не являются субстратом OATP1B1.

Субстраты UGT1A1

При одновременном применении белумосудила снижалось $C_{\max}$ ралтегравира глюкуронида (метаболит, образующийся с участием UGT1A1) на 42 % и AUC на 40 %.

Субстраты OATP1B1/BCRP

Одновременное применение белумосудила способствует повышению $C_{\max}$ и AUC розувастатина примерно в 3,6 и 4,6 раз соответственно (см. раздел 4.5.).

Субстраты Р-гликопротеина

Одновременное применение белумосудила способствует повышению экспозиции дабигатрана в 2 раза.

Исследования *in vitro*

Транспортные системы

Белумосудил является субстратом Р-гликопротеина.

Белумосудил ингибирует BCRP, Р-гликопротеин и OATP1B1 в клинически значимых концентрациях.

Ферментные системы

Белумосудил является ингибитором CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 и UGT1A9.

Дети

Фармакокинетика белумосудила у детей младше 12 лет не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность многократных доз

Проводили повторные исследования введения белумосудила внутрь в течение 6 месяцев на крысах и в течение 3 месяцев на собаках.

Максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), в 6-месячном исследовании на крысах с 4-недельным периодом восстановления составила менее 50 мг/кг/сут [самцы] / 125 мг/кг/день [самки], что в 1,1–7,4 раз выше значений AUC при применении дозы, рекомендованной для человека. В 3–

месячном исследовании на собаках белумосудил вводили в дозах 35, 70 и 125 мг/кг/сут с 4-недельным восстановлением. Значение NOAEL составило менее 35 мг/кг/сутки [у самцов] и 35 мг/кг/сутки [у самок] (примерно кратная AUC при дозе для человека).

Отношение экспозиции показывает кратную разницу между экспозицией у животных при NOAEL и у человека при рекомендуемой дозе 200 мг 1 раз в сутки (см. таблица 6).

Таблица 6. Краткий обзор соотношений экспозиции у животных и человека после многократного введения грызунам и другим животным в ходе токсикологических исследований

Биологический вид	Тип	Длительность исследования	Период восстановления	Пол	Испытуемые дозы (мг/кг/сут)	Отношение экспозиции 1 p/сут
Крысы		6 месяцев	4 недели	Самцы	Менее 50 ^a ; 125; 275	<1,1 ^a
		6 месяцев	4 недели	Самки	50; 125 ; 275	7,4 ^a
Собаки	Токсикология	3 месяца	4 недели	Самцы	<35 ^b ; 70; 125	<1,1
			4 недели	Самки	35 ; 70; 125	1,0

^a Отношение экспозиции представлено на основании данных о токсикокинетическом воздействии в течение 6 месяцев.

^b Доза, при которой не проявляется нежелательный эффект препарата выделена жирным шрифтом.

* Сокращения: 1 p/сут — 1 раз в сутки; Ж — самка; М — самец; Н/П — неприменимо.

После введения белумосудила крысам и собакам нежелательные реакции, включали токсическое действие на желудочно-кишечный тракт (рвота, жидкий стул, увеличение слюноотделения), печень (повышение активности печеночных ферментов, гипертрофия/увеличение массы органов и холестаза/воспаление), почек (повышенная концентрация азота мочевины в крови [АМК], канальцевые изменения, пигментация, внутриклеточные белковые включения в эпителии), гемолимфоидной системы (регенеративная анемия) и репродуктивной системы.

Токсическое действие в отношении репродуктивной системы затрагивало репродуктивные органы как самцов, так и самок, и связанные с ними ткани. У самок изменения включали уменьшение массы матки, что коррелировало с гипоплазией матки/шейки матки, и снижение фолликулярного резерва у крыс при дозе 275 мг/кг/сут, связанное с неблагоприятным снижением массы тела из-за более низкого потребления пищи, что и приводило к функциональным нарушениям фертильности; указанные изменения были обратимыми. У самцов крыс и собак токсичность выражалась в уменьшении массы придатка яичка и семенников, связанном с многоочаговой двусторонней дегенерацией сперматозоидов в придатке яичка и яичках, и многоядерными сперматозоидами в яичках; в

исследованиях многократных доз указанные изменения были обратимыми у собак, но не полностью обратимыми у крыс.

Генотоксичность

Генотоксичность белумосудила не наблюдалась *in vitro* в исследованиях на мутагенность с использованием бактерий (тест Эймса), выявления наличия хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека (HPBL) или *in vivo* при анализе микроядер костного мозга крысы.

Канцерогенность

Белумосудил не вызывал канцерогенного эффекта в 6-месячном исследовании гемизиготных мышей CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic.

Репродуктивная токсичность

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития с участием самцов и самок крыс, получавших белумосудил, самцов скрещивали с нелечеными самками, или нелеченых самцов с самками, получавшими белумосудил. Белумосудил вводили внутрь в дозах 50, 150 или 275 мг/кг/сут самцам крыс за 70 дней до и в течение всего периода спаривания, а самкам крыс за 14 дней до спаривания и до 7-го дня беременности. При дозе 275 мг/кг/сут нежелательные реакции у самок крыс в отношении раннего эмбрионального развития, которые получали белумосудил или не получали препарат, но спаривались с самцами, получавшими белумосудил, включали повышенную пред- или постимплантационную гибель и снижение числа жизнеспособных эмбрионов.

Введение белумосудила самцам крыс в дозе 275 мг/кг/сут приводило к аномальным результатам в отношении сперматозоидов (снижение подвижности, уменьшение количества и увеличение процента аномальных сперматозоидов) и изменениям органов репродуктивной системы – семенников/придатков яичек (снижение массы и дегенерация). Фертильность снижалась как у леченных самцов, так и у самок, не получавших лечение, при дозе 275 мг/кг/сут и достигала статистической значимости у самцов.

Неблагоприятные изменения в мужских и женских репродуктивных органах также наблюдались в целом через 3 месяца и 6 месяцев токсикологических исследований. Дегенерация сперматозоидов наблюдалась у самцов крыс при дозе белумосудила 50 мг/кг/сут и у кобелей собак при дозе 35 мг/кг/сут. AUC при дозах 50 мг/кг/сут у самцов крыс и 35 мг/кг/сут у кобелей собак в 1,1 раза превышает клиническую экспозицию при рекомендуемой дозе для человека 200 мг/сут. Изменения были обратимыми у собак, но не полностью обратимыми у крыс. У самок крыс изменения включали снижение массы матки, которое коррелировало с гипоплазией матки/шейки матки, и снижением развития фолликулов в яичниках, связанным с неблагоприятным снижением массы тела из-за более

низкого потребления пищи при дозе 275 мг/кг/сут, что соответствует 9-кратной экспозиции у пациенток, в рекомендуемой дозе для человека 200 мг/сут. В течение периода восстановления (4 недели) была отмечена полная обратимость изменений.

Исследования внутриутробного развития плода проводились на крысах при введении белумосудила внутрь беременным животным в период органогенеза в дозах 25, 50, 150 и 300 мг/кг/сут в поисковом исследовании и в дозах 15, 50 и 150 мг/кг/сут в основном исследовании. В поисковом исследовании наблюдались токсичность для беременной самки и влияние на эмбриофетальное развитие. Токсичность для беременной самки (снижение прироста массы тела) наблюдалась при дозах 150 и 300 мг/кг/сут. Увеличение постимплантационной гибели плода наблюдалось при дозах 50 и 300 мг/кг/сут. Пороки развития плода наблюдались при дозе ≥ 50 мг/кг/сут и включали отсутствие ануса и хвоста, омфалоцеле и куполообразную форму головы. Экспозиция (AUC) при дозе 50 мг/кг/сут у крыс примерно в 1,4 раза превышала экспозицию у человека при рекомендуемой дозе 200 мг/сут.

В эмбриофетальном исследовании токсичности у кроликов беременным животным вводили белумосудил внутрь в дозах 50, 125 и 225 мг/кг/сут в период органогенеза, что приводило к токсичности беременной самки и эмбриофетальной токсичности. Токсичность беременной самки (потеря массы тела и смертность) наблюдалась при дозах ≥ 125 мг/кг/сут. Эмбриофетальная токсичность наблюдалась при дозах ≥ 50 мг/кг/сут и включала самопроизвольный аборт, повышенную постимплантационную гибель плода, снижение процента живых плодов, пороки развития и снижение массы тела плода. Пороки развития включали пороки развития хвоста (короткий), ребер (разветвленные, сросшиеся или деформированные), сегментов грудины (сросшиеся) и невральных дуг (сросшиеся, смещенные и деформированные). Экспозиция (AUC) при дозе 50 мг/кг/сут у кроликов приблизительно в 0,08 раз превышала экспозицию у человека при рекомендуемой дозе 200 мг/сут.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

- целлюлоза микрокристаллическая РН 101;
- гипромеллоза;
- кроскармеллоза натрия;
- кремния диоксид коллоидный безводный;
- магния стеарат.

Готовое пленочное покрытие

- Опадрай II (желтый 85F32410)

Состав готового пленочного покрытия

- поливиниловый спирт;
- титана диоксид (Е 171);
- макрогол 4000 (полиэтиленгликоль);
- тальк;
- краситель железа оксид желтый (Е 172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 30 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) объемом 60 мл с индукционной запайкой и алюминиевым покрытием, укупоренном полипропиленовой завинчивающейся крышкой с защитой от вскрытия детьми, с влагопоглотителем (силикагель) внутри. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(009274)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ МЕР

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и по нему ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата Резтирег доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.