

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРАНСЛАРНА, 125 мг, порошок для приема внутрь.

ТРАНСЛАРНА, 250 мг, порошок для приема внутрь.

ТРАНСЛАРНА, 1000 мг, порошок для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аталурен.

ТРАНСЛАРНА, 125 мг, порошок для приема внутрь

1 саше содержит 125 мг аталурена.

ТРАНСЛАРНА, 250 мг, порошок для приема внутрь

1 саше содержит 250 мг аталурена.

ТРАНСЛАРНА, 1000 мг, порошок для приема внутрь

1 саше содержит 1000 мг аталурена.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приема внутрь.

Гранулированный порошок белого или почти белого цвета с запахом ванили.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ТРАНСЛАРНА показан для лечения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД), вызванной нонсенс-мутацией (нмМДД) в гене дистрофина, у ходячих пациентов старше 2 лет.

Наличие нонсенс-мутации в гене дистрофина должно определяться генетическим тестированием.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ТРАНСЛАРНА должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с МДД.

Режим дозирования

Рекомендованная суточная доза аталурена составляет 40 мг/кг массы тела.

Рекомендованная доза для утреннего приема составляет 10 мг/кг массы тела.

Рекомендованная доза для дневного приема составляет 10 мг/кг массы тела.

Рекомендованная доза для вечернего приема составляет 20 мг/кг массы тела.

В таблице ниже представлен расчет количества саше на каждый прием в зависимости от массы тела:

Масса тела, (кг)		Количество саше на прием								
		Утро			День			Вечер		
		Саше 125 мг	Саше 250 мг	Саше 1000 мг	Саше 125 мг	Саше 250 мг	Саше 1000 мг	Саше 125 мг	Саше 250 мг	Саше 1000 мг
От	До									
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Рекомендуемый интервал между приемом утренней и дневной дозы и между приемом дневной и вечерней дозы — 6 часов. Интервал между приемом вечерней дозы и следующей утренней дозы должен составлять 12 часов.

В случае задержки приема утренней или дневной дозы менее чем на 3 часа или вечерней дозы менее чем на 6 часов, пропущенную дозу необходимо принять. Все последующие дозы принимаются по обычному графику.

Если задержка в приеме утренней или дневной дозы составляет более 3 часов, а вечерней дозы — более 6 часов, то доза пропускается (не следует принимать двойную дозу, т.к. увеличение дозы выше рекомендованной может привести к снижению эффективности препарата). Все последующие дозы принимаются по обычному графику.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследований эффективности и безопасности препарата ТРАНСЛАРНА у пациентов старше 65 лет не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести. Лечение пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная

скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности не рекомендовано (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени коррекция дозы не требуется.

Дети

У детей с массой тела ≥ 12 кг препарат назначается согласно таблице выше. Рекомендуется одинаковая доза для всех возрастных групп, т.е. 10 мг/кг массы тела утром, 10 мг/кг массы тела в дневное время и 20 мг/кг массы тела вечером (суммарная дневная доза составляет 40 мг/кг массы тела).

Исследований эффективности и безопасности препарата ТРАНСЛАРНА у детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет не проводилось.

Способ применения

Внутрь, 3 раза в сутки.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед приемом см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к аталурену или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение с внутривенным введением антибиотиков группы аминогликозидов.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Детский возраст до 2 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты, у которых отсутствует нонсенс-мутация

Перед назначением препарата ТРАНСЛАРНА необходимо провести генетическое исследование на наличие нонсенс-мутации в гене дистрофина.

Наличие нонсенс-мутации в гене дистрофина должно быть подтверждено генетическим тестированием. Пациенты, у которых нонсенс-мутация отсутствует, не должны получать аталурен.

Почечная недостаточность

Сообщалось об увеличении экспозиции аталурена и метаболита аталурена у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (pСКФ < 30 мл/мин). Токсичность метаболита неизвестна. Повышение экспозиции аталурена может привести к снижению его эффективности. Поэтому пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности должны получать аталурен только в том случае, если ожидаемая клиническая польза перевешивает потенциальный риск, при этом необходимо тщательно контролировать состояние пациентов на предмет возможной токсичности метаболитов и снижения эффективности. Следует рассмотреть возможность снижения дозы аталурена.

Лечение не следует начинать у ранее не леченных пациентов с рСКФ < 30 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2).

Изменение липидного профиля

При приеме препарата ТРАНСЛАРНА возможно изменение липидного профиля (повышение уровней триглицеридов и холестерина). Поэтому рекомендуется не реже одного раза в год проводить анализ крови на содержание общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов.

Артериальная гипертензия при одновременном применении с системными кортикостероидами

Поскольку при одновременном применении препарата ТРАНСЛАРНА и кортикостероидов, применяемых системно, повышается риск развития артериальной гипертензии (см. раздел 4.5), рекомендуется контролировать артериальное давление не реже одного раза в 6 месяцев.

Контроль функции почек

Поскольку при приеме препарата ТРАНСЛАРНА возможно увеличение среднего уровня креатинина сыворотки крови, мочевины крови и цистатина С, рекомендуется не реже одного раза в 6–12 месяцев проводить анализ крови по этим показателям.

Возможные взаимодействия с другими лекарственными препаратами

С осторожностью назначают препарат ТРАНСЛАРНА при одновременном приеме с индукторами уридин-дифосфат глюкоуридилтрансферазы (UGT1A9), или субстратами транспортера органического аниона 1 (ОАТ1), транспортера органического аниона 3 (ОАТ3), или полипептидного транспортера 1В3 (ОАТР1В3) (см. раздел 4.5).

Аминогликозиды

Одновременное применение препарата ТРАНСЛАРНА и внутривенных форм аминогликозидов и других нефротоксичных препаратов (например, ванкомицина) усиливает нефротоксический эффект последних (см. раздел 4.5). Если избежать одновременного введения препарата ТРАНСЛАРНА с нефротоксичным препаратом не представляется возможным, необходимо регулярно контролировать функцию почек.

Риск развития дегидратации

В связи с возможным развитием дегидратации при приеме препарата ТРАНСЛАРНА пациентам рекомендуется принимать достаточное количество жидкости.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Аминогликозиды

Не рекомендуется одновременный прием препарата ТРАНСЛАРНА и внутривенное введение аминогликозидов, т.к. усиливается нефротоксический эффект последних. Так, при совместном применении данных препаратов возможно повышение уровня креатинина в

сыворотке крови. После прекращения одновременного применения препарата ТРАНСЛАРНА и аминогликозидов уровень креатинина возвращается к норме. На период лечения внутривенными формами аминогликозидов рекомендуется прекратить прием препарата ТРАНСЛАРНА и возобновить через 2 дня после окончания введения аминогликозидов.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику аталурена

Аталурен является субстратом UGT1A9. В исследованиях *in vitro* при одновременном применении препарата ТРАНСЛАРНА и индукторов метаболических ферментов, включая UGT1A9, наблюдалось снижение экспозиции аталурена на 29%. Клинических исследований влияния индукторов UGT1A9 на эффективность и безопасность препарата ТРАНСЛАРНА у пациентов не проводилось. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата ТРАНСЛАРНА и индукторов UGT1A9, таких как рифампицин.

Влияние аталурена на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях *in vitro* аталурен ингибировал активность UGT1A9, OAT1, OAT3 и OATP1B3.

Совместное применение аталурена и микофенолата мофетила не влияет на экспозицию его активного метаболита микофеноловой кислоты (субстрат UGT1A9). Не требуется корректировка дозы субстратов UGT1A9 при совместном применении с препаратом ТРАНСЛАРНА.

В клиническом исследовании для оценки способности аталурена ингибировать транспортную систему OATP1B3 с использованием однократной дозы 80 мг телмисартана, селективного субстрата OATP1B3 *in vitro*, аталурен увеличил экспозицию телмисартана на 28%. Этот эффект считается клинически не значимым. Однако влияние этого эффекта может быть больше для дозы телмисартана 40 мг.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении аталурена и субстратов OAT1 или OATP1B3 (осельтамивир, ацикловир, каптоприл, фуросемид, буметанид, валсартан, правастатин, розувастатин, аторвастатин, питавастатин) в связи с риском увеличения концентрации этих препаратов.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении аталурена и субстратов OAT3 (ципрофлоксацин). В клинических исследованиях экспозиция ципрофлоксацина в присутствии аталурена повышалась на 32%, а экспозиция адефовира — на 60%.

В исследованиях *in vitro* аталурен не оказывал влияния на активность Р-гликопротеина (Р-рр) и цитохрома Р450.

Совместное применение кортикостероидов (дефлазакорт, преднизолон, преднизон) не изменяло плазменную концентрацию аталурена, поэтому коррекции дозы не требуется. Поскольку механизм усиления нефротоксического эффекта аминогликозидов в присутствии аталурена неизвестен, применение других препаратов, обладающих нефротоксичностью, совместно с аталуреном не рекомендуется.

Препараты, влияющие на активность Р-гликопротеина (Р-рр)

Исследования *in vitro* показали, что аталурен не является субстратом Р-рр. Не ожидается, что ингибиторы Р-рр будут оказывать влияние на фармакокинетику аталурена.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Недостаточно данных об использовании препарата ТРАНСЛАРНА у беременных женщин. Однако исследования на животных показали репродуктивную токсичность аталурена. Поэтому применение препарата ТРАНСЛАРНА у беременных женщин противопоказано.

Лактация

Не установлено, выделяется ли аталурен или его метаболиты с женским молоком. Но в исследованиях на животных было показано, что аталурен и его метаболиты выделяются с молоком. При применении препарата ТРАНСЛАРНА рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Клинические данные о влиянии препарата ТРАНСЛАРНА на фертильность отсутствуют. Исследования на животных не выявили негативного влияния препарата ТРАНСЛАРНА на фертильность.

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

Исследований влияния аталурена на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось, но при возникновении нежелательных реакций, способных повлиять на указанные способности, рекомендуется избегать управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (до исчезновения данных симптомов).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата ТРАНСЛАРНА оценивался на основании данных 48-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных с участием 232 пациентов с МДД, принимавших препарат ТРАНСЛАРНА в дозе 40 мг/кг/сут (10/10/20 мг/кг, n=172) или 80 мг/кг/сут (20/20/40 мг/кг, n=60) или плацебо (n=172).

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 5\%$) у пациентов, принимавших аталурен, в двух плацебо-контролируемых исследованиях были рвота, диарея, тошнота, головная боль, боль в верхней части живота, метеоризм. В обоих исследованиях один из 232 пациентов (0,43%) прекратил лечение аталуреном вследствие запора, и один из 172 пациентов (0,58%), получавших плацебо, прекратил лечение из-за неблагоприятной реакции прогрессирования заболевания (утрата способности передвигаться).

Было проведено открытое исследование с участием пациентов в возрасте 2–5 лет (n=14) для оценки эффективности и безопасности аталурена. Более высокая частота развития недомогания (7,1%), пирексии (42,9%), отита (28,6%) и сыпи (21,4%) отмечалась у пациентов в возрасте 2–5 лет по сравнению с пациентами в возрасте 5 лет и старше. Однако

эти состояния чаще отмечаются у детей младшего возраста в целом. Данные по безопасности за 28 недель терапии показали, что профиль безопасности аталурена у пациентов 2–5 лет такой же, как у пациентов в возрасте 5 лет и старше.

Нежелательные реакции были легкой или средней степени тяжести, серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом препарата ТРАНСЛАРНА, в ходе проведенных клинических исследований не наблюдалось.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось у пациентов с нмМДД, получавших рекомендуемую суточную дозу аталурена 40 мг/кг/сут в 2 плацебо-контролируемых исследованиях. В 48-недельном открытом продленном исследовании профиль безопасности аталурена у пациентов с нмМДД, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении, был сходным. Долгосрочные данные по безопасности отсутствуют. Нежелательные реакции, зарегистрированные у >1 пациента в группе приема 40 мг/кг/сутки с большей частотой, чем у пациентов из группы плацебо, сгруппированы по системно-органному классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	часто	снижение аппетита, гипертриглицеридемия
	частота неизвестна	изменения липидного профиля (повышения уровня холестерина и триглицеридов)
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
Нарушения со стороны сосудов	часто	артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	кашель, носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	рвота
	часто	тошнота, боли в верхней части живота, дискомфорт в животе, метеоризм, запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	эритематозная сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто	боль в конечностях, костно-мышечная боль в груди
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	гематурия, энурез
	частота неизвестна	повышение уровня креатинина, повышение концентрации мочевины в крови, повышение уровня цистатина С

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	гипертермия, снижение массы тела

В 48-недельном открытом продленном исследовании ходячих и лежащих пациентов с нмМДД профиль безопасности был аналогичным. Долгосрочные данные по безопасности в данный момент отсутствуют.

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения липидного профиля

При приеме препарата ТРАНСЛАРНА возможно повышение уровня общего холестерина и триглицеридов. Наблюдались единичные случаи повышения уровня липидов сыворотки крови после 4 недель терапии.

Показатели функции почек

В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований у пациентов, принимавших препарат ТРАНСЛАРНА, наблюдалось повышение уровня креатинина, повышение концентрации мочевины, повышение уровня цистатина С. Данные показатели стабилизировались в начале исследования и не изменялись в ходе исследования.

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 (Росздравнадзор)

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»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

У здоровых добровольцев, принимавших препарат ТРАНСЛАРНА в дозе 200 мг/кг, наблюдались транзиторные симптомы передозировки: слабо выраженная головная боль, тошнота, рвота, диарея. Серьезных нежелательных реакций не наблюдалось.

Лечение

Специфический антидот не установлен. В случае передозировки следует тщательно контролировать клиническое состояние пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M09AX03

Механизм действия

Нонсенс-мутация ДНК проявляется наличием преждевременного стоп-кодона в мРНК. В результате нарушается синтез полноценного белка. Аталурен действует на этапе трансляции белка в рибосоме и позволяет считывать информацию с мРНК, несмотря на наличие в ней преждевременного стоп-кодона, и синтезировать белок.

Фармакодинамические эффекты

Анализ клеточных нонсенс-мутаций в доклинических исследованиях *in vitro* и на икре рыб, культивируемой в среде с аталуреном, показал, что кривая зависимости «концентрация (аталурена) – реакция (трансляции)» имеет колоколообразную (перевернутую U-образную) форму. Предполагается, что кривая зависимости «концентрация (аталурена) – реакция (трансляции)» *in vivo* также будет иметь колоколообразную форму. Однако данных, полученных в исследованиях мышечной дистрофии *in vivo* у мышей и человека недостаточно для подтверждения этой гипотезы.

Доклинические исследования *in vitro* позволяют предположить, что непрерывное воздействие аталурена может быть важно для достижения максимальной активности лекарственного препарата, и что воздействие действующего вещества на рибосомное считывание преждевременных стоп-кодонов исчезает вскоре после прекращения приема аталурена.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность лекарственного препарата ТРАНСЛАРНА оценивали в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных на пациентах, страдающих нмМДД. Первичной конечной точкой эффективности в обоих исследованиях было изменение расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD-тест) на 48-й неделе. К другим конечным точкам, включенным в оба исследования, относились время до стойкого ухудшения на 10% 6MWD, изменение времени бега/ходьбы на 10 м на 48-й неделе, изменение времени подъема на 4 ступеньки на 48-й неделе и изменение времени спуска на 4 ступеньки на 48-й неделе. От пациентов требовалось документальное подтверждение наличия нонсенс-мутации в гене дистрофина, которую определяли секвенированием гена.

В исследовании 1 приняли участие 174 мальчиков и юношей в возрасте от 5 до 20 лет. Все пациенты должны были пройти ≥ 75 м без использования вспомогательных устройств во время скринингового 6MWD-теста. Большая часть пациентов во всех группах принадлежала к европеоидной расе (90%). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 для получения аталурена или плацебо 3 раза в день (утро, день, вечер); при этом 57 пациентов получали аталурен в дозе 40 мг/кг/сут (10/10/20 мг/кг), 60 пациентов получали аталурен в дозе 80 мг/кг/сут (20/20/40 мг/кг) и 57 пациентов получали плацебо.

В исследовании 1 ретроспективный анализ первичной конечной точки показал, что с исходного уровня до 48-й недели у пациентов, получавших аталурен в дозе 40 мг/кг/сут, среднее снижение 6MWD составило 12,9 м, тогда как у пациентов, получавших плацебо, снижение составило в среднем 44,1 м (рис. 1). Таким образом, среднее изменение 6MWD с начала исследования до 48-й недели составило на 31,3 м меньше в группе пациентов, получавших аталурен в дозе 40 мг/кг/сут, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо ($p = 0,056$). В статистической модели расчетная средняя разница составила 31,7 м (откорректированное $p = 0,0367$). Не было выявлено различий между группами пациентов, получавших аталурен 80 мг/кг/сут и плацебо.

Эти результаты указывают на то, что прием аталурена 40 мг/кг/сут замедляет потерю способности к ходьбе у пациентов с нмМДД.

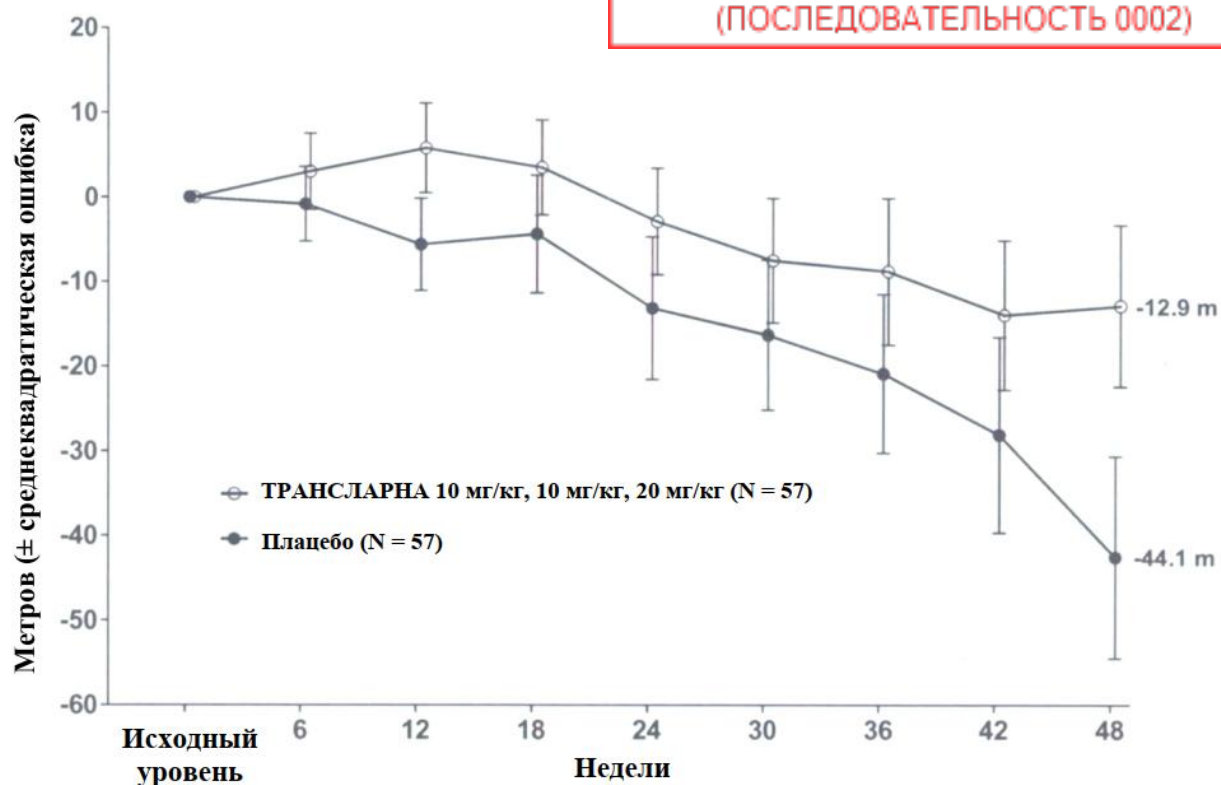


Рис. 1 Средние изменения расстояния, проходимого пешком за 6 минут (6MWD) (исследование 1)

Ретроспективный анализ времени стойкого 10% ухудшения результатов 6MWD-теста показал, что прогрессирование болезни к 48-й неделе было выявлено у 26% пациентов в группе аталурена в дозе 40 мг/кг/сут и у 44% в группе плацебо ($p = 0,0652$) (рис. 2). Не было выявлено различий между группами пациентов, получавших аталурен 80 мг/кг/сут и плацебо. Эти результаты указывают на то, что за 48 недель результаты 6MWD-теста ухудшились у меньшего количества пациентов из группы аталурена 40 мг/кг/сут.

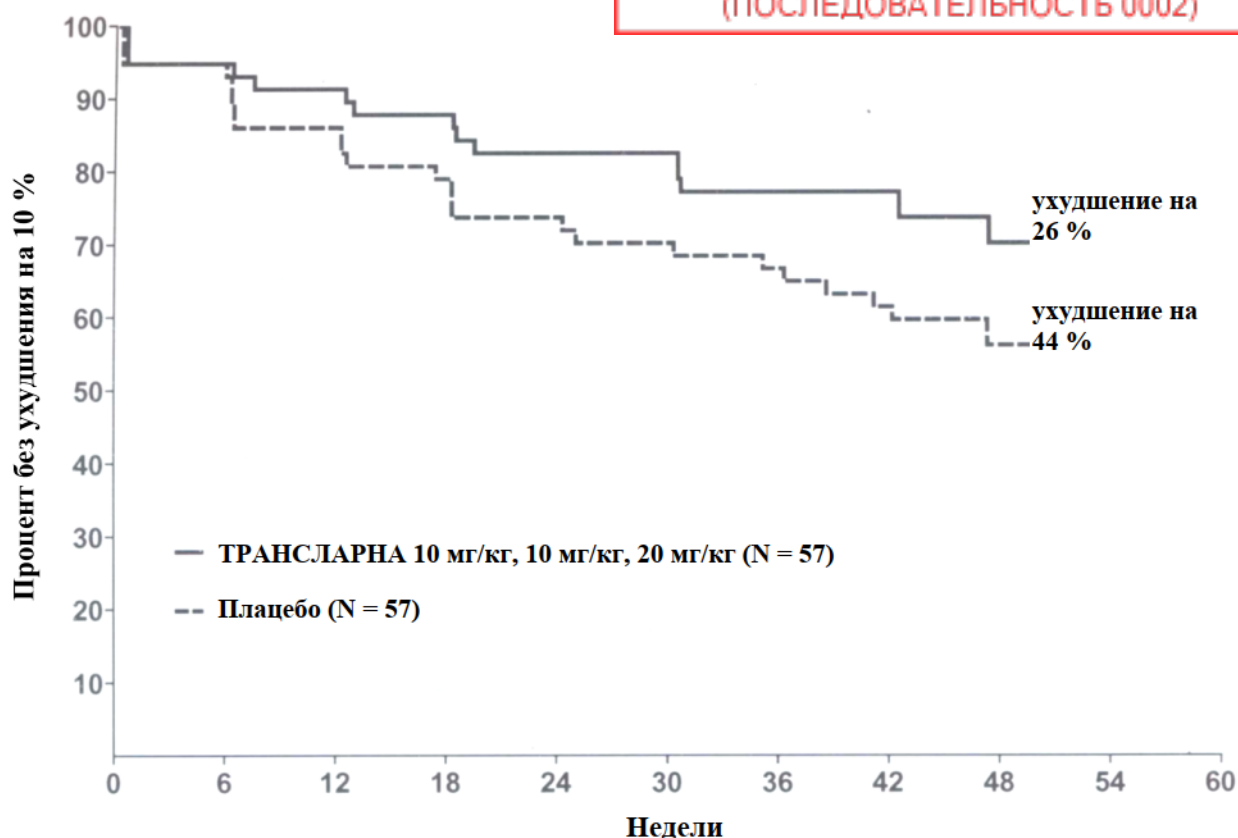


Рис. 2 Кривая Каплана–Майера для отображения времени стойкого 10% ухудшения 6MWD (исследование 1)

В функциональных тестах, контролируемых по времени, время, необходимое для того, чтобы пройти/пробежать 10 м, время, необходимое для того, чтобы подняться на 4 ступеньки, и время, необходимое для того, чтобы спуститься на 4 ступеньки, пациенты, получавшие аталурен, продемонстрировали улучшения в показателе времени, необходимом для прохождения/пробега 10 м, подъема и спуска с 4 ступенек, что указывает на замедление прогрессирования нмМДД в сравнении с плацебо.

Среднее изменение в функциональных тестах, контролируемых по времени, от исходного уровня до 48-й недели было лучше в группе приема аталурена в дозе 40 мг/кг/сут, чем в группе плацебо, в части времени прохождения/пробега 10 м (лучше на 1,5 с), подъема на 4 ступеньки (лучше на 2,4 с) и спуска с 4 ступенек (лучше на 1,6 с), рис. 3.

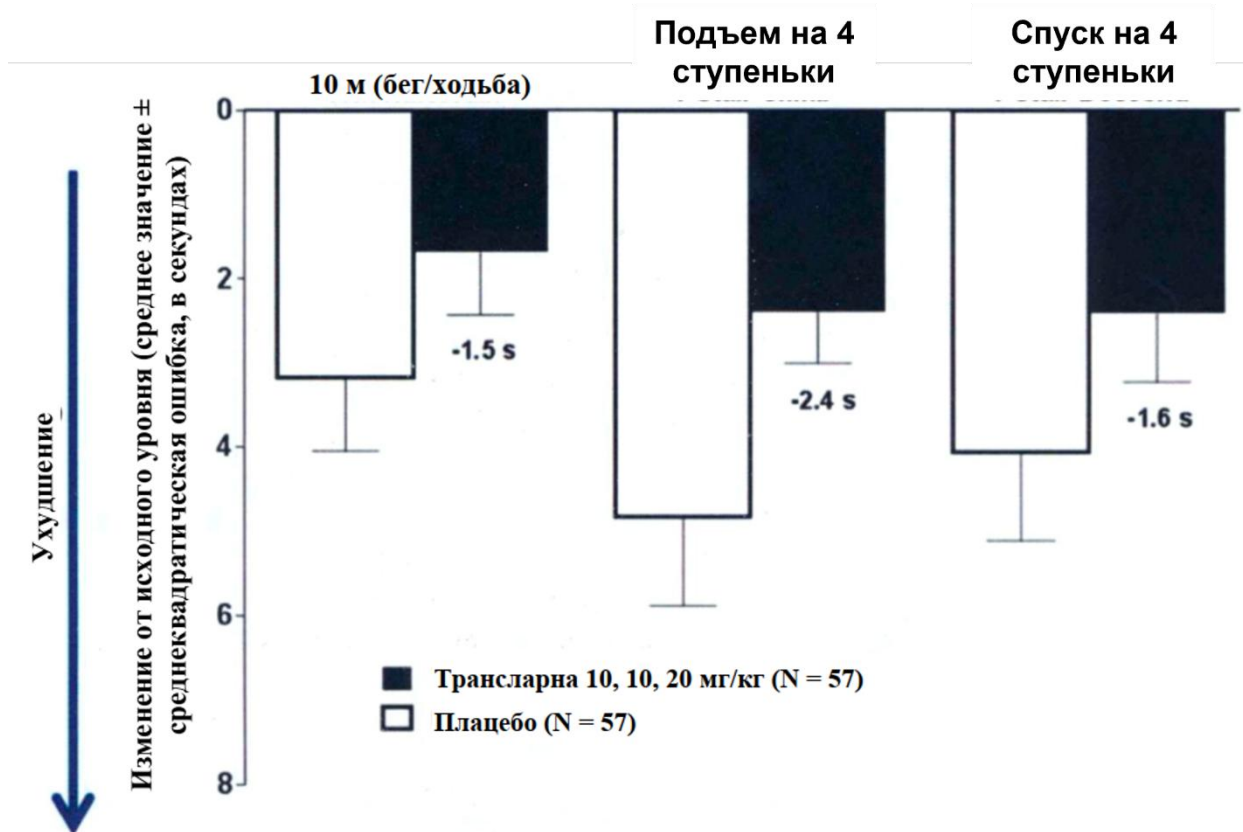


Рис. 3 Средние изменения в функциональных тестах, контролируемых по времени (исследование 1)

Результаты по тесту 6MWD у пациентов с исходным значением 6MWD менее 350 м

У пациентов с исходными значениями 6MWD менее 350 м среднее изменение 6MWD от исходных значений до 48-й недели составило на 68 м меньше в группе приема аталурена в дозе 40 мг/кг/сут, чем в группе плацебо ($p = 0,0053$).

В этой группе пациентов средние изменения в функциональных тестах, контролируемых по времени, от исходных значений до 48-й недели были лучше в группе приема аталурена в дозе 40 мг/кг/сут, чем в группе плацебо, в части времени прохождения/пробега 10 м (лучше на 3,5 с), подъема на 4 ступеньки (лучше на 6,4 с) и спуска с 4 ступенек (лучше на 5,0 с).

В исследовании 2 принимало участие 230 мальчиков в возрасте от 7 до 14 лет. Все пациенты должны были быть способны пройти ≥ 150 м, но менее 80% от прогнозируемого расстояния, без использования вспомогательных устройств во время скринингового 6MWD-теста. Большая часть пациентов во всех группах принадлежала к европеоидной расе (76%). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения аталурена в дозе 40 мг/кг/сут (115 пациентов) или плацебо (115 пациентов) 3 раза в день (утро, день, вечер). У пациентов, получавших аталурен, была достигнута клиническая польза, которая выражалась в лучших, чем в группе плацебо, значениях показателей для первичных и вторичных конечных точек эффективности. Поскольку первичная конечная точка (изменение 6MWD с начала исследования по 48-ю неделю) не достигла статистической значимости ($p \leq 0,05$), все остальные значения p следует считать номинальными.

В группе всех рандомизированных пациентов (ITT популяция), разница между группами аталурена и плацебо в среднем изменении наблюдаемого 6MWD от исходного уровня до 48-й недели была на 15,4 м больше в группе аталурена 40 мг/кг/сут по сравнению с группой плацебо. В статистической модели оцененная средняя разница составила 13,0 м ($p=0,213$), см. рис. 4. Различие между аталуреном и плацебо сохранялось с 16-й недели и до конца исследования.

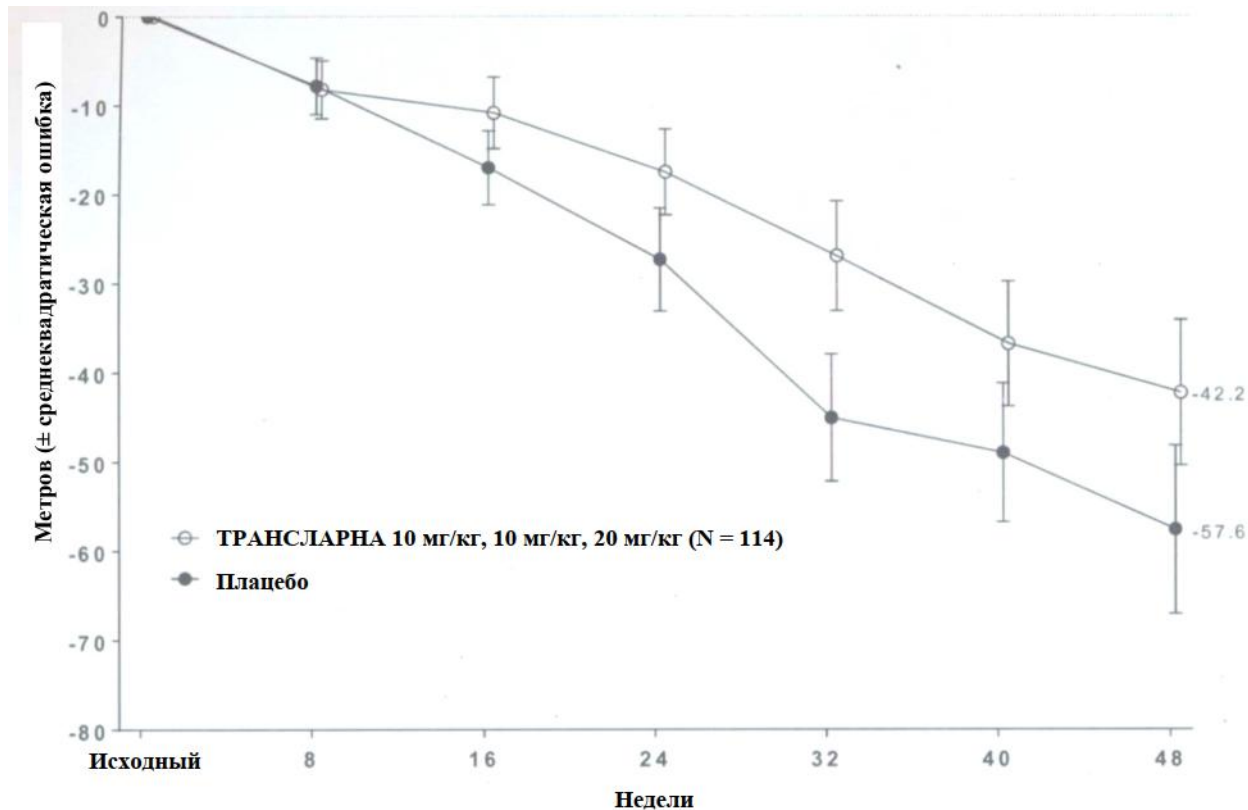


Рис. 4 Среднее изменение в показателе расстояния, проходимого за 6 минут (6MWD) (исследование 2).

За 48 недель у пациентов, получавших аталурен, наблюдалось меньшее снижение мышечной функции, что подтверждается меньшим увеличением времени, затраченного на пробежку/ходьбу на 10 м, подъем на 4 ступеньки и спуск с 4 ступенек, по сравнению с группой плацебо. Различия в средних изменениях в тестах на время выполнения функциональных задач на 48-й неделе в популяции ITT достигли порога клинически значимой разницы (изменения ~1–1,5 с) в пользу аталурена по сравнению с плацебо.

Средние изменения в функциональных тестах, контролируемых по времени, от исходного уровня до 48-й недели были лучше в группе аталурена 40 мг/кг/сут по сравнению с плацебо: время на пробежку/ходьбу 10 м улучшилось на 1,2 с ($p=0,117$), время на подъем по 4 ступенькам – на 1,8 с ($p=0,058$), а время на спуск по 4 ступенькам – на 1,8 с ($p=0,012$), см. рис. 5.

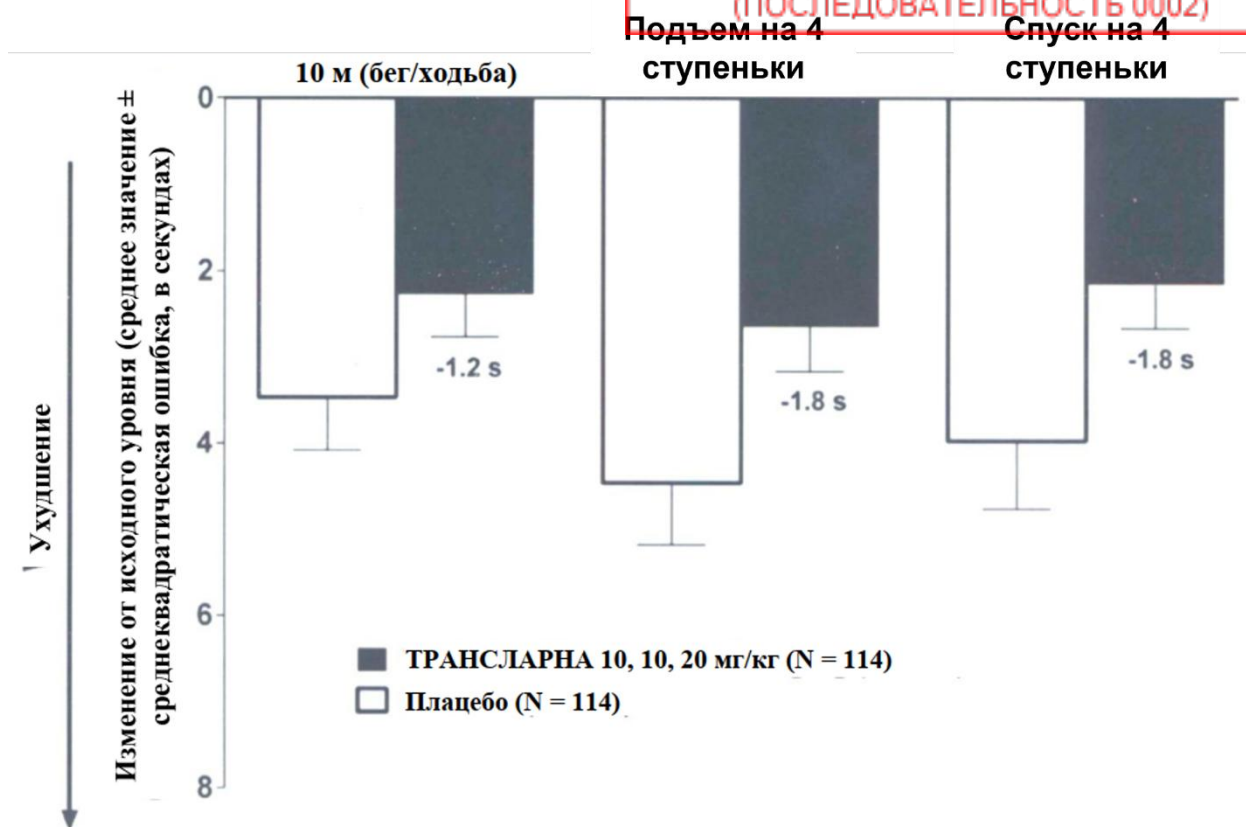


Рис. 5 Среднее изменение в функциональных тестах, контролируемых по времени (исследование 2)

Время до ухудшения 6MWD на 10% определялось как последний момент, когда 6MWD был не хуже исходного значения на 10%. В популяции ИТТ отношение рисков для аталурена по сравнению с плацебо составило 0,75 ($p=0,160$), что соответствует снижению риска 10%-ухудшения 6MWD на 25%.

Дети

Безопасность, фармакокинетика и поисковые показатели эффективности препарата TRANSLARNA оценивали в открытом исследовании у детей в возрасте от 2 до 5 лет с нмМДД. Эффективность препарата TRANSLARNA у детей в возрасте 2–5 лет была установлена путем экстраполяции данных от пациентов старше 5 лет.

В рамках клинической программы, изучавшей эффективность и безопасность монотерапии аталуреном у пациентов с муковисцидозом, вызванным нонсенс-мутацией, не наблюдалось статистически значимого эффекта по первичным и ключевым вторичным точкам (изменение прогнозируемого объема форсированного выдоха в процентах за 1 с (ОФВ1) и частота обострений со стороны легких) у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше.

В рамках открытого исследования (исследование 045) с участием 20 пациентов в возрасте от 2 до 7 лет с нмМДД, оценивали количественное содержания дистрофина в мышечной ткани перед началом лечения и через 40 недель терапии аталуреном. Содержание дистрофина измеряли с помощью электрохемилуминесцентного анализа (ЭХЛА) и иммуногистохимического исследования (ИГХ). Проводили отбор трех образцов мышечной ткани у каждого участника в начале исследования и в конце периода лечения посредством пункционной биопсии из икроножной мышцы и передней большеберцовой мышцы. В рамках исследования 045 также проводили анализ результатов функциональных тестов

(тесты по пересмотренной шкале оценки подвижности пациента North Star (rNSAA) и тесты на время выполнения функциональных задач).

Медианное значение уровня дистрофина, измеренное в начале исследования посредством ЭХЛА, составило 0,42% от нормы (в диапазоне от 0,00% до 41,85%). Медианное значение уровня дистрофина, измеренное в конце исследования, составило 0,33% от нормы (в диапазоне от 0,04% до 48,55%). Доля положительных мышечных волокон (медианное значение), измеренная в начале исследования посредством ИГХ, составила 73% (в диапазоне от 0,42% до 99,6%). В конце исследования этот показатель составил 66% (в диапазоне от 0,51% до 99,77%). В конце исследования средний (медиана) показатель ухудшения относительно исходного уровня по rNSAA составил 0,1 (1,0) балла от общей оценки, а среднее (медианное) изменение относительно исходного уровня показателей время нахождения в вертикальном положении (стоя), время, затраченной на пробегание/прохождение 10 м, время подъема на 4 ступеньки и время спуска с 4 ступенек составили -1,56 (-0,6), -0,41 (-0,35), -1,09 (-0,5) и -2,43 (-0,7) с соответственно.

Европейское агентство по лекарственным средствам освободило от обязательства представлять результаты исследований аталурена у двух подгрупп педиатрической популяции: у новорожденных (с рождения до 27 дней) и у младенцев (от 28 дней до менее чем 6 месяцев) с нмМДД, согласно решению в рамках Плана исследования у детей в отношении данных показаний к применению (информация о пациентах детского возраста приведена в разделе 4.2).

Европейское агентство по лекарственным средствам освободило от обязательства представлять результаты исследований аталурена у одной подгруппы педиатрической популяции в возрасте от 6 месяцев до менее чем 2 лет с нмМДД, в соответствии с решением по Плану педиатрических исследований (PIP) для утвержденного показания (см. раздел 4.2 для информации о применении у детей).

5.2. Фармакокинетические свойства

Применение аталурена с учетом массы тела (мг/кг) привело к схожим уровням равновесной экспозиции (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC)) у детей и подростков с нмМДД в широком диапазоне их массы тела. Хотя аталурен практически не растворим в воде, он легко всасывается после перорального применения в виде суспензии.

Абсорбция

У субъектов, которые приняли лекарственный препарат в течение 30 минут после еды, максимальная концентрация аталурена в плазме достигается примерно через 1,5 часа после приема препарата. В исследовании с однократным пероральным введением радиоактивно меченного аталурена его биодоступность, определенная по результатам извлечения радиоактивности из мочи, составляет $\geq 55\%$. Концентрации аталурена в плазме в равновесном состоянии увеличиваются пропорционально увеличению дозы. Равновесная концентрация в плазме пропорциональна дозе в диапазоне доз аталурена от 10 до 50 мг/кг; после повторных приемов аталурена не наблюдается его накопления.

Распределение

In vitro 99,6% аталурена связывается с белками плазмы человека, и связывание не зависит от концентрации препарата в плазме. Аталурен не проникает в эритроциты.

Биотрансформация

Аталурен метаболизируется путем конъюгации с помощью ферментов UGT, преимущественно UGT1A9, в печени, кишечнике и почках.

В исследованиях *in vivo* после перорального введения меченого радиоактивным изотопом аталурена в плазме обнаруживался единственный метаболит — аталурен-О-1 β -ацил-глюкуронид. Экспозиция (AUC) этого метаболита в плазме человека составляет около 8% от AUC аталурена.

Элиминация

Период полувыведения аталурена из плазмы составляет от 2 до 6 часов и не зависит от дозы или кратности введения. Выведение аталурена, вероятно, зависит от глюкуронирования аталурена в печени и почках, за которой следует почечная и печеночная экскреция образующегося метаболита ацилглюкуронида.

После однократного приема внутрь радиоактивно меченного аталурена примерно половина введенной радиоактивной дозы выводится с калом, а остальная часть — с мочой. В моче неизмененный аталурен и метаболит ацилглюкуронид составляют <1% и 49% от введенной дозы, соответственно.

Линейность (нелинейность)

Равновесная концентрация в плазме пропорциональна дозе аталурена в диапазоне от 10 до 50 мг/кг; после повторных приемов не наблюдается его накопления. В исследованиях на здоровых добровольцах относительная биодоступность аталурена при повторном приеме была ниже примерно на 40%, чем после приема первой дозы.

Снижение относительной биодоступности начинается примерно через 60 часов после приема первой дозы. Стабильное состояние устанавливается примерно через две недели после приема препарата три раза в день.

Возраст

На основании данных, полученных по субъектам в возрасте от 2 до 57 лет, влияния возраста на экспозицию аталурена в плазме не наблюдается. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Фармакокинетику аталурена оценивали в исследовании PTC124-GD-030 на протяжении 4 недель. Концентрации аталурена в плазме у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет соответствовали уровням, наблюдаемым у пациентов в возрасте старше 5 лет, принимавшим препарат по схеме 10/10/20 мг/кг.

Пол

Пациенты женского пола с нММД не участвовали в клинических исследованиях препарата. Однако в других популяциях влияние пола на экспозицию аталурена в плазме не наблюдалось.

Раса

Маловероятно, что фармакокинетика аталурена существенно зависит от полиморфизмов UGT1A9 у пациентов европеоидной расы. Из-за небольшого числа пациентов других рас, включенных в клинические исследования, нельзя сделать никаких выводов о влиянии UGT1A9 в других этнических группах.

Почечная недостаточность

Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести.

В фармакокинетическом исследовании у пациентов с различной степенью почечной недостаточности, после однократного введения дозы, экспозиция аталурена в плазме изменялась на -13%, 27% и 61% в группах с легкой, средней и тяжелой степенью нарушения функции почек соответственно, и на 46% в группе с терминальной стадией почечной недостаточности по сравнению с группой с нормальной функцией почек. Кроме того, сообщалось о 3–8-кратном увеличении уровня метаболита аталурена у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин). Ожидается, что после многократного приема увеличение аталурена и метаболита аталурена будет выше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и терминальной стадией почечной недостаточности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек в равновесном состоянии. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности следует назначать аталурен только в том случае, если ожидаемая клиническая польза превышает потенциальный риск (см. разделы 4.2, 4.4).

Печеночная недостаточность

По данным фармакокинетической оценки, проведенной в группах пациентов с легкой, средней или тяжелой печеночной недостаточностью в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев, корректировка дозы для пациентов с печеночной недостаточностью любой степени не требуется. Не было обнаружено явных различий в содержании аталурена в крови пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью. Было отмечено снижение среднего значения общей экспозиции приблизительно на 40% в крови в группе пациентов со средней степенью печеночной недостаточности в сравнении с контрольной группой, что, вероятно, является следствием небольшого размера выборки и вариабельностью данных.

Неамбулаторные пациенты

Не наблюдалось существенных различий ни в относительной биодоступности в равновесном состоянии, ни в видимом клиренсе из-за утраты способности к передвижению. При потере амбулаторности подход к расчету дозировки не меняется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полидекстроза (E1200)

Макрогол 3350

Полоксамер 407

Маннитол (Е421)

Кросповидон

Гидроксиэтилцеллюлоза

Кремния диоксид коллоидный (Е551)

Магния стеарат

Искусственный ароматизатор «Ванилин» (кукурузный мальтодекстрин, пропиленгликоль, вкусовая добавка)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытое саше

4 года.

Приготовленный к приему препарат

Приготовленный к приему препарат может храниться в течение 24 часов при температуре от 2 до 8°C (в холодильнике) или в течение 3 часов при комнатной температуре (от 15 до 30°C).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата к приему см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг порошка (для дозировки 125 мг), 1000 мг порошка (для дозировки 250 мг) или 4000 мг порошка (для дозировки 1000 мг) в герметично запаканный пакетик-саше из алюминиевой фольги, покрытой полиэтилентерефталатом (ПЭТ).

По 30 саше в пачку картонную вместе с листком-вкладышем.

На открывающийся клапан пачки картонной нанесен стикер контроля первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Перед приемом содержимое необходимого количества саше растворяют в достаточном количестве жидкости или жидкой пищи (не менее 30 мл воды, молока или фруктового сока или 3 столовых ложек йогурта, яблочного пюре и т.п.) и хорошо перемешивают.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

«ПиТиСи Терапьютикс Интернешнл Лтд.»

Причал сэра Джона Роджерсона, 70, Дублин 2, D02R296

Телефон: +353 (0)1 906 8700

Электронная почта: ahopkins@ptcbio.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан

ООО «Биомапас»

105064, Российская Федерация, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Басманный, ул.

Земляной Вал, д. 9, помещ. 2/1

Телефон: +74995005693

Электронная почта: rv.ru@biomapas.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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