

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

Аталурен ГЕРОФАРМ, 125 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.
Аталурен ГЕРОФАРМ, 250 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.
Аталурен ГЕРОФАРМ, 1000 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аталурен.

Аталурен ГЕРОФАРМ, 125 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Каждое саше содержит 125 мг аталурена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: глюкоза (см. раздел 4.4).

Аталурен ГЕРОФАРМ, 250 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Каждое саше содержит 250 мг аталурена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: глюкоза (см. раздел 4.4).

Аталурен ГЕРОФАРМ, 1000 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Каждое саше содержит 1000 мг аталурена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: глюкоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Гранулированный порошок белого или почти белого цвета с запахом ванили.

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

Препарат Аталурен ГЕРОФАРМ 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 Аталурен ГЕРОФАРМ 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 приём								
		Утро			День			Вечер		
От	До	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
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 Аталурен ГЕРОФАРМ 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 Аталурен ГЕРОФАРМ 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

Перед назначением аталурена 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.

Возможные взаимодействия с другими лекарственными препаратами

С осторожностью назначают препарат при одновременном приеме с индукторами уридиндифосфат глюкозо-6-фосфат-трансферазы (UGT1A9), или субстратами транспортера органического аниона 1 (OAT1), транспортера органического аниона 3 (OAT3), или

полипептидного транспортера 1В3 (ОАТР1В3) (см. раздел 4.5)

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью

Сообщалось об увеличении экспозиции аталурена и метаболита аталурена у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл/мин). Токсичность метаболита неизвестна. Более высокая экспозиция аталурена была связана с потенциальным снижением 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. Такие пациенты должны тщательно контролироваться 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 применении аталурена возможно изменение липидного профиля (повышение уровня 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 аталурена и системных кортикостероидов повышается риск развития артериальной гипертензии (см. раздел 4.5), рекомендуется контролировать систолическое и диастолическое артериальное давление не реже одного раза в 6 месяцев.

Лабораторные показатели

Поскольку при приеме аталурена 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.

Нефротоксичные агенты

Одновременное применение аталурена и внутривенных форм аминогликозидов и других нефротоксических агентов (например, ванкомицина) повышает нефротоксический эффект последних (см. раздел 4.5). Если избежать одновременного применения аталурена с нефротоксическим агентом не представляется возможным, необходимо регулярно контролировать функцию почек.

Дегидратация

В связи с возможным развитием дегидратации при применении аталурена пациентам рекомендуется принимать достаточное количество жидкости.

Вспомогательные вещества

Препарат Аталурен ГЕРОФАРМ содержит глюкозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антибиотики группы аминогликозидов

Не рекомендуется одновременное применение аталурена и внутривенное введение аминогликозидов, т.к. усиливается нефротоксический эффект последних. Также при такой схеме лечения возможно повышение уровня креатинина в сыворотке крови. После прекращения одновременного применения аталурена и аминогликозидов уровень креатинина возвращается к норме.

На период лечения внутривенными формами аминогликозидов рекомендуется прекратить прием аталурена и возобновить через 2 дня после окончания введения аминогликозидов.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику аталурена

Аталурен является субстратом уридинфосфатглюкурозилтрансферазы (UGT1A9). В исследованиях *in vitro* при одновременном применении аталурена и индукторов метаболических ферментов, включая UGT1A9, наблюдалось снижение экспозиции аталурена на 29 %.

Клинических исследований влияния индукторов UGT1A9 на эффективность и безопасность аталурена у пациентов не проводилось. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении аталурена и индукторов UGT1A9 (например: рифампицин).

Влияние аталурена на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях *in vitro* аталурен ингибировал активность UGT1A9, транспортера органического аниона 1 (OAT1), транспортера органического аниона 3 (OAT3) и полипептидного транспортера 1B3 (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 аталуреном. В клиническом исследовании для оценки способности аталурена ингибировать транспортную систему OATP1B3 с использованием однократной дозы 80 мг телмисартана, селективного субстрата OATP1B3 *in vitro*, аталурен увеличивал 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, питаваастатин) 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 (P-gp) и цитохрома P450.

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 (P-gp)

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

аталурена.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Недостаточно данных об использовании препарата Аталурен ГЕРОФАРМ у беременных женщин. Однако исследования на животных показали репродуктивную токсичность аталурена. Поэтому применение препарата Аталурен ГЕРОФАРМ 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 Аталурен ГЕРОФАРМ рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

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

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

Исследований о влиянии на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось, но при возникновении нежелательных явлений, способных повлиять на указанные способности, рекомендуется избегать управления транспортными средствами и других видов деятельности, требующих концентрации внимания и быстроты реакций, до исчезновения симптомов (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности аталурена оценивался на основании данных 48-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных с участием 232 пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (мДД), принимавшими аталурен 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 2-х плацебо-контролируемых исследованиях были рвота, диарея, тошнота, головная боль, боль в верхней части живота, метеоризм. В обоих исследованиях 1/232 (0,43 %) пациентов прекратили лечение аталуреном вследствие запора, и 1/172 (0,58 %) пациентов, получавших плацебо, прекратили лечение из-за неблагоприятной реакции прогрессирования заболевания (утрата способности передвижения).

Было проведено открытое исследование с участием пациентов в возрасте 2–5 лет (n=14) для оценки эффективности и безопасности аталурена. Более высокая частота недомогания (7,1 %), пирексии (42,9 %), ушной инфекции (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 аналогичный профиль безопасности аталурена у пациентов 2–5 лет по

сравнению с пациентами в возрасте 5 лет и старше.

Нежелательные реакции были легкой или средней степени тяжести, серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом аталурена в ходе проведенных 2-х клинических исследований, не наблюдалось.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, о которых сообщалось у пациентов с нонсенс-мутацией в гене дистрофина (нмМДД), получавших рекомендуемую суточную дозу аталурена 40 мг/кг/сут в 2 плацебо-контролируемых исследованиях, представлены в таблице ниже.

Побочные реакции, отмеченные у более чем 1 пациента в группе 40 мг/кг/сут с частотой, превышающей частоту в группе плацебо, представлены в соответствии с системно-органными классами (СОК). Частота побочных реакций распределяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Часто	Боль в конечностях, костно-мышечная боль в груди
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь эритематозная
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Гематурия, энурез
Частота неизвестна	Повышение уровня креатинина, повышение концентрации мочевины в крови, повышение уровня цистатина С
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Гипертермия, снижение массы тела

В 48-недельном открытом продолженном исследовании у пациентов с нмМДД амбулаторные и неамбулаторные пациенты продемонстрировали аналогичный профиль безопасности. Долгосрочные данные по безопасности отсутствуют.

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения липидного профиля

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

Показатели функции почек

В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований у пациентов, принимавших аталурен, 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»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

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

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: (+375 17) 231 85 14

Факс: (+375 17) 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

4.9. Передозировка

Симптомы

У здоровых добровольцев, принимавших аталурен в дозе 200 мг/кг, наблюдались транзиторные симптомы передозировки: слабо выраженная головная боль, тошнота, рвота,

диарея. Серьезных нежелательных реакций не наблюдалось. В случае передозировки возможно появление нежелательных реакций (см. раздел 4.8).

Лечение

Специфический антидот не установлен. В случае передозировки следует обратиться к врачу и 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 аталурена 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 нММД.

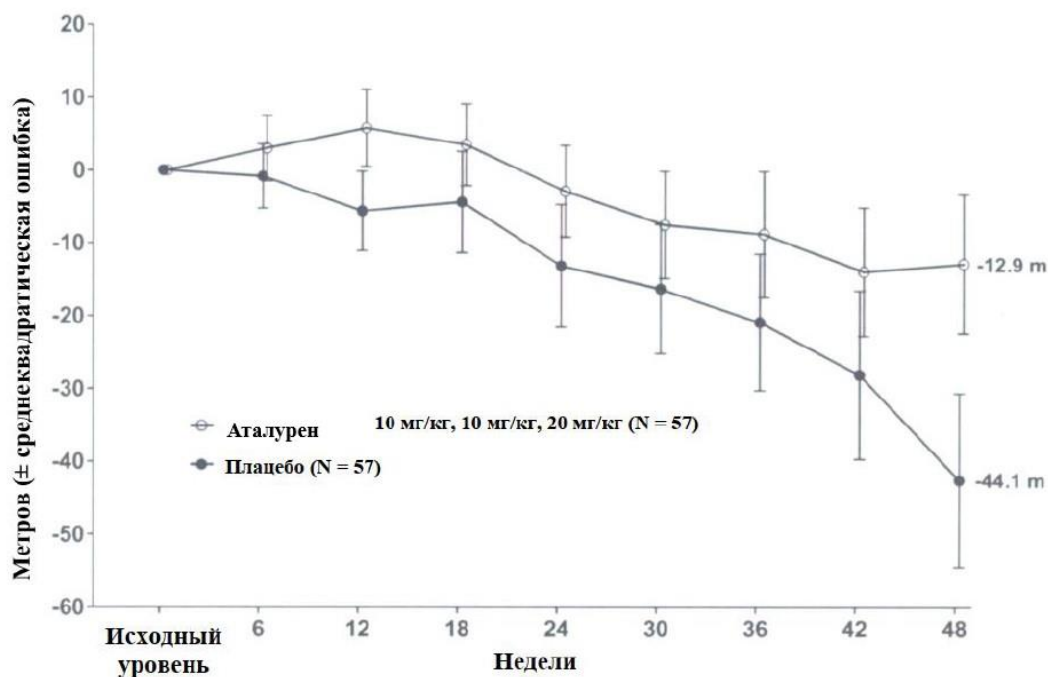


Рисунок 1. Средние изменения расстояния, проходимого пешком за 6 минут (6MWD) (исследование 1).

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.

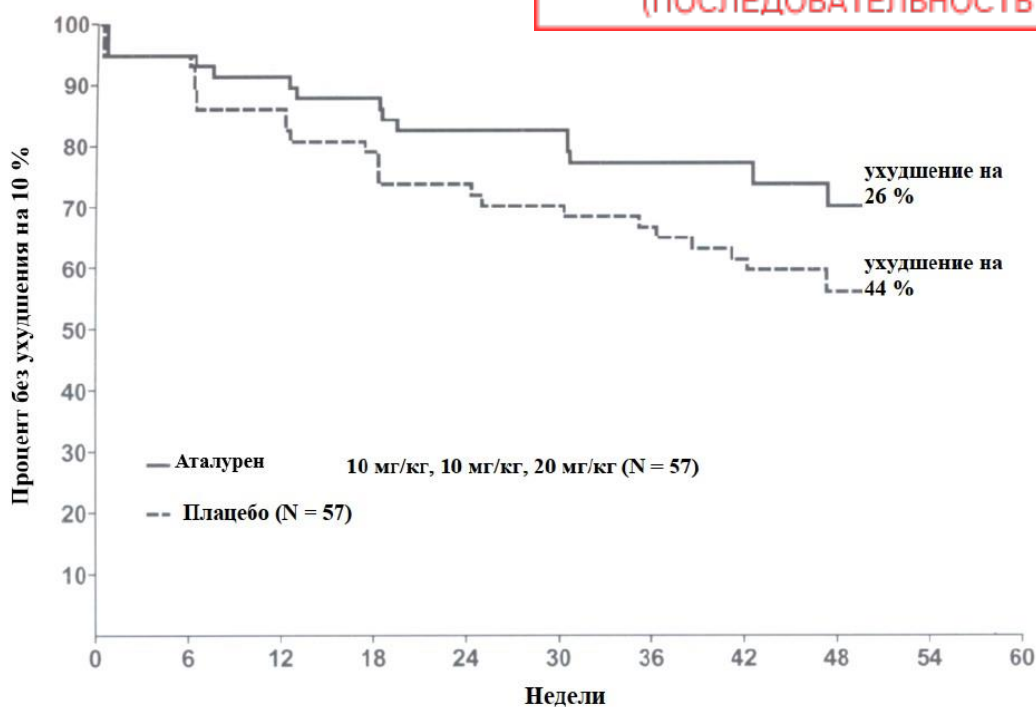


Рисунок 2. Кривая Каплана–Майера для отображения времени стойкого 10 % ухудшения 6MWD (исследование 1)

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.

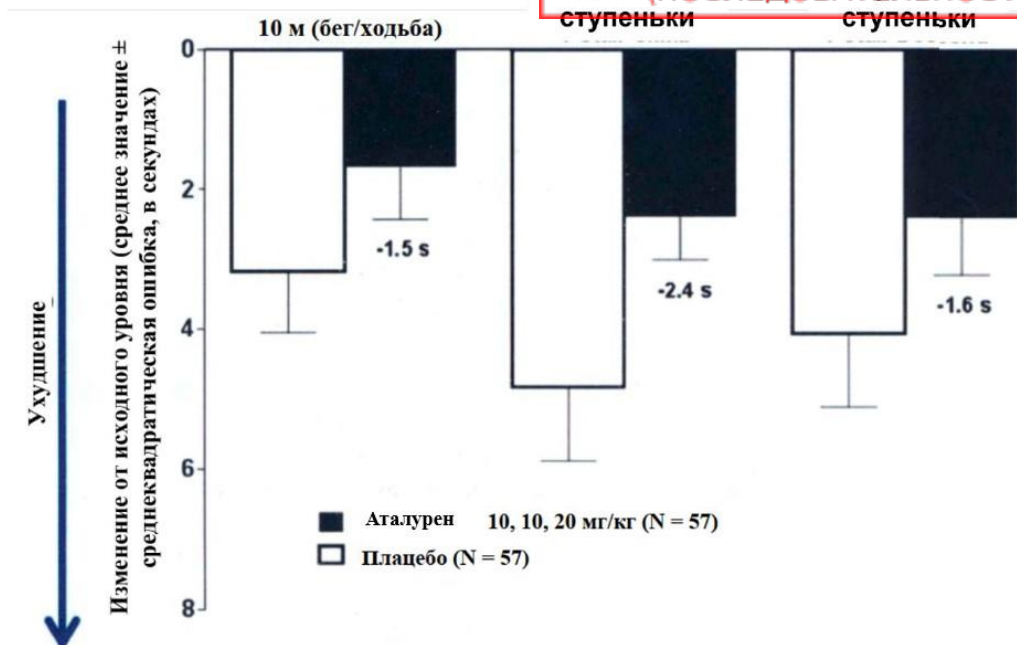


Рисунок 3. Средние изменения в функциональных тестах, контролируемых по времени (исследование 1)

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.

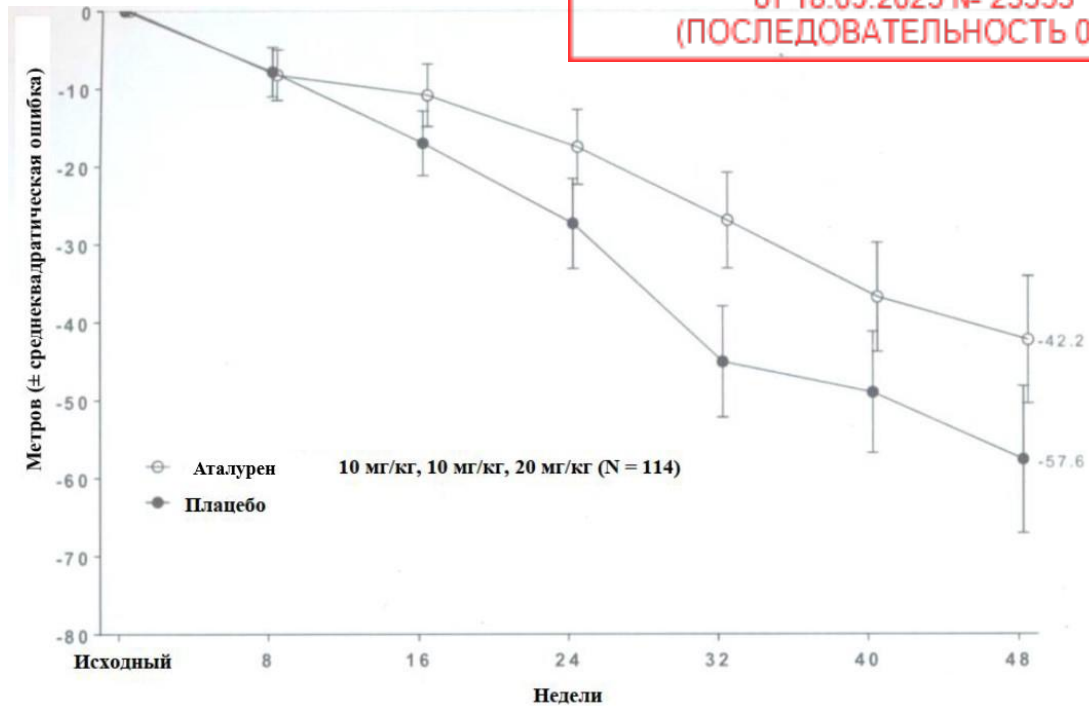


Рисунок 4. Среднее изменение в показателе расстояния, проходимого за 6 минут (6MWD) (исследование 2)

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 ИТТ 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.

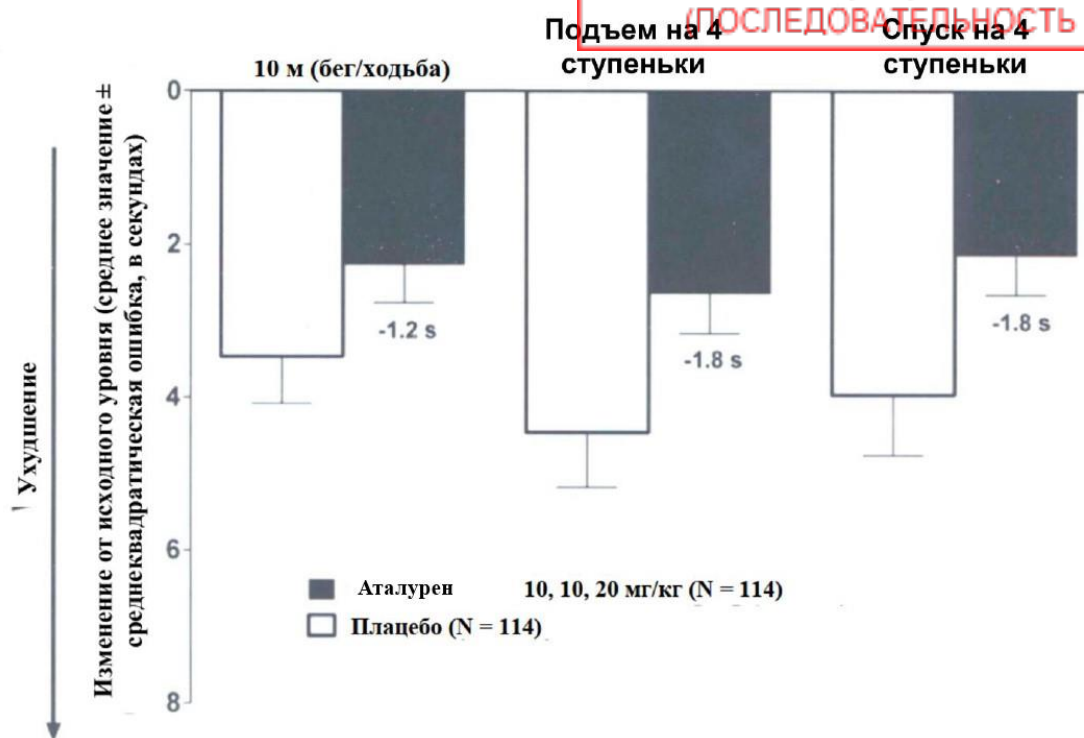


Рисунок 5. Среднее изменение в функциональных тестах, контролируемых по времени (исследование 2)

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 аталурена оценивали в открытом исследовании у детей в возрасте от 2 до 5 лет с нмМДД. Эффективность аталурена 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 электрохемилюминесцентного 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 ≥ 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-O-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 оставшая 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 нмМДД 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

Макрогол 3350

Полоксамер 407 (микро)

Маннитол (100 мкм)

Кросповидон тип Б (XL-10)

Гидроксиэтилцеллюлоза (Н2000 Фарма Грейд)

Кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200 Фарма)

Магния стеарат

Ароматизатор ванильный: глюкоза безводная, кремния диоксид, ароматизатор.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Приготовленный к приему препарат может храниться в течение 24 часов при температуре от

2 до 8 °C (в холодильнике) или в течение 3х часов при комнатной температуре (от 15 до 25 °C).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Аталурен ГЕРОФАРМ, 125 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

По 500 мг в пакетик (саше) из материала комбинированного четырехслойного на основе алюминиевой фольги.

По 30 пакетиков (саше) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Аталурен ГЕРОФАРМ, 250 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

По 1000 мг в пакетик (саше) из материала комбинированного четырехслойного на основе алюминиевой фольги.

По 30 пакетиков (саше) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Аталурен ГЕРОФАРМ, 1000 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

По 4000 мг в пакетик (саше) из материала комбинированного четырехслойного на основе алюминиевой фольги.

По 30 пакетиков (саше) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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 или работы с ним, и другие манипуляции с препаратом.

Перед применением содержимое необходимого количества саше растворяют в достаточном количестве жидкости или жидкой пищи (не менее 30 мл воды, молока или фруктового сока, или 3-х столовых ложек йогурта, яблочного пюре и т.п.) и хорошо перемешивают. Срок хранения приготовленного к приему препарата см. в разделе 6.5.

Утилизация препарата: особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская федерация

ООО «ГЕРОФАРМ»

191119, г. Санкт–Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

Телефон: +7(812) 703 79 75

Факс: +7(812) 703 79 76

Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Фарм-Холдинг»

Адрес: 196608, г. Санкт-Петербург, Пушкинский район, Ячевский проезд, д. 4, стр. 1

Телефон: +7(812) 703 79 75

Факс: +7(812) 703 79 76

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com

Республика Казахстан

ТОО «Registrarius Pharm Expert»

Адрес: 050057, г. Алматы, Бостандыкский район, ЖК Байтерек, ул. Тимирязева, 42/4

Телефон: +7 727 313 12 07

Факс: Нет

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com, kz-pv@geropharm.com

Республика Беларусь

ЗАО «Фарм-Холдинг»

Адрес: 196608, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, Ячевский проезд, д. 4, стр. 1

Телефон: +7(812) 703 79 75

Факс: +7(812) 703 79 76

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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