ЛП-№(007853)-(РГ-RU) от 28.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рисдиплам.

Один флакон содержит 60 мг рисдиплама.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Порошок или порошок с комками или скомкованный порошок от светло-желтого до желтого или зеленоватого или светло-зеленого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат Диплам показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у взрослых и детей.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение СМА следует начинать как можно раньше после постановки диагноза.

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза препарата Диплам у пациентов со СМА определяется в зависимости от возраста и массы тела (см. таблицу 1). Препарат Диплам принимают внутрь один раз в сутки приблизительно в одно и то же время каждый день с помощью предоставляемого перорального шприца.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Возраст* и масса тела	**Рекомендуемая суточная доза**
<2 месяцев	0,15 мг/кг
от 2 месяцев до <2 лет	0,20 мг/кг
≥2 лет (масса тела <20 кг)	0,25 мг/кг
≥2 лет (масса тела ≥20 кг)	5 мг

* на основании скорректированного возраста недоношенных новорожденных

Изменения дозы должны проводиться под контролем медицинского работника. Терапия препаратом в дозах выше 5 мг в сутки не изучалась.

Задержка введения или пропуск дозы

Препарат принимают внутрь один раз в сутки приблизительно в одно и то же время каждый день.

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Эффективность и безопасность препарата Диплам у пациентов <16 дней еще не установлены в рамках клинических исследований (см. разделы 4.8, 5.1 и 5.2). Ограниченные данные по безопасности доступны по результатам пострегистрационного применения препарата в рекомендуемой дозе у пациентов <16 дней. Безопасность и эффективность препарата Диплам у недоношенных новорожденных до достижения скорректированного возраста 16 дней не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика и безопасность препарата оценивалась у субъектов без СМА в возрасте ≤ 69 лет. Применение препарата у пациентов со СМА старше 60 лет не изучалось.

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата Диплам (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Эффективность и безопасность препарата Диплам у пациентов с нарушением функции почек не изучались. Не ожидается необходимости в коррекции дозы у пациентов с нарушением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

функции почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушение функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется. Применение препарата Диплам у пациентов с нарушением функции печения тяжелой степени тяжести не изучалось (см. разделы 5.1 и 5.2).

Способ применения

Для приема внутрь.

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

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

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

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

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

Выбор перорального шприца для применения назначенной суточной дозы препарата Диплам

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к рисдипламу или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Эмбриофетальная токсичность

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

Возможное влияние на фертильность у мужчин

Обратимое влияние препарата Диплам на мужскую фертильность было показано в исследовании на животных. В связи с этим, пациенты-мужчины не должны быть донорами спермы во время лечения и в течение 4 месяцев после приема последней дозы препарата Диплам. Перед началом лечения препаратом Диплам с пациентами-мужчинами необходимо обсудить стратегии сохранения фертильности (см. разделы 4.6 и 5.3). Влияние препарата на мужскую фертильность не изучали на людях.

Нарушения функции печени

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

Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику рисдиплама. Таким образом, пациентам с нарушением функции печени легкой или средней тяжести коррекции дозы не требуется. Применение препарата Диплам у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести не изучалось (см. раздел 5.3).

Вспомогательные вещества

Изомальт

Препарат Диплам содержит изомальт. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не должны принимать данный препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Сахароза

Препарат Диплам содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат. При длительном применении препарата Диплам сахароза в составе ароматизатора клубничного может привести к повреждению зубов.

Натрий

Препарат Диплам содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в максимальной дозировке 5 мг, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Влияние других лекарственных средств на препарат Диплам

Одновременный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP3A, в дозе 200 мг два раза в сутки с однократным приемом рисдиплама в дозе 6 мг не выявил клинически значимого влияния на фармакокинетику рисдиплама (показатель AUC повышен на 11%, показатель C_{max} снижен на 9%). При одновременном применении ингибитора CYP3A и препарата Диплам коррекции дозы последнего не требуется. Лекарственное взаимодействие с препаратами. метаболизирующимися посредством флавин-монооксигеназы 1 и 3 (FMO 1 и 3), не ожидается.

Влияние препарата Диплам на другие лекарственные средства

В условиях *in vitro* рисдиплам и его основной циркулирующий метаболит M1 не индуцировали CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4. В условиях *in vitro* рисдиплам и M1 не ингибировали (обратимо или в зависимости от времени) какой-либо из изучаемых ферментов CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6) за исключением CYP3A.

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

Исследования *in vitro* показали, что рисдиплам и его основной метаболит не являются значимыми ингибиторами MDR1, транспортного полипептида органических анионов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

OATP1B1 и OATP1B3 и переносчика органических анионов OAT1 и OAT3 у человека. Рисдиплам и его метаболит, однако, являются ингибиторами переносчика органических катионов OCT2, белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов MATE1 и MATE2-K в условиях *in vitro*. При терапевтических концентрациях препарата взаимодействий с субстратами OCT2 не ожидается. Согласно данным, полученным в условиях *in vitro*, при применении рисдиплама плазменные концентрации препаратов, которые выводятся посредством MATE1 и MATE2-K, например, метформин, могут повышаться. Клиническая значимость одновременного применения с субстратами MATE1/2-K неизвестна.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Диплам при беременности противопоказано.

Данные клинических исследований рисдиплама у беременных женщин отсутствуют. Была показана эмбриофетальная токсичность и тератогенность рисдиплама у животных. На основании данных, полученных в исследованиях на животных, установлено, то рисдиплам проходит через плацентарный барьер и может оказывать повреждающее действие на плод.

Безопасность применения препарата Диплам во время родов и родоразрешения не установлена.

Лактация

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. Неизвестно, выводится ли препарат Диплам с грудным молоком у человека. Исследования у крыс показали, что рисдиплам выводится с грудным молоком.

Фертильность

Пациенты-мужчины

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

Перед началом лечения препаратом Диплам с пациентами-мужчинами необходимо обсудить стратегии сохранения фертильности.

Пациенты-мужчины могут рассмотреть возможность консервации спермы перед началом лечения или по прошествии минимум 4 месяцев после завершения лечения. Пациенты-мужчины, которые хотят завести ребенка, должны прекратить лечение препаратом Диплам, как минимум, на 4 месяца. Лечение может быть продолжено после зачатия.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты-женщины

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

Тестирование на беременность

Перед началом терапии препаратом Диплам следует проверить статус беременности у женщин репродуктивного потенциала. Беременных женщин следует четко проинформировать о потенциалом риске для плода.

Контрацепция

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

- пациенты-женщины детородного потенциала должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 1 месяца после приема последней дозы;
- пациенты-мужчины и их партнерши детородного потенциала должны вместе использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 4 месяцев после приема последней дозы пациентом-мужчиной.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Диплам не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Класс систем органов	**Нежелательная реакция**	**Частота N = 62 n (%)**	**Число явлений/ 100 пациенто-лет Общая экспозиция пациенто-лет = 142,4**	**Категория частоты**
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	12 (19,4)	9,8	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь*	18 (29,0)	16,2	Очень часто

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

SUNFISH представляет собой исследование, состоящее из двух частей, в которое включены пациенты с поздней манифестацией СМА (от 2 до 25 лет) (см. раздел 5.1). Нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с поздней манифестацией СМА, основаны на данных исследования SUNFISH часть 2 (n = 180), рандомизированной, двойной слепой, плацебо-контролируемой части исследования с периодом последующего наблюдения, как минимум, 12 месяцев. Нежелательные реакции определяются как нежелательны явления, которые отмечаются на ≥5% чаще или, как минимум, в 2 раза чаще по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, для которых возможна причинно-следственная связь с рисдипламом.

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

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

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

Нежелательные реакции диарея и сыпь отмечались без определенного времени или клинической картины и разрешались несмотря на продолжающееся лечением рисдипламом у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и у пациентов с поздней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

манифестацией СМА. Данные явления не указывают на влияние на эпителиальные ткани, которые отмечались в исследованиях у животных.

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

Профиль безопасности у пациентов, ранее получавших другие болезнь–модифицирующие препарата по поводу СМА

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

Пострегистрационные исследования

Нежелательные реакции группированы в таблице 5 в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Таблица 5. Нежелательные реакции при пострегистрационном применении.

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

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

http://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь:

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел.: +375 (17) 299 55 14

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

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж

Тел.: +7 (7172) 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

http://www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Республики Киргизия

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21 92 78

http://pharm.kg

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Тел.: +374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

http://pharm.am

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9 Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки в клинических исследованиях не было.

Лечение

Известного антидота для применения в случае передозировки препарата Диплам нет. В случае передозировки следует тщательно наблюдать за пациентом и провести поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M09AX10

Механизм действия

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Электрофизиологические параметры сердца

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

Доклинические данные по безопасности

Канцерогенность

Исследование канцерогенности рисдиплама, которое проводили у rasH2 трансгенных мышей, не выявило каких-либо доказательств канцерогенного потенциала при экспозиции препарата до 7 раз выше таковой при его применении в терапевтической дозе у человека. Было проведено 2-летнее исследование канцерогенности у крыс с пероральным введение рисдиплама в дозе 0,3 мг/кг, 1 мг/кг и 3 мг/кг один раз в сутки. Применение рисдиплама в низких и средних дозах не вызывало образование опухолей, при этом наблюдаемая экспозиция у крыс была эквивалентна экспозиции у человека при применении препарата в максимальной рекомендованной дозе для человека (МРДЧ) 5 мг. При применении рисдиплама в высокой дозе, в 4 раза превышающей экспозицию при применении препарата в МРДЧ, отмечалось статистически значимое увеличение частоты возникновения опухолей препуциальной железы у самцов крыс и клиторальной железы у самок крыс. Поскольку оба эти органа специфичны для грызунов, данные результаты не имеют отношения к человеку.

Генотоксичность

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

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

Влияние на фертильность

Лечение рисдипламом было связано с угнетением мужских половых клеток у крыс и обезьян. Данные эффекты приводили к дегенерации сперматоцитов, дегенерации/некрозу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сперматогенного эпителия и олиго/аспермии в эпидидимисе. Кроме того, наблюдалось снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, связанное с увеличением числа аномалий в морфологии сперматозоидов. У молодых крыс данные эффекты отмечались при уровнях экспозиции, достигаемых при применении рисдиплама в терапевтической дозе у пациентов. Однако, влияния на фертильность у самцов крыс в другом соответствующем исследовании не было. Влияние рисдиплама на сперматозоиды, вероятно, связано с воздействием рисдиплама на клеточный цикл делящихся клеток, зависит от стадии и является обратимым. После применения рисдиплама влияния на репродуктивные органы самок крыс и обезьян не отмечалось.

Репродуктивная токсичность

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

Дисморфогенные эффекты отмечались у 4 плодов (5%) из 4 особей потомства (22%) с гидроцефалией. NOAEL был приблизительно в 4 раза выше уровней экспозиции, достигаемых при применении рисдиплама в терапевтической дозе у пациентов.

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

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

Прочее

Влияние на структуру сетчатки

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

вызвана нарушением рециркуляции фоторецепторов в пигментном эпителии сетчатки. Эффект характеризовался четким NOAEL, равным клинической дозе рисдиплама. Эффекты наблюдались при экспозиции в 2 раза превышающей таковую у человека при применении рисдиплама в терапевтической дозе. Данные отклонения не наблюдались у пигментированных крыс или крыс–альбиносов при длительном применении рисдиплама при уровнях экспозиции, превышающих таковые у обезьян. Данные отклонения не наблюдались в ходе клинических исследований у пациентов со СМА при регулярном офтальмологическом мониторинге (включая спектральную оптическую когерентную томографию и оценку зрительной функции).

Влияние на ткани эпителия

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

Влияние на гематологические параметры

Острая токсичность изучалась при помощи микроядерного теста на клетках костного мозга у крыс. На существенную токсичность для костного мозга указывает более чем 50% снижение соотношения полихромных (молодых) и нормохромных (взрослых) эритроцитов. Данное явление наблюдалось при высоких уровнях дозы с экспозицией в 15 раз выше средней экспозиции у человека при применении рисдиплама в терапевтической дозе. При введении препарата крысам в течение 4 недель данные эффекты не наблюдались при приеме даже самой высокой дозы с экспозицией в 7 раз больше средней экспозиции у человека при применении в терапевтической дозе. При этот ранние смерти и умерщвления, вероятно, связаны с гематологическими эффектами, которые наблюдались при длительном применении у крыс на протяжении 26 недель при той же экспозиции. NOAEL для гематологических эффектов у крыс, получавших препарат в течение 26 недель, был достигнут при экспозиции приблизительно в 3,5 раза выше таковой, достигаемой у человека при применении терапевтической дозы препарата. Индукция микроядер в костном мозге наблюдалась в нескольких исследованиях токсичности у крыс (у взрослых и ювенильных животных), экспозиция NOAEL составила приблизительно 1,5 средней экспозиции у человека при применении препарата в терапевтической дозе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Исследования у ювенильных животных

Рисдиплам изучался на предмет токсичности при длительном введении у крыс и обезьян, включая исследования у ювенильных животных. Исследования у ювенильных животных не выявили какого–либо специфического влияния рисдиплама на развитие систем органов. Касательно токсичности, которая отмечалась после применения рисдиплама, со стороны различных систем органов с высокой скоростью обновления клеток (кожа, желудочно–кишечный тракт, костный мозг), исследования на животных не выявили каких–либо различный в чувствительности между ювенильными, подростковыми и взрослыми животными.

Клиническая эффективность

Эффективность рисдиплама для лечения пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и пациентов с поздней манифестацией СМА оценивалась в 2 опорных клинических исследованиях FIREFISH и SUNFISH и подтверждена дополнительными данными, полученными в исследовании JEWELFISH. Эффективность рисдиплама для лечения пациентов с пресимптоматической формой СМА оценивалась на основании результатов промежуточного анализа исследования RAINBOWFISH. В целом результаты исследований подтверждают эффективность рисдиплама у пациентов со СМА.

Манифестация СМА в младенческом возрасте

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

60% пациентов были женского пола, 57% – представители европеоидной расы и 29% – представители азиатской расы.

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

Первичной конечной точкой была доля пациентов с возможностью сидеть без поддержки в течение, как минимум, 5 секунд (шкала крупной моторики BSID-III, пункт 22) после 12 месяцев терапии в части 2 исследования; 29% пациентов достигли данной конечной точки (n = 12/41, 90% ДИ: 17,8%, 43,1%, p<0,0001).

Ключевые результаты по эффективности рисдиплама у пациентов в клиническом исследовании FIREFISH часть 1 и часть 2 представлены в таблице 6, а также и рисунках 1 и 2. После 24 месяцев терапии рисдипламом 40% (23/58) пациентов соответствовали критерию способности сидеть без поддержки в течение 30 секунд (BSID-III, пункт 26). Также пациенты продолжали достигать дополнительный ответ по категориям основных критериев двигательной функции HINE-2 на 24 месяце: 78% пациентов были способны переворачиваться (31% – переворачиваться на один бок, 7% – переворачиваться со спины на живот и 40% – с живота на спину), 28% пациентов были способны стоять (16% – без поддержки и 12% – с поддержкой).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Конечные точки по эффективности	**Месяц 12**	**Месяц 24**
	Доля пациентов N = 58[а] (90% ДИ)	
Основные критерии двигательной функции и развития		
BSID-III: способность сидеть без поддержки в течение, как минимум, 5 секунд	32,8% (22,6%, 44,3%)	60,3% (48,7%, 71,2%)
CHOP-INTEND: индекс 40 или выше	56,9% (45,3%, 68,0%)	74,21% (63,0%, 83,3%)
CHOP-INTEND: увеличение на ≥4 балла по сравнению с исходным уровнем	89,7% (80,6%, 95,4%)	87,9% (78,5%, 94,2%)
HINE-2: ответившие по основным критериям двигательной функции[б]	77,6% (66,7%, 86,2%)	82,8% (72,5%, 90,3%)
Кормление		
Способность принимать пищу через рот[в]	84,5% (74,5%, 91,7%)	82,8% (72,5%, 90,3%)
Использование ресурсов здравоохранения		
Отсутствие госпитализаций[г]	48,3% (36,9%, 59,8%)	34,5% (24,2%, 46,0%)
Выживаемость и выживаемость без событий	**N = 62[а]**	
Выживаемость без событий[д]	87,1% (78,1%, 92,6%)	83,8% (74,3%, 90,1%)
Живы	91,9% (83,9%, 96,1%)	90,3% (81,9%, 94,9%)

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

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

[в] Включает пациентов, которых кормили исключительно через рот (всего 41 пациент на 12 и 24 месяце) и пациентов, которых кормили как через рот, так и с помощью трубки для кормления (всего 8 пациентов на 12 месяце и 17 пациентов на 24 месяце).

[г] Госпитализации включают все госпитализации, которые длились, как минимум, 2 дня.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

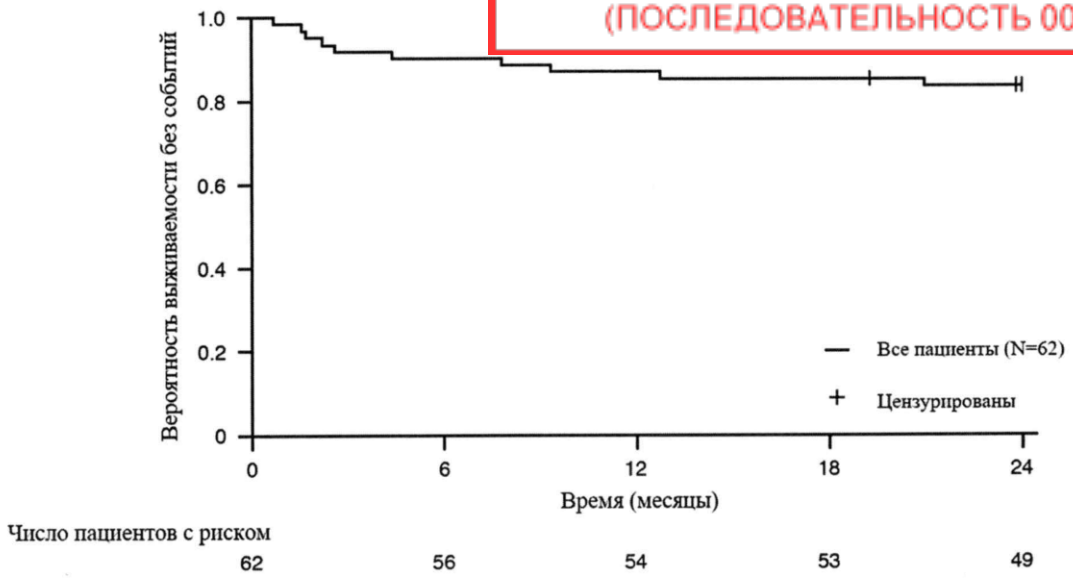


Рисунок 1. График Калана-Мейера выживаемости без событий (FIREFISH часть 1 и часть 2).
+ Цензурированы: два пациента в части 2 были цензурированы, поскольку они рано осуществили визит 24 месяца. 1 пациент был цензурирован после прекращения лечения и умер спустя 3,5 месяца.

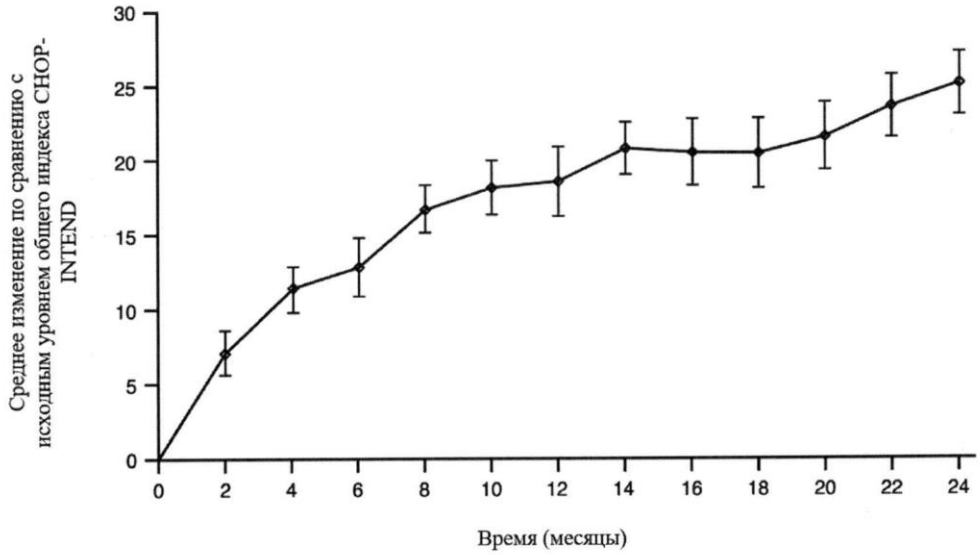


Рисунок 2. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем общего индекса CHOP-INTEND (FIREFISH часть 1 и часть 2).

Эти результаты указывают на клинически значимое отличие от естественного течения заболевания у нелеченых пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте. Нелеченые пациенты с манифестацией СМА в младенческом возрасте никогда не смогут сидеть без поддержки, и ожидается, что только 25% пациентов смогут выжить без постоянной вентиляции легких после достижения возраста в 14 месяцев.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Поздняя манифестация СМА

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

Первичной конечной точкой было изменение оценочного показателя двигательной функции – 32 (Motor Function Measure-32, MFM32) от исходного уровня на 12 месяце. Индекс MFM32 позволяет оценить обширный спектр двигательных функций у большого диапазона пациентов со СМА. Общий индекс MFM32 выражают в виде процента (0–100) от максимально возможного, причем более высокий показатель обозначает лучшую двигательную функцию. Индекс MFM32 измеряет двигательную функцию, в частности важные ежедневные двигательные способности. Небольшие изменения в двигательной функции могут привести к значительному приобретению или потере ежедневных двигательных способностей.

SUNFISH часть 2

SUNFISH часть 2 представляет собой рандомизированную, двойную слепую, плацебо-контролируемую часть исследования SUNFISH у 180 не амбулаторных пациентов со СМА 2 типа (71%) или 3 типа (29%). Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 в группу лечения рисдипламом в терапевтической дозе или в группу плацебо. Рандомизация была стратифицирована по возрастным группам (2–5 лет, 6–11 лет, 12–17 лет и 18–25 лет).

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

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

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

Первичный анализ изменения общего индекса MFM32 на 12 месяце по сравнению с исходным уровнем показал клинически и статистически значимое различие между пациентами,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

получавшими терапию рисдипламом, и пациентами, получавшими плацебо, в исследовании SUNFISH часть 2. Результаты первичного анализа и ключевых вторичных конечных точек представлены в таблице 7 и на рисунка 3 и 4.

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

Конечная точка	**Рисдиплам (N = 120)**	**Плацебо (N = 60)**
Первичная конечная точка		
Изменение общего индекса MFM32[1] на 12 месяце от исходного уровня Среднее значение, рассчитанное по методу НК (95% ДИ)	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Различие по сравнению с плацебо Расчетное значение (95% ДИ) Значение p[2]	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Вторичные конечные точки		
Доля пациентов с изменением общего индекса MFM32[1] на 12 месяце на ≥3 балла от исходного уровня (95% ДИ)	38,3% (28,9, 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
Отношение шансов для общего ответа (95% ДИ) Значение p[3,4] с коррекцией (без коррекции)	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Изменение общего индекса RULM[5] на 12 месяце от исходного уровня Среднее значение, рассчитанное по методу НК (95% ДИ)	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Различие по сравнение с плацебо Расчетное (95% ДИ) значение p[2,4] с коррекцией (без коррекции)	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

НК = наименьшие квадраты

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

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

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

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

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

При сравнении с группой плацебо пациенты, получавшие лечение рисдипламом, продемонстрировали значительное улучшение двигательных функции согласно оценки индекса MFM32 (среднее значение составило 1,55 баллов; p = 0,0156) после 12 месяцев

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лечения. Пациенты в возрасте 2–5 лет, получавшие терапию рисдипламом, продемонстрировали наибольшее улучшение индекса MFM32 по сравнению с контрольной группой плацебо (увеличение на ≥3 балла у 78,1% в сравнении с 52,9%). Пациенты ≥18 лет, получавшие терапию рисдипламом, достигли стабилизации заболевания (изменение от исходного уровня по общему индексу MFM32 составило ≥0 баллов: 57,1% в сравнении с 37,5%).

У пациентов со СМА 2 типа и 3 типа, получавших терапию рисдипламом, наблюдалось сопоставимое улучшение по сравнению с исходным уровнем согласно индексу MFM32 (1,54 баллов [95% ДИ: 0,06, 3,02]; 1,49 баллов [95% ДИ: -0,94, 3,93] соответственно) по сравнению с контрольной группой плацебо.

Исследование также достигло вторичного независимого исхода двигательной функции, RULM. Согласно RULM отмечались статистически и клинически значимые улучшения в двигательной функции после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. Пациенты в возрасте 2–5 лет, получавшие лечение рисдипламом, продемонстрировали наибольшее улучшение индекса RULM (3,41 баллов [95% ДИ: 1,55, 5,26]), улучшение также отмечалось у пациентов ≥18 лет (1,74 баллов [95% ДИ: -1,06, 4,53]).

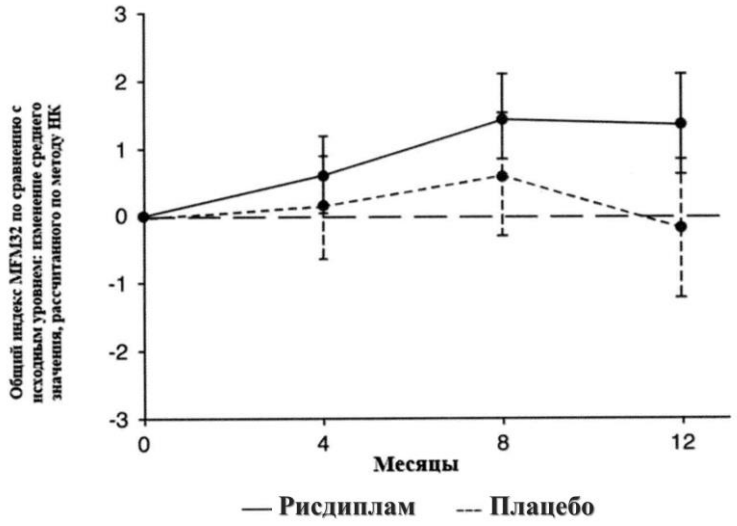


Рисунок 3. Изменение среднего значения общего индекса MFM32 в течение 12 месяцев от исходного уровня (исследование SUNFISH часть 2)[1].

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

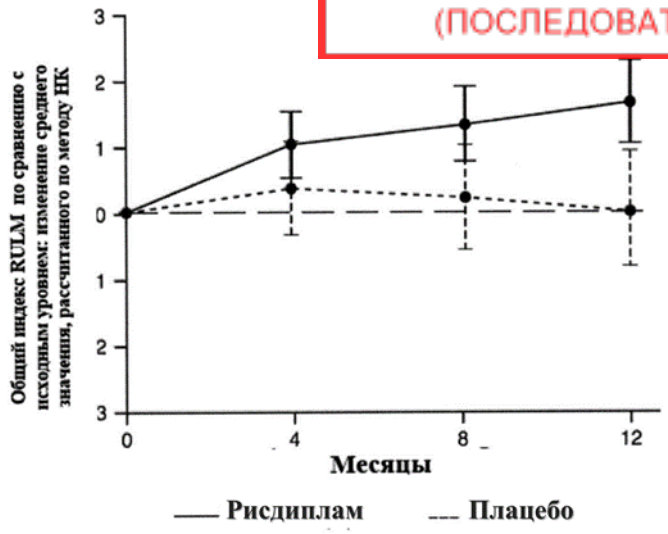


Рисунок 4. Изменение среднего значения общего индекса RULM в течение 12 месяцев от исходного уровня (исследование SUNFISH часть 2)[1].

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

По окончании 12 месяцев терапии 117 пациентов продолжили прием рисдиплама. Во время анализа на 24 месяце у таких пациентов в целом наблюдалось сохранение улучшения двигательных функций в период между 12 и 24 месяцем.

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

SUNFISH часть 1

Эффективность рисдиплама у пациентов с поздней манифестацией СМА также подтверждается результатами из части 1 (часть исследования SUNFISH по подбору дозы). В часть 1 был включен 51 пациент со СМА 2 типа и 3 типа (включая 7 амбулаторных пациентов) в возрасте 2–25 лет.

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

В поисковом анализе двигательную функцию, оцениваемую согласно индексу MFM32, в части 1 исследования SUNFISH сравнивали с группой естественного течения СМА (на основании ключевых прогностических факторов). Общее изменение индекса MFM по сравнению с исходным уровнем после 1 года и 2 лет было выше у пациентов, получавших рисдиплам, по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сравнению с группой естественного течения заболевания (после 1 года: различие на 2,7 баллов; p<0,0001; после 2 лет: различие на 4,0 балла; p<0,0001). В группе естественного течения заболевания отмечалось ухудшение двигательной функции, как и ожидалось для естественного прогрессирования СМА (после 1 года: среднее изменение -0,6; после 2 лет: среднее изменение -2,0).

Пресимптоматическая форма СМА

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

Оценку эффективности у пациентов с пресимптоматической формой СМА, которые получали лечение рисдипламом, проводили через 12 месяцев у 26 пациентов [популяция в соответствии с назначенным лечение (ITT)]. Медиана возраста этих пациентов на момент введения первой дозы составляла 25 дней (диапазон: от 16 до 41 дня), 62% были женского пола и 85% – были представителями европеоидной расы. У 8 пациентов, 13 пациентов и 5 пациентов было выявлено 2, 3 и ≥4 копии гена SMN2 соответственно. На исходном уровне средний индекс по шкале CHOP-INTEND составил 51,5 (диапазон: 35,0 – 62,0), средний индекс по шкале HINE-2 составил 2,5 (диапазон: 0 – 6,0), а средняя амплитуда составного потенциала действия мышцы (Compound Muscle Action Potential, CMAP) на локтевом нерве составила 3,6 мВ (диапазон: 0,5 – 6,7 мВ).

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

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

Основные конечные точки эффективности у пациентов, получавших рисдиплам, представлены в таблицах 8 и 9, а также на рисунке 5.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

а У пациентов с 2 копиями гена SMN2 на исходном уровне отмечали среднюю амплитуду CMAP 2,0 (диапазон: 0,5 – 3,8).
б Значение p на основании точного одностороннего биномиального критерия. Результаты сопоставляют с порогом в 5%.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 9. Резюме ключевых конечных точек по эффективности у пациентов с пресимптоматической формой заболевания на 12-й месяц

Конечные точки по эффективности	Популяция ITT (N = 26)
Двигательная функция	
Доля пациентов, достигших общей оценки 50 баллов или выше по шкале CHOP–INTEND (90% ДИ)	92%[а] (76,9%, 98,6%)
Доля пациентов, достигших общей оценки 60 баллов или выше по шкале CHOP–INTEND (90% ДИ)	80%[а] (62,5%, 91,8%)
Кормление	
Доля пациентов, способных принимать пищу через рот (90% ДИ)	96,2%[б] (83,0%, 99,8%)
Использование ресурсов здравоохранения	
Доля пациентов без случаев госпитализации[в] (90% ДИ)	92,3% (77,7%, 98,6%)
Выживаемость без событий[г] Доля пациентов с выживаемостью без событий (90% ДИ)	100,0% (100%, 100%)

[а] На основе N = 25.
[б] Один пациент не был оценен.
[в] Госпитализации включают все госпитализации, которые длились, как минимум, 2 дня и которые не были связаны с требованиями исследований.
[г] Явление относится к смерти или постоянной вентиляции легких; постоянная вентиляция легких (трахеостомия или ≥16 часов неинвазивной вентиляции легких в течение суток или интубация в течение >21 последовательного дня в отсутствии или после разрешения острого обратимого явления).

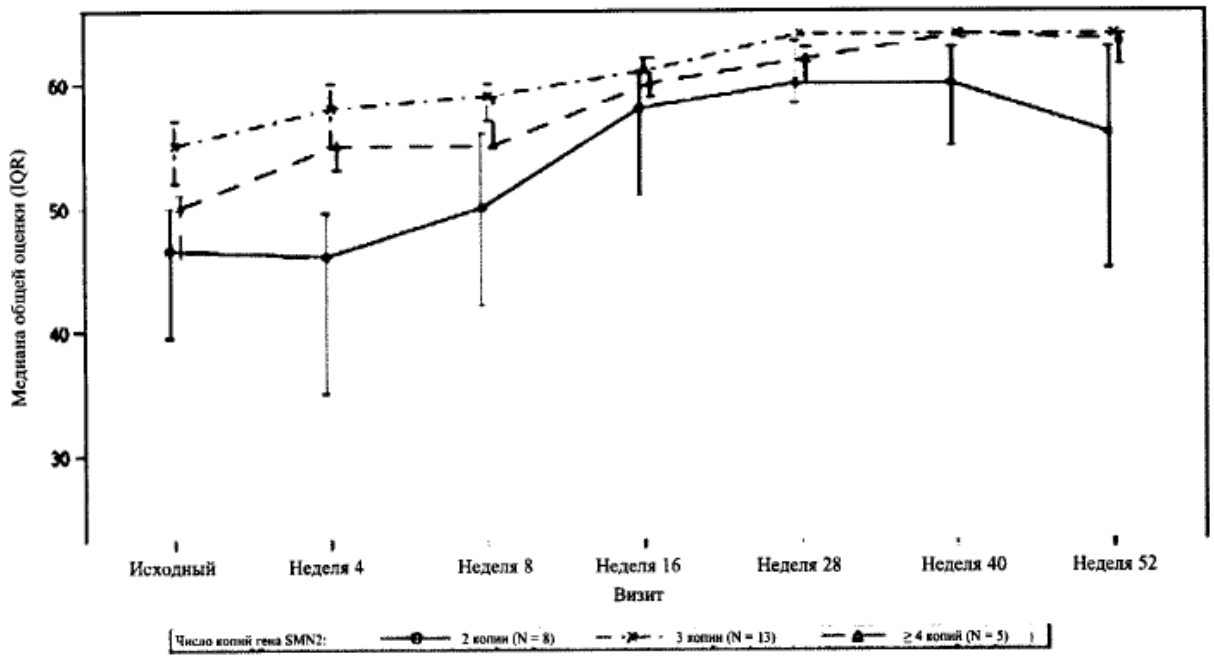


Рисунок 5. Медиана общего индекса по шкале CHOP-INTENDпо посещениям и числу копий гена SMN2 (популяции ITT)
Сокращения: IQR – межквартильный размах; SMN2 – ген выживаемости двигательных нейронов 2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

После 4 недель терапии рисдипламом у пациентов отмечалась медиана увеличения уровня белка SMN в крови ≥2 раза выше по сравнению с исходным уровнем. Увеличение уровня белка SMN в крови сохранялось на протяжении периода лечения, который составлял, как минимум, 2 года.

Поисковые точки эффективности оценивали по шкалам двигательной функции согласно возрасту, включая шкалы MFM32 и RULM для пациентов в возрасте 2–60 лет, шкалы BSID-III и HINE-2 для пациентов младше 2 лет и тест с 6-минутной ходьбой у амбулаторных пациентов в возрасте ≥6 лет. На момент первичного анализа, запланированного на 24-й месяц лечения, пациенты в возрасте 2–60 лет показали общую стабилизацию двигательной функции по шкалам MFM32 и RULM (n = 137 и n = 133 соответственно). Пациенты младше 2 лет (n = 6) сохраняли или приобретали двигательные показатели, такие как способность держать голову, переворачиваться или сидеть без поддержки. В тесте с 6-минутной ходьбой было показано среднее улучшение 30,88 метра (95% ДИ: -5,54, 67,29, n = 8). Все амбулаторные пациенты сохранили способность ходить. Данные по безопасности, полученные в исследовании JEWELFISH, соответствуют известному профилю безопасности рисдиплама у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу СМА.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5.2 Фармакокинетические свойства

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

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

При применении рисдиплама в терапевтической дозе 0,2 мг/кг один раз в сутки у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте (от 2 до 7 месяцев при наборе в исследование) расчетная экспозиция (средняя площадь под кривой «концентрация-время» $(AUC)_{0–24\ ч}$) составила 1930 нг·ч/мл. В исследовании RAINBOWFISH при применении рисдиплама в терапевтической дозе 0,15 мг/кг один раз в сутки у младенцев с пресимптоматической формой СМА в возрасте от 16 дней до ≤2 месяцев расчетная экспозиция после двух недель составила 2080 нг·ч/мл. В исследовании SUNFISH (часть 2) при применении рисдиплама в терапевтической дозе 0,25 мг/кг один раз в сутки у пациентов с массой тела <20 кг и 5 мг один раз в сутки у пациентов с массой тела ≥20 кг (пациенты с поздней манифестацией СМА от 2 до 25 лет при наборе в исследование), расчетная экспозиция составила 2070 нг·ч/мл. Наблюдаемая максимальная концентрация (средняя C_{max}) составила 194 нг/мл при применении в дозе 0,2 мг/кг в исследовании FIREFISH и 120 нг/мл в исследовании SUNFISH часть 2; расчетная максимальная концентрация при применении в дозе 0,15 мг/кг в исследовании RAINBOWFISH составила 111 нг/мл.

Абсорбция

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

Распределение

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Биотрансформация

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

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

Элиминация

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

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

Рисдиплам не является субстратом белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1) у человека.

Приблизительно 53% дозы (14% неизменного рисдиплама) выводилось с калом и 28% с мочой (8% неизменного рисдиплама). Исходный препарат был основным компонентом в плазме, что составило 83% от общих компонентов препарата, находящихся в кровотоке. Фармакологически неактивный метаболит M1 был определен как основной циркулирующий метаболит.

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

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

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Исследований по изучению фармакокинетики рисдиплама у пациентов с нарушением функции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

почек не проводилось. Рисдиплам в виде неизменного соединения выводится почками в малой степени (8%).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Этническая принадлежность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Изомальт

Ароматизатор клубничный (акация (E414), сахароза, крахмальная патока, идентичное натуральному вкусоароматическое вещество)

Винная кислота

Натрия бензоат

Макрогол 6000

Сукралоза

Аскорбиновая кислота

Динатрия эдетата дигидрат

6.2 Несовместимость

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

6.3 Срок годности (срок хранения)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь

2 года.

Приготовленный раствор

64 дня при хранении в холодильнике (при температуре 2 – 8 ºС).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При необходимости, пациент или лицо, осуществляющее уход за ним, могут хранить раствор при комнатной температуре (ниже 40 ºС) в течение не более 120 часов (5 дней) суммарно. Раствор необходимо вернуть в холодильник сразу же, когда отпадает необходимость хранить флакон при комнатной температуре. Общее время нахождения раствора вне холодильника (ниже 40 ºС) необходимо отслеживать.

Раствор необходимо утилизировать, если его хранили при комнатной температуре (ниже 40 ºС) суммарно более 120 часов (5 дней), или его хранили в течение любого периода времени при температуре выше 40 ºС.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

Приготовленный раствор

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

Раствор для приема внутрь необходимо хранить в оригинальном флаконе темного стекла для защиты от света, с плотно закрытой крышкой и в вертикальном положении.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 2 г порошка во флакон темного стекла с навинчивающейся полипропиленовой крышкой, оснащенной индукционным вкладышем, с защитой от детей и кольцом первого вскрытия.

Один флакон вместе с размещенным в отдельном прозрачном пакете адаптером, 2 пероральными шприцами из полипропилена вместимостью 6 мл (помещенными в прозрачный пакет), 2 пероральными шприцами вместимостью 12 мл (помещенными в прозрачный пакет) и листок-вкладыш помещают в картонную пачку.

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

Раствор для приема внутрь препарата Диплам должен быть приготовлен медицинским работников.

Приготовление раствора

Необходимо соблюдать меры предосторожности при обращении с препаратом Диплам, порошком для приготовления раствора для приема внутрь. Необходимо избегать вдыхания и прямого контакта с кожей и слизистыми оболочками как порошка, так и раствора для приема внутрь.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Необходимо использовать перчатки при приготовлении разведения порошка и в процессе уборки рабочей поверхности. Если контакт все же произошел, нужно тщательно промыть данный участок водой с мылом, а глаза – просто водой.

Инструкция по разведению

1. Аккуратно постучите по дну флакона для разрыхления порошка.
2. Снимите крышку. Не выбрасывайте крышку.
3. Аккуратно налейте 79 мл очищенной воды или воды для инъекций во флакон с препаратом Диплам для получения 0,75 мг/мл раствора для приема внутрь.
4. Удерживайте флакон с препаратом на столе одной рукой. Вставьте вдавливаемый адаптер для флакона в горлышко флакона, надавливая на адаптер вниз другой рукой. Убедитесь, что адаптер для флакона полностью вдавлен в горлышко флакона.
5. Наденьте крышку обратно на флакон и плотно закрутите. Убедитесь, что флакон полностью закрыт, и затем хорошо встряхните его в течение 15 секунд. Подождите 10 минут. Должен получиться прозрачный раствор. После этого следует хорошо встряхивать флакон в течение 15 секунд еще раз.

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

6. Запишите дату утилизации приготовленного раствора на этикетке флакона (дата утилизации равна 64 дням после разведения, где день разведения считается днем 0) и на картонной пачке.

Поместите флакон обратно в оригинальную картонную пачку вместе со шприцами (в пакетах), листком-вкладышем и руководством по использованию. Хранить картонную пачку в холодильнике (при температуре 2–8 ºС).

При необходимости раствор можно хранить при комнатной температуре (ниже 40 ºС) в течение не более 120 часов (5 дней) суммарно.

Необходимо утилизировать приготовленный раствор по прошествии 64 дней после приготовления раствора, если его хранили при комнатной температуре (ниже 40 ºС) суммарно более 120 часов (5 дней), или его хранили в течение любого периода времени при температуре выше 40 ºС.

Любое количество неиспользованного препарата или отходы должны утилизироваться в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Адрес: 140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Тел.: +7 (499) 503 01 92, +7 (980) 194 89 33

E-mail: info@jodas.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92, +7 980-194-89-33

E-mail: info@jodas.ru

Республика Беларусь

ЗАО «ДживаФарм»

Адрес: 220024, г. Минск, ул. Бабушкина, д. 13, к. 313.

Тел.: (+375 33) 917 49 05

E-mail: djivapharm@gmail.com

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia»

Адрес: 050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70.

Тел.: +7 (702) 822 50 01

E-mail: Primeasiallckz@gmail.com

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

Адрес: 720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131–133.

Тел.: +996 312 36 90 39

E-mail: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Трединг»

Адрес: г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52.

Тел.: +374 (95) 66 36 68

E-mail: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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