

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

Вапромин, 0,75 мг/мл, лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рисдиплам.

Каждый флакон содержит 30 мг рисдиплама.

Каждый 1 мл приготовленного раствора для приема внутрь содержит 0,75 мг рисдиплама.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь.

Аморфная масса от светло-желтого до желтого с сероватым или зеленоватым оттенком, или светло-зеленого с желтоватым оттенком цвета.

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

Препарат Вапромин показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у взрослых и детей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение СМА следует начать как можно раньше после постановки диагноза.

Лечение препаратом Вапромин должен инициировать врач, имеющий опыт ведения пациентов со СМА.

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза препарата Вапромин у пациентов со СМА определяется в зависимости от возраста и массы тела (см. таблицу 1).

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. У младенцев младше 16 дней доступны ограниченные пострегистрационные данные (см. раздел 5.2).

Задержка введения или пропуск дозы

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

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

Если прошло более 6 часов с момента запланированного приема, следует пропустить прием и принять препарат в суточной дозе 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 пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Вапромин для пациентов старше 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется. Применение рисдиплама у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести не изучалось и может привести к увеличению экспозиции рисдиплама (см. раздел 5.1 и 5.2).

Дети

Эффективность и безопасность рисдиплама у детей в возрасте от 0 до 16 дней не установлены в рамках клинических исследований. Применение рисдиплама у детей в возрасте 2 месяцев и младше подтверждается данными по фармакокинетике и безопасности, полученными у педиатрических пациентов в возрасте 16 дней и старше (см. раздел 4.8, 5.1 и 5.2).

Способ применения

Раствор препарата Вапромин предназначен только для приема внутрь.

Раствор для приема внутрь должен быть приготовлен медицинским работником перед его выдачей пациенту. Приготовленный (восстановленный) раствор представляет собой прозрачную от зеленовато-желтого до желтого цвета жидкость.

Препарат Вапромин принимают внутрь один раз в сутки приблизительно в одно и то же время каждый день. Не следует смешивать препарат Вапромин с пищей и напитками (например, молоком или молочной смесью).

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

Пациент должен принять препарат Вапромин незамедлительно после его набора в шприц. Если препарат не был принят в течение 15 минут, следует утилизировать раствор препарата из шприца и набрать новую дозу.

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

Выбор шприца для применения назначенной суточной дозы препарата Вапромин

Таблица 2. Выбор шприца для применения назначенной суточной дозы.

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

При расчете объема дозы следует принять во внимание деления на шприце. Необходимо округлить объем дозы до ближайшего деления, отмеченного на выбранном шприце для приема раствора внутрь. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рисдипламу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Эмбриофетальная токсичность

При изучении применения препарата рисдиплам 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 Вапромин пациентом-женщиной и в течение, как минимум, 4 месяцев после приема последней дозы препарата Вапромин пациентом-мужчиной (см. раздел 4.6).

Возможное влияние на фертильность у мужчин

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

Нарушение функции печени

Фармакокинетику, безопасность и переносимость рисдиплама в дозе 5 мг оценивали у субъектов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести в специальном клиническом исследовании. Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику рисдиплама. Таким образом, пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Применение рисдиплама у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалось (см. разделы 4.2 и 5.2).

Злоупотребление приемом препарата или лекарственная зависимость

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

Вспомогательные вещества

Изомальт

Препарат Вапромин содержит изомальт 2,97 мг в 1 мл раствора.

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

Бензоат натрия

Препарат Вапромин содержит 0,38 мг бензоата натрия в 1 мл раствора. Бензоат натрия может вызывать желтушное окрашивание кожи и склер глаз у новорожденных (в возрасте до 4 недель).

Натрий

Препарат Вапромин в максимальной суточной дозе содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Влияние других лекарственных средств на рисдиплам

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%). При одновременном применении ингибитора CYP3A и рисдиплама коррекции дозы последнего не требуется. Лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися посредством флаavin-монооксигеназы 1 и 3 (FMO 1 и 3), не ожидается.

Влияние рисдиплама на другие лекарственные средства

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

Рисдиплам является слабым ингибитором CYP3A. При применении рисдиплама у здоровых взрослых добровольцев 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. Результаты фармакокинетического моделирования, основанного на физиологии, показывают, что данный эффект будет иметь сходную выраженность у младенцев старше 2 месяцев и детей.

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

катионов ОСТ2, белка экстружии лекарственных препаратов и токсинов МАТЕ1 и МАТЕ2- К в условиях *in vitro*. При терапевтических концентрациях препарата взаимодействий с субстратами ОСТ2 не ожидается. Согласно данным, полученным в условиях *in vitro*, при применении рисдилама плазменные концентрации препаратов, которые выводятся посредством МАТЕ1 и МАТЕ2-К (например, метформин), могут повышаться. Клиническая значимость одновременного применения рисдилама с субстратами МАТЕ1/2-К неизвестна.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

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

Тестирование на беременность

Перед началом терапии препаратом Вапромин следует проверить статус беременности у женщин с детородным потенциалом. Беременных женщин следует четко проинформировать о потенциальном риске для плода.

Беременность

Если беременной женщине требуется лечение препаратом Вапромин, ее следует четко проинформировать о потенциальных рисках для плода. Данные клинических исследований рисдилама у беременных женщин отсутствуют. Была показана эмбриофетальная токсичность и тератогенность рисдилама у животных. На основании данных, полученных в исследованиях у животных, установлено, что рисдилам проходит через плацентарный барьер и может оказывать повреждающее действие на плод.

Безопасность применения рисдилама во время родов и родоразрешения не установлена. Препарат Вапромин не рекомендуется принимать во время беременности и женщинам детородного возраста, не использующим средства контрацепции.

Лактация

Неизвестно может ли препарат оказывать повреждающее действие на грудного ребенка. Решение о грудном вскармливании должно быть принято совместно с лечащим врачом.

Применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендуется.

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

Фертильность

Пациенты-мужчины

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

Перед началом лечения препаратом Вапромин 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 Вапромин, как минимум, на 4 месяца. Лечение может быть продолжено после зачатия.

Пациенты-женщины

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдавшимися в клинических исследованиях рисдилама, были лихорадка (54,8%), сыпь (29,0%) и диарея (19,4%).

У пациентов с поздней манифестацией СМА наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдавшимися в клинических исследованиях рисдилама, были лихорадка (21,7%), головная боль (20,0%), диарея (16,7%) и сыпь (16,7%).

Перечисленные выше нежелательные реакции возникали без четкой клинической или временной картины и, как правило, проходили, несмотря на продолжающееся лечение у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и у пациентов с поздней манифестацией СМА.

На основании первичного анализа данных клинического исследования RAINBOWFISH профиль безопасности рисдилама у пациентов с пресимптоматической формой СМА сопоставим с профилем безопасности у пациентов с симптоматической формой СМА (с манифестацией СМА в младенческом возрасте и с поздней манифестацией СМА).

В клиническое исследование RAINBOWFISH было включено 26 пациентов с пресимптоматической формой СМА в возрасте от 16 до 41 дней на момент получения первой дозы (диапазон веса 3,1-5,7 кг). Медиана длительности экспозиции составила 20,4 месяцев (диапазон: 10,6 – 41,9 месяцев). Ограниченные пострегистрационные данные доступны у младенцев в возрасте <16 дней.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для классификации частоты каждой нежелательной реакции используются следующие категории: 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 ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции, отмечавшиеся в рамках клинических исследований (см. таблицу 3), распределены в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и с поздней манифестацией СМА в рамках клинических исследований рисдилама

Класс систем органов	Манифестация СМА в младенческом возрасте (тип 1)	Поздняя манифестация СМА (тип 2 и 3)
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Инфекция мочевыводящих путей (включая цистит)	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Головная боль	Не применимо	Очень часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Диарея	Очень часто	Очень часто
Тошнота	Не применимо	Часто
Язвы в полости рта и афтозные язвы	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Сыпь*	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Артралгия	Не применимо	Часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
Лихорадка (включая гиперпирексию)	Очень часто	Очень часто

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

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

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

Пострегистрационный опыт применения

Нежелательные реакции сгруппированы в Таблице 4 в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Таблица 4. Нежелательные реакции при пострегистрационном применении

Системно-органный классификация	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Кожный васкулит*	Частота неизвестна

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск». 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 или nrp@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон: +375 17 242-00-29

Факс: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий
при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996 (312) 21-92-78

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://dlsmi.kg/ru/registration/>

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки рисдиплама в клинических исследованиях зарегистрировано не было.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M09AX10.

Механизм действия

Рисдиплам представляет собой модификатор сплайсинга предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена выживаемости двигательных нейронов 2 (SMN2), разработанный для лечения СМА, причиной которой являются мутации в хромосоме 5q, что приводит к недостаточности белка SMN. Недостаточность функционального белка SMN является патофизиологическим механизмом развития СМА всех типов. Рисдиплам корректирует сплайсинг SMN2, сдвигая баланс с исключения экзона 7 на включение экзона 7 в транскрипте м-РНК, приводя к образованию функционального и стабильного белка SMN. Таким образом, рисдиплам лечит СМА путем увеличения и сохранения уровней функционального белка SMN.

Фармакодинамические эффекты

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

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

Электрофизиологические параметры сердца

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

Клиническая эффективность и безопасность

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 по результатам исследования RAINBOWFISH. В целом результаты исследований подтверждают эффективность рисдиплама у пациентов со СМА.

Манифестация СМА в младенческом возрасте

BP39056 (FIREFISH) представляет собой открытое исследование по изучению эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики рисдиплама у пациентов с симптоматической СМА 1 типа (у всех пациентов было генетически подтверждено заболевание с двумя копиями гена SMN2). Исследование состоит из двух частей. Часть 1 исследования FIREFISH разработана как часть исследования по подбору дозы. 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.

Первичной конечной точкой была доля пациентов с возможностью сидеть без поддержки в течение, как минимум, 5 секунд согласно измерениям по пункту 22 шкалы Бейли развития крупной моторики у грудных детей и детей младшего возраста – 3-е издание (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, BSID-III) после 12 месяцев терапии.

Исследование FIREFISH, часть 2

В часть 2 исследования FIREFISH был включен 41 пациент со СМА 1 типа. Медиана возраста возникновения клинических признаков и симптомов СМА 1 типа, составила 1,5 месяца (диапазон: от 1,0 до 3,0 месяцев), 54% пациентов были женского пола, 54% пациентов были представителями европеоидной расы и 34% – представителями азиатской расы. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 5,3 месяца (диапазон: от 2,2 до 6,9 месяца), медиана времени между возникновением симптомов и приемом первой дозы составила 3,4 месяца (диапазон: от 1,0 до 6,0 месяцев). На исходном уровне средний индекс по результатам теста детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорожденных (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND) составил 22,0 балла (диапазон: 8,0–37,0 баллов) 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 (диапазон: 0,0–5,0).

Первичной конечной точкой была доля пациентов, способных сидеть без поддержки в течение, как минимум, 5 секунд после 12 месяцев терапии (шкала крупной моторики BSID-III, пункт 22). Ключевые результаты по эффективности рисдиплама у пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5. Резюме ключевых результатов по эффективности на 12 и 24 месяца (FIREFISH, часть 2).

Конечные точки по эффективности	Месяц 12	Месяц 24
	Доля пациентов N=41 (90% ДИ)	
Основные критерии двигательной функции и развития		
BSID-III: способность сидеть без поддержки в течение, как минимум, 5 секунд	29,3% (17,8%; 43,1 %) p <0,0001 ^a	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: индекс 40 или выше	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: увеличение на ≥4 балла по сравнению с исходным уровнем	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)

HINE-2: ответившие по основным критериям двигательной функции ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: способность сидеть без поддержки ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
<i>Выживаемость и выживаемость без событий</i>		
Выживаемость без событий ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
Живы	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)
<i>Кормление</i>		
Способность принимать пищу через рот ^e	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

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

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

^c Способность сидеть без поддержки включает пациентов, которые достигли способности «стабильно сидеть» (24%, 10/41) и «поворачиваться (вращаться)» (29%, 12/41) по оценке по шкале HINE-2 на 24 месяце.

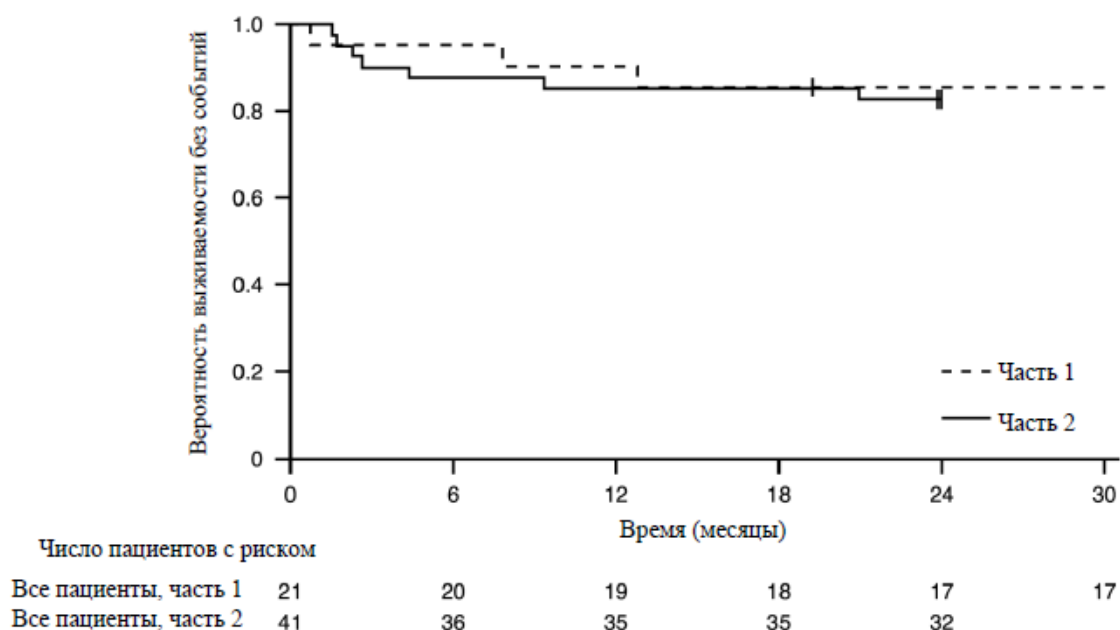
^d Событием считается достижение конечной точки постоянной вентиляции легких (трахеостомия или ≥ 16 часов неинвазивной вентиляции легких в течение суток или интубация в течение >21 дня подряд в отсутствие или после разрешения острого обратимого события). Три пациента умерли в течение первых трех месяцев после включения в исследование, и 4 пациента достигли конечной точки по постоянной вентиляции легких до 24 месяцев. Эти 4 пациента достигли увеличения, как минимум, на 4 балла по индексу CHOP-INTEND по сравнению с исходным уровнем.

^e Включает пациентов, которых кормили исключительно через рот (всего 29 пациентов) и пациентов, которых кормили как через рот, так и с помощью трубки для кормления (всего 6 пациентов) на 24 месяце.

На 24 месяце 44% пациентов соответствовали критерию способности сидеть без поддержки в течение 30 секунд (BSID-III, пункт 26). Также пациенты продолжали достигать дополнительного ответа по категориям основных критериев двигательной функции HINE-2: 80,5% пациентов были способны переворачиваться, и 27% пациентов были способны стоять (12% – без поддержки и 15% – с поддержкой).

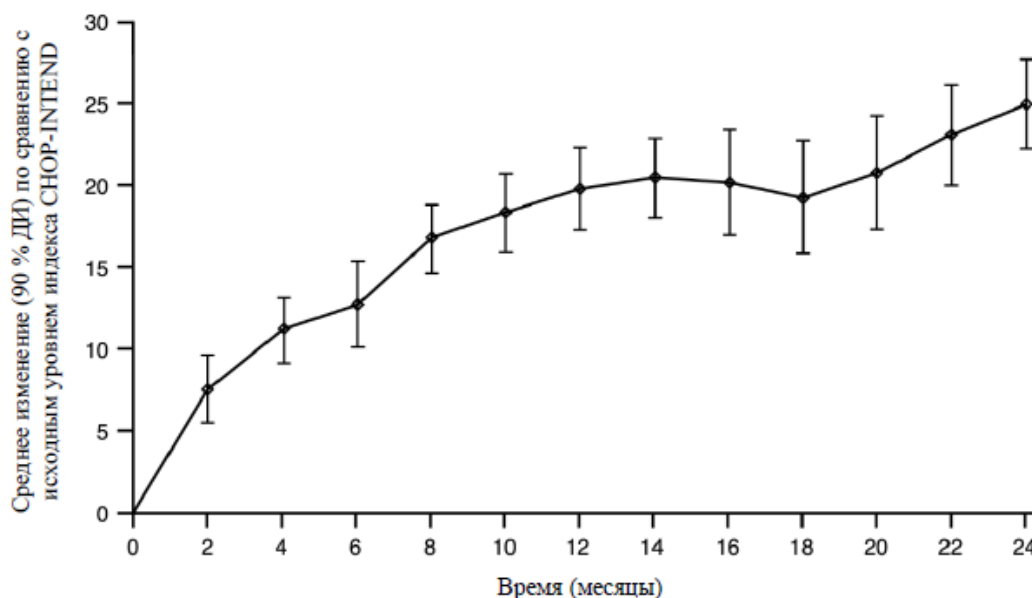
Нелеченные пациенты с манифестацией СМА в младенческом возрасте никогда не смогут сидеть без поддержки, и ожидается, что только 25% пациентов смогут выжить без постоянной вентиляции легких после достижения возраста в 14 месяцев.

Рисунок 1. График Каплана-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. Один пациент в части 1 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 2).



FIREFISH, часть 1

Эффективность ридиплама у пациентов со СМА 1 типа также подтверждается результатами из части 1 исследования FIREFISH. У 21 пациента из части 1 характеристики на исходном уровне соответствовали таковым у пациентов с клинически выраженной СМА 1 типа. Медиана возраста на момент включения в исследование составляла 6,7 месяца (диапазон: от 3,3 до 6,9 месяца), медиана времени между возникновением симптомов и приемом первой дозы препарата составляла 4,0 месяца (диапазон: от 2,0 до 5,8 месяца).

Всего 17 пациентов получили терапевтическую дозу рисдиплама (дозу, выбранную для части 2). Через 12 месяцев терапии 41% (7/17) пациентов смогли сидеть без поддержки, как минимум, в течение 5 секунд (BSID-III, пункт 22). Через 24 месяца лечения еще 3 пациента, получавшие терапевтическую дозу, смогли сидеть без поддержки, как минимум, в течение 5 секунд, в результате чего этот основной критерий двигательной функции выполнили в общей сложности 10 пациентов (59%).

Через 12 месяцев терапии 90% (19/21) пациентов были живы, у них не возникали события (без постоянной вентиляции легких), и они дожили до возраста 15 месяцев или старше. После, как минимум, 33 месяцев лечения 81% (17/21) пациентов был жив, у этих пациентов не возникали события, и они дожили до возраста 37 месяцев или старше (медиана: 41 месяц; диапазон: от 37 до 53 месяцев), см. рисунок 1. Три пациента умерли во время терапии, и еще один пациент умер через 3,5 месяца после прекращения лечения.

Поздняя манифестация СМА

BP39055 (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 обозначают лучшую двигательную функцию. Индекс MFM32 измеряет двигательную функцию, в частности важные ежедневные двигательные способности. Небольшие изменения в двигательной функции могут привести к значительному приобретению или потере ежедневных двигательных способностей.

SUNFISH, часть 2

SUNFISH часть 2 представляет собой рандомизированную, двойную слепую, плацебоконтролируемую часть исследования SUNFISH у 180 не амбулаторных пациентов со СМА 2 типа (71%) или 3 типа (29%). Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 в группу лечения рисдипламом в терапевтической дозе (см. раздел 4.2) или в группу плацебо. Рандомизация была стратифицирована по возрастным группам (2–5 лет, 6–11 лет, 12–17 лет и 18–25 лет).

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

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

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

Первичный анализ изменения общего индекса MFM32 на 12 месяце по сравнению с

исходным уровнем показал клинически и статистически значимое различие между пациентами, получавшими терапию рисдипламом, и пациентами, получавшими плацебо, в исследовании SUNFISH часть 2. Результаты первичного анализа и ключевых вторичных конечных точек представлены в таблице 6 и рисунках 3 и 4.

Таблица 6. 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 сравнению с плацебо Расчетное (95% ДИ) значение p ^{2,4} с коррекцией (без коррекции)	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

НК = наименьшие квадраты

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

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

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

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

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

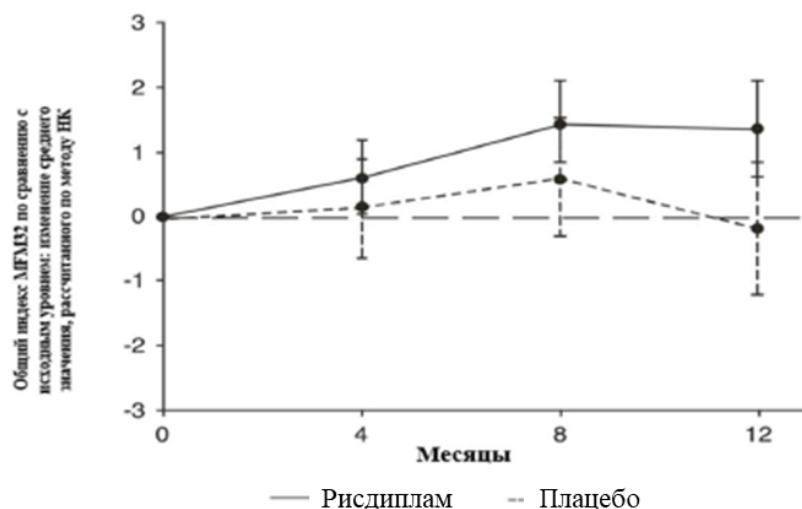
При сравнении с группой плацебо пациенты, получавшие лечение рисдипламом, продемонстрировали значительное улучшение двигательной функции согласно оценке индекса MFM32 (среднее различие составило 1,55 баллов; $p=0,0156$) после 12 месяцев лечения. Пациенты в возрасте 2–5 лет, получавшие терапию рисдипламом, продемонстрировали наибольшее улучшение индекса MFM32 по сравнению с контрольной группой плацебо (увеличение на ≥ 3 балла у 78,1% в сравнении с 52,9%). Пациенты ≥ 18 лет, получавшие терапию рисдипламом, достигли стабилизации заболевания (изменение от исходного уровня по общему индексу 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 балла [95% ДИ: 0,06; 3,02]; 1,49 баллов [95% ДИ: -0,94; 3,93] соответственно) по сравнению с контрольной группой плацебо.

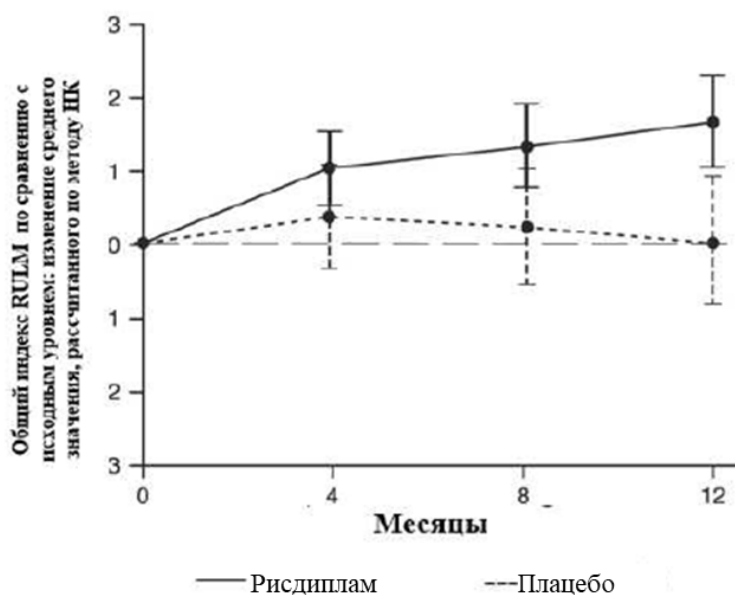
Исследование также достигло вторичного независимого исхода двигательной функции, RULM. Согласно RULM отмечались статистически и клинически значимые улучшения в двигательной функции после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. Пациенты в возрасте 2–5 лет, получавшие лечение ридипламом, продемонстрировали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

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



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

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



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

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

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

SUNFISH, часть 1

Эффективность рисдиплама у пациентов с поздней манифестацией СМА также подтверждается результатами из части 1 (часть исследования SUNFISH по подбору дозы). В часть 1 был включен 51 пациент со СМА 2 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 сравнению с группой естественного течения заболевания (после 1 года: различие на 2,7 баллов; $p < 0,0001$; после 2 лет: различие на 4,0 балла; $p < 0,0001$). В группе естественного течения заболевания отмечалось ухудшение двигательной функции, как и ожидалось для естественного прогрессирования СМА (после 1 года: среднее изменение - 0,6; после 2 лет: среднее изменение -2,0).

Пресимптоматическая форма СМА

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

Оценку эффективности у пациентов с пресимптоматической формой СМА, которые получали лечение рисдипламом, проводили через 12 месяцев у 26 пациентов [популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT)]. Медиана возраста этих пациентов на момент введения первой дозы составляла 25 дней (диапазон: от 16 до 41 дня), 62% были женского пола и 85% - были представителями европеоидной расы. У 8 пациентов, 13 пациентов и 5 пациентов было выявлено 2, 3 и ≥ 4 копии гена SMN2 соответственно. На исходном уровне средний индекс по шкале CHOP-INTEND составил 51,5 (диапазон: 35,0–62,0), средний индекс по шкале HINE-2 составил 2,5 (диапазон: 0 - 6,0), а средняя амплитуда составного потенциала действия мышцы (Compound Muscle Action Potential, CMAP) на локтевом нерве составляла 3,6 мВ (диапазон: 0,5 - 6,7 мВ). Популяция для первичной оценки эффективности ($N = 5$) включала пациентов с 2 копиями гена SMN2 и исходной амплитудой CMAP $\geq 1,5$ мВ. Средний индекс у этих пациентов по шкале CHOP-INTEND составил 48,0 (диапазон: 36,0–52,0), средний индекс по шкале HINE-2 составил 2,0 (диапазон: 1,0 - 3,0), а средняя амплитуда CMAP - 2,6 мВ (диапазон: 1,6 - 3,8 мВ) на исходном уровне.

Первичной конечной точкой была доля пациентов в популяции для первичной оценки эффективности, способных сидеть без поддержки в течение как минимум 5 секунд (шкала оценки крупной моторики BSID-III, пункт 22) на 12 месяце лечения; статистически

значимая и клинически значимая доля пациентов достигла этого этапа исследования по сравнению с предварительно установленным критерием эффективности 5%.

Основные конечные точки эффективности у пациентов, получавших рисдиплам, представлены в таблицах 7 и 8, а также на рисунке 5.

Таблица 7. Способность сидеть согласно оценке по пункту 22 шкалы BSID-III у пациентов с пресимптоматической формой заболевания на 12 месяце

Конечная точка оценки эффективности	Популяция		
	Первичная оценка эффективности (N = 5)	Пациенты с 2 копиями гена SMN2 ^a (N = 8)	ИТТ (N = 26)
Доля пациентов, способных сидеть без поддержки в течение, как минимум, 5 секунд (BSID-III, пункт 22); (90% ДИ)	80% (34,3%; 99,0%) p < 0.0001 ^b	87.5% (52,9%; 99,4%)	96.2% (83,0%; 99,8%)

^a У пациентов с 2 копиями гена SMN2 на исходном уровне отмечали среднюю амплитуду СМАР 2.0 (диапазон 0.5 - 3.8).

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

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

Пациенты из популяции ИТТ также достигли этапов двигательного развития, согласно индексу по шкале HINE-2 на 12 месяце (N = 25). В этой популяции 96.0% пациентов могли сидеть [1 пациент (1/8 пациентов с 2 копиями гена SMN2) мог стабильно сидеть, и 23 пациента (6/8, 13/13, 4/4 пациентов с 2, 3 и ≥4 копиями гена SMN2 соответственно) могли переворачиваться/крутиться]. Кроме того, 84% пациентов могли стоять; 32% (N = 8) пациентов могли стоять с поддержкой (3/8, 3/13 и 2/4 пациентов с 2, 3 и ≥4 копиями гена SMN2 соответственно) и 52% (N = 13) пациентов могли стоять без поддержки (1/8, 10/13 и 2/4 пациентов с 2, 3 и ≥4 копиями гена SMN2 соответственно). Более того, 72% пациентов могли подпрыгивать, ходить с поддержкой или ходить; 8% (N = 2) пациентов могли подпрыгивать (2/8 пациентов с 2 копиями гена SMN2), 16% (N = 4) могли ходить с поддержкой (3/13 и 1/4 пациентов с 3 и ≥4 копиями гена SMN2 соответственно) и 48% (N = 12) могли ходить самостоятельно (1/8, 9/13 и 2/4 пациентов с 2, 3 и ≥4 копиями гена SMN2 соответственно). Семь пациентов не проходили тест с ходьбой на 12 месяце.

Таблица 8. Резюме ключевых конечных точек оценки эффективности у пациентов с пресимптоматической формой заболевания на 12 месяце

Конечные точки по эффективности	Популяция ИТТ (N = 26)
Двигательная функция	
Доля пациентов, достигших общей оценки 50 баллов или выше по шкале CHOP-INTEND (90% ДИ)	92% ^a (76,9; 98,6%)
Доля пациентов, достигших общей оценки 60 баллов или выше по шкале CHOP-INTEND (90% ДИ)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
Кормление	
Доля пациентов, способных принимать пищу через рот (90% ДИ)	96,2% ^b (83,0%; 99,8%)

Использование ресурсов здравоохранения	
Доля пациентов без случаев госпитализации ^c (90% ДИ)	92.3% (77,7%; 98,6%)
Выживаемость без событий ^d Доля пациентов с выживаемостью без событий (90% ДИ)	100% (100%; 100%)

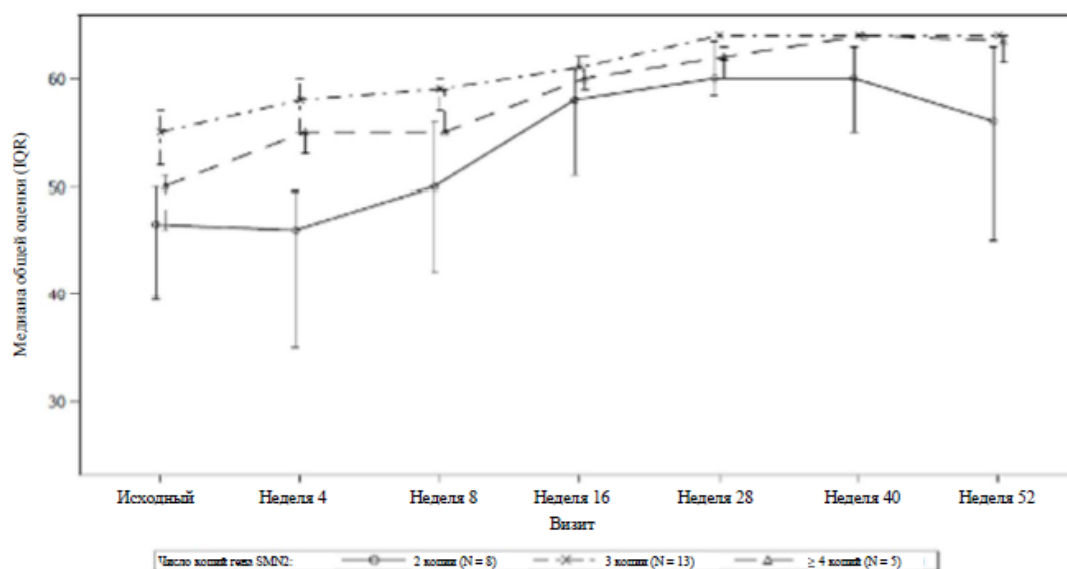
^a На основе N = 25.

^b Один пациент не был оценен.

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

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

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



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

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

BP39054 (JEWELFISH) представляет собой однокрупное, открытое исследование по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики ридиплама 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 ридиплама составила 14 лет (1–60 лет). На исходном уровне у 83% из 168 пациентов в возрасте 2–60 лет выявлен сколиоз (у 39% - тяжелый сколиоз), и у 63% пациентов показатель по расширенной шкале оценки двигательной функции Хаммерсмита (HFMSE)

составлял <10 пунктов. В исследовании также принимали участие 16 амбулаторных пациентов (2–46 лет).

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

После приема рисдиплама в виде раствора внутрь фармакокинетика рисдиплама была приблизительно линейной в дозах от 0,6 до 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} 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 2020 нг*ч/мл. В исследовании SUNFISH (часть 2) при применении рисдиплама в терапевтической дозе 0,25 мг/кг один раз в сутки у пациентов с массой тела <20 кг и 5 мг один раз в сутки у пациентов с массой тела ≥ 20 кг (пациенты с поздней манифестацией СМА от 2 до 25 лет при наборе в исследование), расчетная экспозиция составила 2070 нг*ч/мл. Наблюдаемая максимальная концентрация (средняя C_{max}) составила 194 нг/мл при применении в дозе 0,2 мг/кг в исследовании FIREFISH и 120 нг/мл в исследовании SUNFISH часть 2; расчетная максимальная концентрация при применении в дозе 0,15 мг/кг в исследовании RAINBOWFISH составила 111 нг/мл.

Абсорбция

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

Распределение

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

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

Биотрансформация

Рисдиплам в основном метаболизируется флаavin-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%) (см. раздел 4.5).

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.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

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

Этническая принадлежность

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

Дети

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

Ограниченные данные по фармакокинетике доступны у пациентов в возрасте до 20 дней, в клинических исследованиях только один 16-дневный новорожденный получал рисдиплам в более низкой дозе (0,04 мг/мг).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

маннитол (E421)

изомальт (E953)

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

винная кислота

натрия бензоат (E211)

макрогол/ полиэтиленгликоль 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)

Лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь

2 года.

Приготовленный раствор для приема внутрь

Приготовленный раствор хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C в течение не более 64 суток после разведения. Не замораживать. Допускается хранить приготовленный раствор при комнатной температуре (но не выше 40 °C) в течение не более 5 суток после разведения (суммарно) в защищенном от света месте. Приготовленный раствор хранить в оригинальном флаконе из темного стекла в вертикальном положении.

Плотно закрывайте защелкивающуюся крышку аспирационной канюли для флакона.

Медицинский работник укажет дату утилизации приготовленного раствора для приема внутрь на этикетке флакона и на оригинальной упаковке после фразы «Дата утилизации». Не используйте раствор после наступления даты, указанной после фразы «Дата утилизации».

Препарат Вапромин следует принять/ввести через гастростомическую или назогастральную трубку сразу же после набора препарата в предназначенный для этого шприц. Не храните раствор препарата Вапромин в шприце.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения приготовленного раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 г лиофилизата во флаконы из темного стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

2 флакона с препаратом (помещенные в ложемент) вместе с 2 аспирационными канюлями, 1 адаптером, 2 шприцами вместимостью 6 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования), 2 шприцами вместимостью 12 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования) и листком-вкладышем в пачке из картона.

С целью контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют этикетками самоклеящимися,

или

2 флакона с препаратом (помещенные в ложемент) вместе с 2 аспирационными канюлями, 1 адаптером, 2 шприцами вместимостью 1 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования), 2 шприцами вместимостью 6 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования), 1 шприцем вместимостью 12 мл (помещенным в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования) и листком-вкладышем в пачке из картона.

С целью контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют этикетками самоклеящимися.

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

Приготовление раствора препарата Вапромин из лиофилизата осуществляется медицинским работником перед выдачей его пациенту.

После разведения из каждого флакона можно извлечь минимум 38 мл раствора для приема внутрь, что соответствует 28,5 мг действующего вещества. Это следует учитывать при расчете числа флаконов, необходимых пациенту.

Важная информация по препарату Вапромин

- Не удаляйте с флакона резиновую пробку и алюминиевый колпачок, во избежание

вдыхания препарата Вапромин.

- Избегайте контакта препарата с Вашей кожей. Если это произошло, промойте данную область водой с мылом. При приготовлении раствора используйте перчатки.
- Не используйте лиофилизат, если его срок годности истек. Дата истечения срока годности (Годен до) лиофилизата указана на этикетке флакона и пачке картонной.
- Не выдавайте приготовленный раствор пациенту, если дата утилизации раствора наступит позже, чем дата истечения срока годности исходного лиофилизата.
- Не используйте препарат, если какие-либо элементы упаковки повреждены или отсутствуют.
- Для разведения препарата используйте воду очищенную или воду для инъекций.
- Не передавайте другие шприцы пациенту, помимо предоставляемых в картонной пачке.

Руководство по разведению препарата Вапромин для медицинских работников.

1. Достаньте из пачки картонной первый флакон. Поставьте флакон с препаратом на чистую ровную поверхность.
2. Снимите защитный колпачок (защитную пластиковую накладку) с флакона с препаратом.
3. Достаньте из пачки картонной аспирационную канюлю, аккуратно извлеките ее из блистерной упаковки и снимите защитный колпачок с наконечника канюли.
4. Проколите пробку первого флакона с помощью наконечника аспирационной канюли.
5. Заранее подготовьте шприц (не входит в комплект) для разведения препарата, обеспечивающий необходимую точность дозирования, наберите в шприц воды очищенной или воды для инъекций. Контролируйте, чтобы в воде, набранной в шприц, отсутствовали большие пузырьки воздуха.
6. Откройте защелкивающуюся крышку аспирационной канюли.
7. Держа флакон вертикально, надежно присоедините коннектор шприца к коннектору аспирационной канюли. Плавнo нажимайте на поршень шприца до упора, чтобы переместить воду во флакон с препаратом. Набирая воду в шприц, повторите этот шаг необходимое количество раз так, чтобы во флаконе оказалось 39,5 мл воды.

Примечание: допускается для введения во флакон воды очищенной или воды для инъекций использовать вместе с шприцем иглу (не поставляются в комплекте). В случае применения иглы аспирационная канюля не используется. Проколите пробку флакона с препаратом и медленно введите необходимое количество воды очищенной или воды для инъекций по стенкам флакона, смывая с них частицы лиофилизата. После завершения приготовления раствора для приема внутрь утилизируйте пустой шприц с иглой и надетым на нее защитным колпачком.

Приготовленный раствор представляет собой прозрачную, от зеленовато-желтого до желтого цвета жидкость.

8. Извлеките шприц из коннектора аспирационной канюли, закройте защелкивающуюся крышку аспирационной канюли, извлеките ее из флакона и наденьте защитный колпачок. Аккуратно встряхните флакон в течение нескольких секунд. После встряхивания флакона обязательно проследите, чтобы на стенках флакона не оставалось нерастворенных частиц лиофилизата. Подождите 10 минут. В итоге у Вас должен получиться прозрачный раствор от зеленовато-желтого до желтого цвета. Если этого не произошло, следует аккуратно встряхнуть флакон в течение нескольких секунд еще раз.
9. Промойте наконечник аспирационной канюли чистой водой. После того как аспирационная канюля высохнет, поместите шприц и аспирационную канюлю в

оригинальную упаковку препарата (пачку картонную) и храните их вместе с препаратом для дальнейшего использования пациентом.

10. Рассчитайте дату утилизации приготовленного раствора для приема внутрь, **равную 64 суткам** после разведения. Запишите номер флакона «1» и дату утилизации приготовленного раствора на этикетке флакона в специально предназначенных для этого местах и на картонной пачке.

Примечание: день разведения считается днем 0. Например, если разведение произведено 1 апреля, датой утилизации будет 4 июня.

11. Повторите все шаги для разведения лиофилизата во втором флаконе. На втором флаконе запишите номер «2» и дату утилизации приготовленного раствора на этикетке флакона в специально предназначенных для этого местах и на картонной пачке. После завершения приготовления раствора для приема внутрь утилизируйте пустой шприц.
12. Поместите оба флакона №1 и №2 обратно в оригинальную упаковку (пачку картонную) вместе со шприцами (в непрозрачных пакетах), аспирационными канюлями, адаптером и листком-вкладышем. Хранить приготовленный раствор как описано в п. 6.3.
13. Приготовленный раствор для приема внутрь в оригинальной упаковке (пачке картонной) вместе со шприцами (в непрозрачных пакетах), аспирационными канюлями, адаптером и листком-вкладышем передайте пациенту, проинформировав его об условиях хранения приготовленного раствора для приема внутрь.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

в Российской Федерации

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

Адрес электронной почты: generium@generium.ru

в Республике Беларусь

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. 8-820-007-33338

Адрес электронной почты: generium@generium.ru

в Республике Казахстан

Республика Казахстан

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Тел./факс: +7 (7212) 437002

Тел. +7 (7212) 908042

Адрес электронной почты: kphk@kphk.kz

в Кыргызской Республике

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

Тел. +80033322274

Адрес электронной почты: generium@generium.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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