

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рисдиплам.

Каждый флакон с 2 г порошка содержит 60 мг рисдиплама.

Каждый мл приготовленного (восстановленного) раствора содержит 0,75 мг рисдиплама.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: изомальт, натрия бензоат, натрий (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 скомковавшийся порошок от светло-желтого до желтого с сероватым или зеленоватым оттенком или светло-зеленого с желтоватым оттенком цвета. Допускаются более светлые и более темные, и белого или почти белого цвета вкрапления.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Рисдикад показан к применению у взрослых и детей для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Рисдикад должен применяться только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения СМА.

Лечение СМА следует начать как можно раньше после постановки диагноза.

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза препарата Рисдикад 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 в возрасте до 16 дней доступны ограниченные пострегистрационные данные (см. раздел 5.2).

Пропуск дозы

Если прием плановой дозы препарата Рисдикад 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 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

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы на основании ограниченных данных у пожилых пациентов от 65 лет и старше не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность рисдилама 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 печеночной недостаточностью

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

Дети

Безопасность и эффективность рисдилама у пациентов в возрасте от 0 до 16 дней не установлены в рамках клинических исследований. Применение рисдилама у пациентов со СМА в возрасте 2 месяцев и младше основано на данных фармакокинетики и безопасности, полученных при применении рисдилама у пациентов в возрасте от 16 дней и старше (см. разделы 4.8, 5.1 и 5.2). Данные о фармакокинетике рисдилама у пациентов в возрасте до 16 дней отсутствуют.

Способ применения

Перорально.

Препарат Рисдикад должен быть приготовлен (восстановлен) медицинским работником перед его выдачей пациенту.

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

Препарат Рисдикад принимают внутрь один раз в сутки приблизительно в одно и то же время каждый день, независимо от приема пищи, с помощью предоставляемого многодозового перорального шприца.

Препарат Рисдикад не следует смешивать с молоком или молочной смесью.

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

Если препарат Рисдикад пролился или попал на кожу, следует промыть это место водой с мылом.

Пациенту необходимо выпить воду после приема препарата Рисдикад 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 Рисдикад необходимо промыть трубку водой.

Таблица 2. Выбор перорального 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 пероральном шприце.

Инструкцию по применению препарата Рисдикад см. в листке-вкладыше.

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность 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 у животных наблюдалась эмбриофетальная токсичность (см. раздел 5.3). Пациенты репродуктивного потенциала должны быть проинформированы о рисках и использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 1 месяца после приема последней дозы рисдиплама пациентом-женщиной и в течение, как минимум, 4 месяцев после приема последней дозы рисдиплама пациентом-мужчиной (см. раздел 4.6 и 5.3).

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 нарушением функции печени тяжелой степени тяжести 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

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы.

Бензоат натрия

Данный лекарственный препарат содержит 0,38 мг бензоата натрия в каждом мл раствора. Бензоат натрия может усиливать желтуху (пожелтение кожи и глаз) у новорожденных (в возрасте до 4 недель).

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 6,6 мл раствора (5 мг рисдиплама), то есть, по сути, "не содержит натрия".

4.5. Взаимодействие 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 P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7. Рисдиплам не является субстратом белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1) у человека.

Влияние других лекарственных препаратов 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 площади под кривой «концентрации-время» (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 препараты

Рисдиплам является слабым ингибитором CYP3A. При введении рисдиплама здоровым 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.

Исследования *in vitro* показали, что ридиплам и его основной метаболит М1 не являются значимыми ингибиторами MDR1, транспортного полипептида органических анионов OATP1B1 и OATP1B3 и переносчика органических анионов OAT1 и OAT3 у человека. Ридиплам и его метаболит, однако, являются ингибиторами переносчика органических катионов OCT2, белка экстружии 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 ридиплама плазменные концентрации препаратов, которые выводятся посредством MATE1 и MATE2-K, например, метформина, могут повышаться. Клиническая значимость одновременного применения с субстратами MATE1/2-K неизвестна. При невозможности избежать одновременного применения, необходимо контролировать возможное развитие явлений лекарственной токсичности с решением вопроса о коррекции дозы совместно применяемого препарата при необходимости.

Отсутствуют данные об эффективности и безопасности сочетанного применения препаратов ридиплам и нусинерсен.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациенты (мужчины и женщины) с сохраненным репродуктивным потенциалом должны соблюдать следующие требования в отношении контрацепции:

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

Тестирование на беременность

Перед началом терапии препаратом Рисдикад следует выполнить тестирование на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом. Беременных женщин следует четко проинформировать о потенциальном риске для плода.

Беременность

Если беременной женщине требуется лечение препаратом Рисдикад, ее следует четко проинформировать о потенциальных рисках для плода.

Данные клинических исследований о применении ридиплама у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали эмбриофетальную токсичность и тератогенность ридиплама (см. раздел 5.3). На основании данных доклинических исследований установлено, что ридиплам проходит через плацентарный барьер и может оказывать повреждающее действие на плод.

Безопасность применения ридиплама во время родов и родоразрешения не установлена.

Применение препарата Рисдикад не рекомендуется во время беременности и женщинам с детородным потенциалом, не использующим контрацепцию (см. раздел 4.4).

Лактация

Неизвестно может ли препарат оказывать повреждающее действие на грудного ребенка. Решение о грудном вскармливании должно быть принято совместно с лечащим врачом. Неизвестно, выделяется ли ридиплам в грудное молоко человека. Исследования на крысах

показали, что рисдиплам выделяется в грудное молоко (см. раздел 5.3). Поскольку потенциальный вред для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестен, рекомендуется воздержаться от грудного вскармливания во время лечения.

Фертильность

Пациенты-мужчины

Согласно данным доклинических исследований фертильность у мужчин может быть нарушена в ходе терапии рисдипламом. В репродуктивных органах крыс и обезьян наблюдались дегенеративные формы и снижение числа сперматозоидов (см. раздел 5.3). Исходя из результатов исследований на животных, ожидается, что воздействие на сперматозоиды будет обратимым после прекращения приема рисдиплама.

Перед началом лечения препаратом Рисдикад необходимо обсудить с пациентами-мужчинами стратегии сохранения фертильности. Пациенты-мужчины могут рассмотреть возможность консервации спермы перед началом лечения или по прошествии, как минимум, 4 месяцев после завершения лечения. Пациенты-мужчины, которые хотят завести ребенка, должны прекратить лечение препаратом Рисдикад, как минимум, на 4 месяца. Лечение может быть продолжено после зачатия.

Пациенты-женщины

На основании данных доклинических исследований влияния рисдиплама на фертильность у женщин не ожидается (см. раздел 5.3).

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

Рисдиплам не оказывает влияния 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 распространенными нежелательными реакциями, наблюдавшимися в клинических исследованиях рисдиплама, были пирексия (54,8%), сыпь (29,0%) и диарея (19,4%).

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

Перечисленные выше нежелательные реакции отмечались без определенного паттерна времени или клинической картины и разрешались несмотря на продолжающееся лечение рисдипламом как у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте, так и у пациентов с поздней манифестацией СМА.

По результатам первичного анализа результатов исследования RAINBOWFISH профиль безопасности рисдиплама у пациентов с пресимптоматической формой СМА соответствовал таковому у пациентов с симптоматической формой СМА.

В исследование RAINBOWFISH были включены 26 пациентов с пресимптоматической формой СМА в возрасте от 16 до 41 дня на момент получения первой дозы (диапазон веса от 3,1 до 5,7 кг). Медиана продолжительности воздействия составила 20,4 месяца (диапазон: от 10,6 до 41,9 месяца). Ограниченные пострегистрационные данные доступны у младенцев в возрасте <16 дней.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Резюме нежелательных реакций у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и у пациентов с поздней манифестацией СМА на основании клинических исследований

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>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Диарея	Очень часто	Очень часто
Тошнота	Не применимо	Часто
Язвы во рту и афтозные язвы	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Сыпь*	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>		
Артралгия	Не применимо	Часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
Пирексия (включая гиперпирексию)	Очень часто	Очень часто

*Включает дерматит, акнеформный дерматит, аллергический дерматит, эритему, фолликулит, сыпь, эритематозную сыпь, макуло-папулезную 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 при длительности применения до 59 месяцев у пациентов, которые ранее получали другие болезнь-модифицирующие препараты для лечения СМА (включая

пациентов, ранее получавших лечение нусинерсеном (n=76) или онасемногеном абепарвофеном (n=14)), был сопоставим с таковым у пациентов, ранее не получавших лечения СМА, 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.

Класс систем органов	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	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 препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

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

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

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

Телефоны: 0 (800) 800 26 26, +996 (312) 21 05 08

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://dlsmi.kg/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки рисдиплама в клинических исследованиях не было.

Лечение

Известного антидота для применения в случае передозировки рисдиплама нет.

В случае передозировки необходимо тщательное наблюдение за пациентом и проведение поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M09AX10

Механизм действия

Рисдилам 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. Рисдилам 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, рисдилам лечит СМА путем увеличения и сохранения уровней функционального белка SMN.

Фармакодинамические эффекты

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.

Электрофизиологические параметры сердца

Влияние рисдиплама на интервал QTc оценивали в исследовании с участием 47 здоровых взрослых добровольцев. При терапевтической экспозиции 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 на основании исследования RAINBOWFISH. В целом результаты исследований подтверждают эффективность рисдиплама у пациентов со СМА.

Манифестация СМА в младенческом возрасте

BP39056 (FIREFISH) представляет собой открытое исследование из двух частей 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). Часть 1 исследования FIREFISH разработана как часть исследования по подбору дозы. В подтверждающей части 2 исследования FIREFISH оценивалась эффективность рисдиплама. Пациенты из части 1 не принимали участия в части 2.

Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, способных 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 в 12 и 24 месяца (FIREFISH, часть 2).

Конечные точки по эффективности	Доля пациентов N = 41 (90% доверительный интервал (ДИ))	
	Месяц 12	Месяц 24
<u>Основные критерии двигательной функции и развития</u>		
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%)
<u>Выживаемость и выживаемость без событий</u>		
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%)
<u>Кормление</u>		
Способность принимать пищу через рот ^c	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.

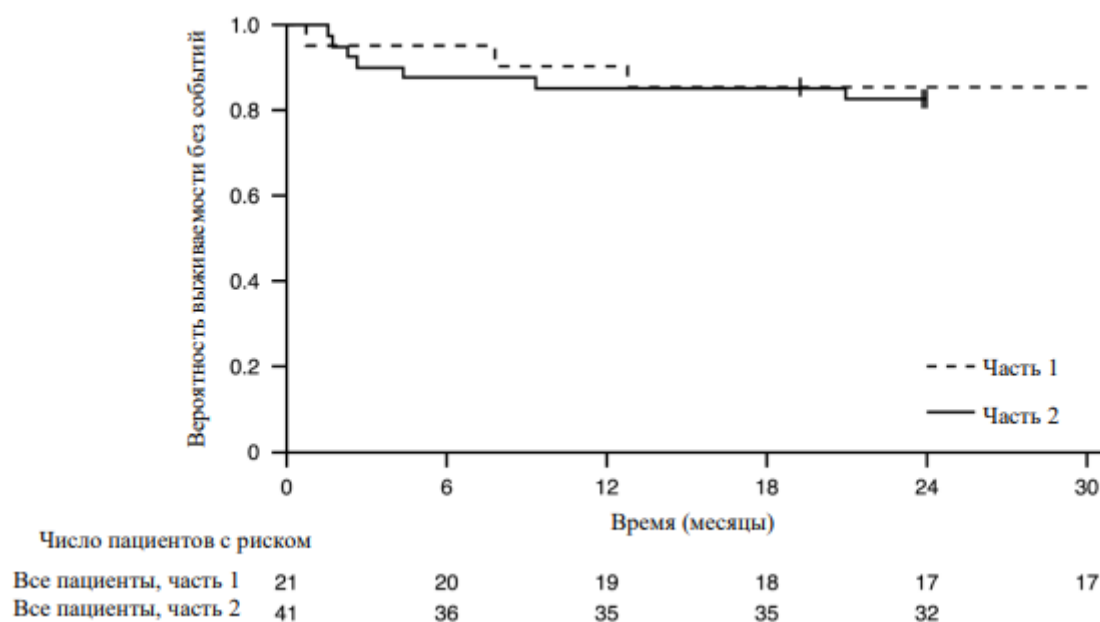
^c Способность сидеть без поддержки включает пациентов, которые достигли способности «стабильно сидеть» (24%, 10/41) и «поворачиваться (вращаться)» (29%, 12/41) по оценке по шкале HINE-2 на 24 месяце.

^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.

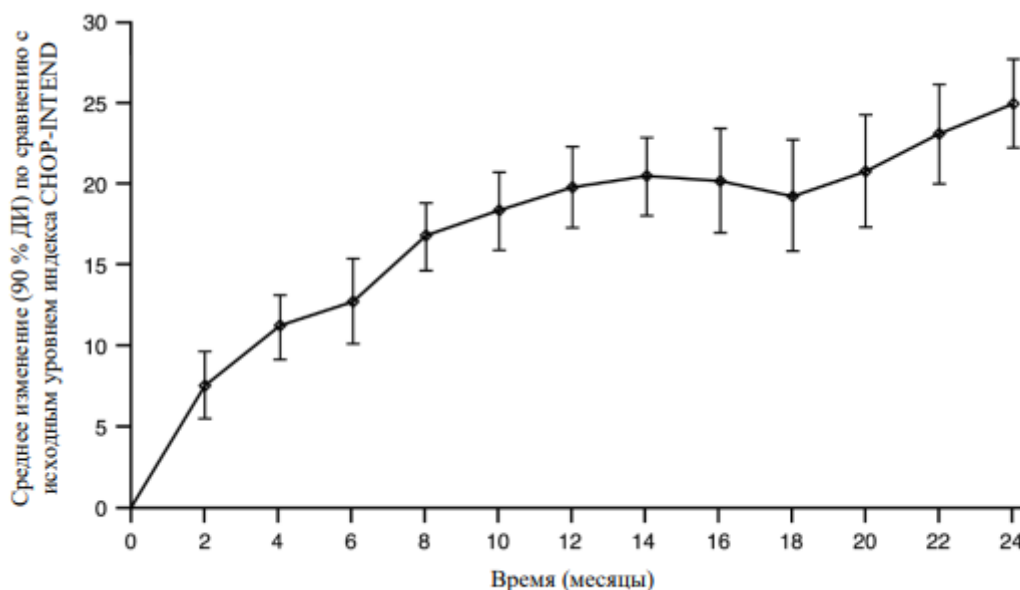
На 24 месяце 44% пациентов соответствовали критерию способности сидеть без поддержки в течение 30 секунд (BSID-III, пункт 26). Также пациенты продолжали достигать дополнительного ответа по категориям основных критериев двигательной функции HINE-2: 80.5% пациентов были способны переворачиваться, и 27% 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 в 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 рисдиплама 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 из двух частей 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, 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 (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 рисдиплам и плацебо, за исключением сколиоза (63,3% пациентов в группе 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 на 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	38,3%	23,7%

месяце на ≥ 3 балла от исходного уровня (95% ДИ)	(28,9, 47,6)	(12,0, 33,4)
Отношение шансов для общего ответа (95% ДИ)	2,35 (1,01, 5,44)	
Значение $p^{3,4}$ с коррекцией (без коррекции)	0,0469 (0,0469)	
Изменение общего индекса RULM ⁵ на 12 месяце от исходного уровня	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Среднее значение, рассчитанное по методу НК (95% ДИ)		
Различие по сравнению с плацебо	1,59 (0,55, 2,62)	
Расчетное (95% ДИ) значение $p^{2,4}$ с коррекцией (без коррекции)	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).

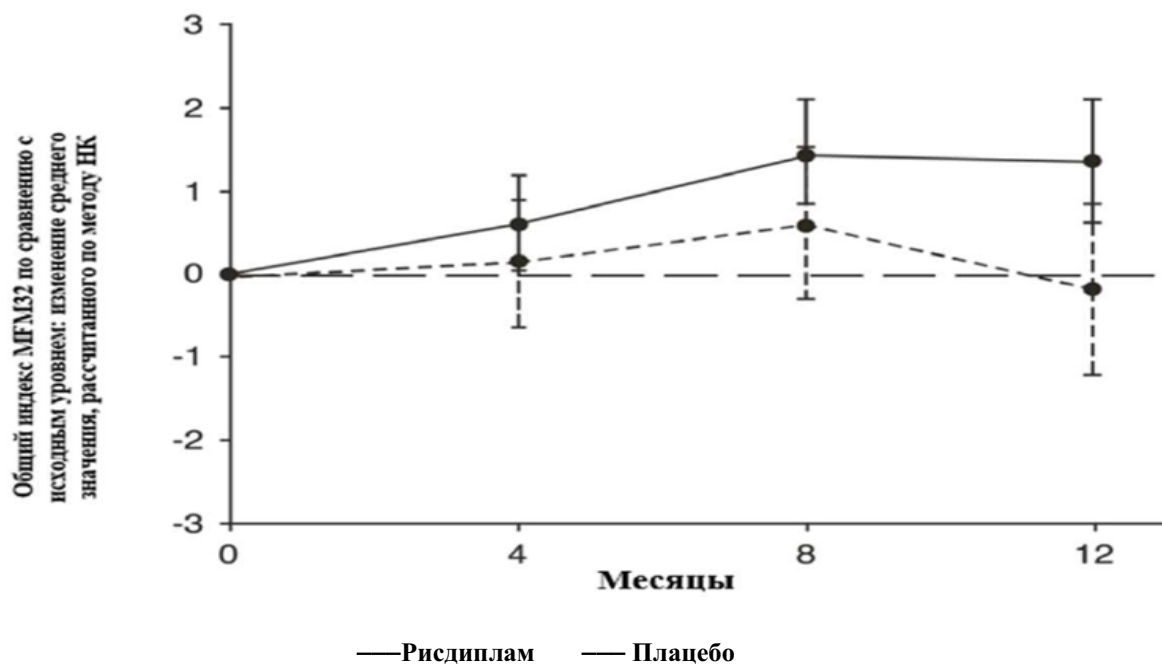
При сравнении с группой плацебо плаценты, получавшие лечение рисдипламом, продемонстрировали значительное улучшение двигательной функции согласно оценке индекса MFM32 (среднее различие составило 1,55 баллов; $p=0,0156$) после 12 месяцев лечения. Пациенты в возрасте 2–5 лет, получавшие терапию рисдипламом, 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 баллов [95% ДИ: 0,06, 3,02]; 1,49 баллов [95% ДИ: -0,94, 3,93] соответственно) по сравнению с контрольной группой плацебо.

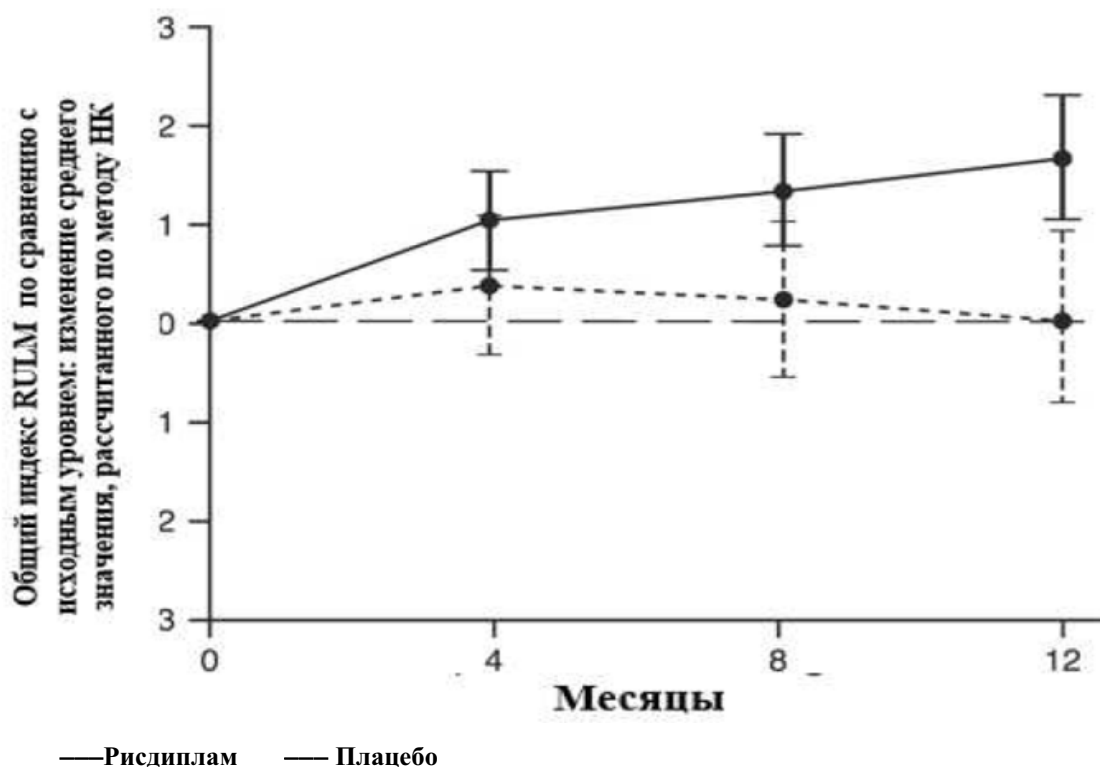
Исследование также достигло вторичного независимого исхода двигательной функции, RULM. Согласно RULM отмечались статистически и клинически значимые улучшения в двигательной функции после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. Пациенты в возрасте 2–5 лет, получавшие лечение рисдипламом, продемонстрировали 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].

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, получивших ридиплам, 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)	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 ^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 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) 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 ITT (N=26)
<u>Двигательная функция</u>	
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%)
<u>Кормление</u>	

Доля пациентов, способных принимать пищу через рот (90% ДИ)	96,2% ^b (83,0%, 99,8%)
<u>Использование ресурсов здравоохранения</u>	
Доля пациентов без случаев госпитализации ^c (90% ДИ)	92,3% (77,7%, 98,6%)
<u>Выживаемость без событий^d</u>	
Доля пациентов с выживаемостью без событий (90% ДИ)	100% (100%, 100%)

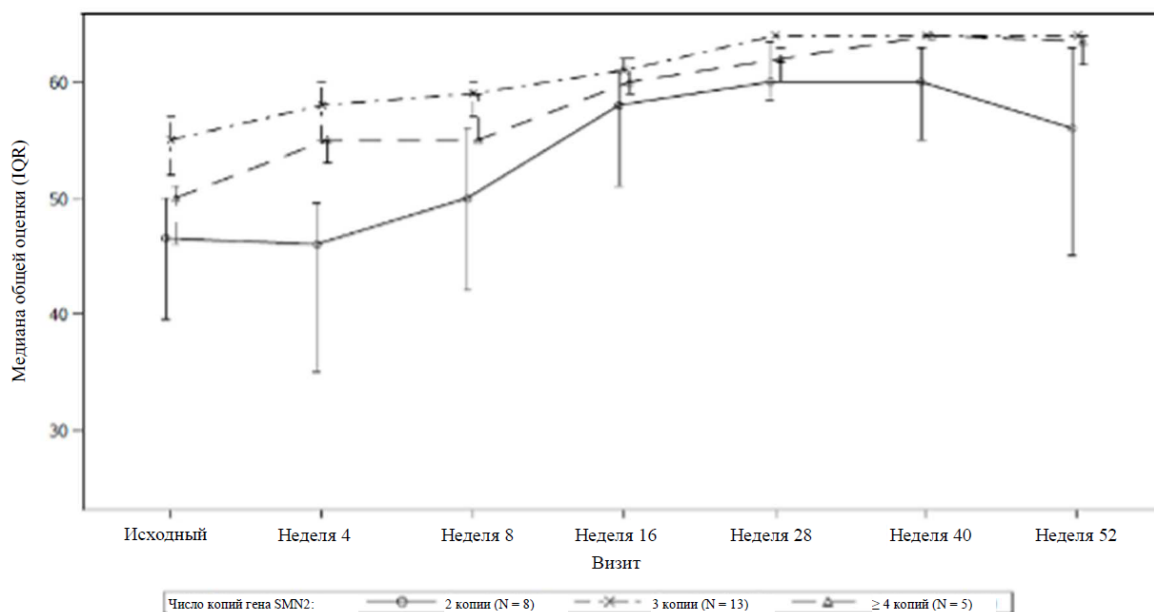
^a На основе N = 25

^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 ИТТ)



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 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 MFM-32 и RULM для пациентов в возрасте 2 – 60 лет, шкалы BSID-III и HINE-2 для пациентов в возрасте до 2 лет и тест с 6-минутной ходьбой у амбулаторных пациентов в возрасте от 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 до 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 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 фармакокинетiku.

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 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 5 часов после приема внутрь.

По данным, полученным у 47 здоровых добровольцев, прием пищи (высококалорийный завтрак с высоким содержанием жиров) не оказывал значимого влияния на экспозицию рисдиплама. В ходе клинических исследований пациенты принимали рисдиплам во время утреннего приема пищи или после кормления грудью.

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%).

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 с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику рисдиплама. После приема 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.

Лица пожилого возраста

Специальных исследований по изучению фармакокинетики рисдиплама у пациентов со СМА

в возрасте от 60 лет не проводилось. Пациенты со СМА в возрасте до 60 лет принимали участие в исследовании JEWELFISH. Субъекты без СМА в возрасте до 69 лет принимали участие в клинических исследованиях по фармакокинетике. Согласно результатам данных исследований, коррекции дозы у пациентов в возрасте до 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 в возрасте до 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).

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследование канцерогенности рисдиплама, которое проводили у *gasH2* 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 введением 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 не прямой 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 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 (4%) 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 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 этом 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.

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

Исследования у ювенильных животных

Рисдилам 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 различий в чувствительности между ювенильными, подростковыми и взрослыми животными.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

маннит

изомальт

ароматизатор клубничный (мальтодекстрин, стабилизатор (E1450), вкусоароматические вещества)

винная кислота

натрия бензоат

макрогол 6000

сукралоза

аскорбиновая кислота

динатрия эдетата дигидрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный (восстановленный) раствор

Приготовленный (восстановленный) раствор хранить при температуре от 2 до 8 °С в течение 64 дней в оригинальной упаковке (флакон в пачке из картона) для защиты от света с плотно закрытой крышкой и в вертикальном положении. При необходимости, пациент или лицо, осуществляющее уход за пациентом, может хранить раствор при комнатной температуре ниже 40 °С в течение не более 5 дней (суммарно). Не замораживать. Не хранить раствор при температуре выше 40 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (флакон в пачке из картона) для защиты от света.

Условия хранения после приготовления (восстановления) лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

По 2 г порошка во флакон из темного стекла III гидролитического класса с навинчивающейся пластиковой крышкой с защитой от детей и кольцом для контроля первого вскрытия. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем и с размещенными в отдельном пакете: адаптером из полиэтилена в индивидуальной упаковке; 2 пероральными шприцами с защитными колпачками вместимостью 1 мл, помещенными в индивидуальные упаковки; 2 пероральными шприцами с защитными колпачками вместимостью 6 мл, помещенными в индивидуальные упаковки; 1 пероральным шприцем с защитным колпачком вместимостью 12 мл, помещенным в индивидуальную упаковку и 5 пакетами для хранения шприцев в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Приготовление раствора препарата Рисдикад из порошка осуществляется медицинским работником перед выдачей пациенту.

Приготовленный (восстановленный) раствор представляет собой прозрачный раствор от зеленовато-желтого до желтого цвета.

После разведения из флакона можно извлечь минимум 76 мл раствора для приема внутрь, что соответствует 57 мг действующего вещества. Это следует учитывать при расчете числа флаконов, необходимых для пациента.

Рекомендации по приготовлению раствора для приема внутрь

Следует соблюдать осторожность при обращении с порошком препарата Рисдикад для приготовления раствора для приема внутрь. Следует избегать вдыхания и прямого контакта сухого порошка и приготовленного раствора с кожей или слизистыми оболочками. Следует использовать одноразовые перчатки во время разведения и при очистке наружной поверхности флакона/крышки и рабочей поверхности после разведения.

Если контакт все же произошел, нужно тщательно промыть данный участок водой с мылом, а глаза - просто водой.

РУКОВОДСТВО ПО РАЗВЕДЕНИЮ

препарата Рисдикад в виде раствора для приема внутрь 0,75 мг/мл

Комплектация пачки из картона препарата Рисдикад (см. рисунок А):

1. Крышка флакона - 1 шт.
2. Флакон с препаратом Рисдикад - 1 шт.
3. Адаптер для флакона (вдавливаемый) в индивидуальной упаковке - 1 шт.
4. Пероральный шприц на 12 мл с защитным колпачком (в индивидуальной упаковке) - 1 шт.
5. Пероральный шприц на 6 мл с защитным колпачком (в индивидуальной упаковке) - 2 шт.
6. Пероральный шприц на 1 мл с защитным колпачком (в индивидуальной упаковке) - 2 шт.
7. Пакеты для хранения шприцев (не показаны на рисунке) - 5 шт.
8. Листок-вкладыш (не показан на рисунке) - 1 шт.

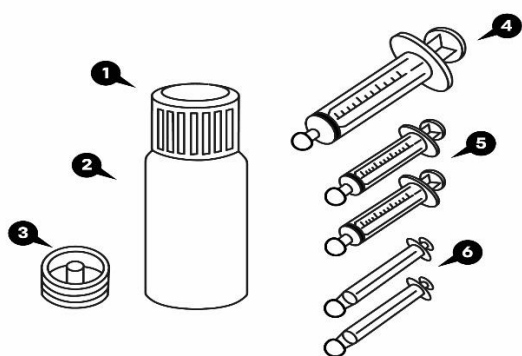


Рисунок А

Важная информация по препарату Рисдикад

- **Избегайте вдыхания** порошка препарата Рисдикад.
- Используйте перчатки.
- **Не** используйте порошок, если его срок годности истек. Дата истечения срока годности (Годеи до) порошка напечатана на этикетке флакона и пачке из картона.
- **Не** выдавайте приготовленный раствор, если дата утилизации раствора наступит позже, чем дата истечения срока годности (срока хранения) исходного порошка.
- **Избегайте контакта** препарата с Вашей кожей. Если это произошло, промойте данную область водой с мылом.
- **Не** используйте препарат, если какие-либо элементы упаковки повреждены или отсутствуют.
- Используйте воду очищенную или воду для инъекций для разведения препарата.
- Не добавляйте другие пероральные шприцы, помимо предоставляемых в пачке из картона.

Как хранить препарат Рисдикад

Порошок (неразведенный препарат) хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке из картона) для защиты от света.

Приготовленный (восстановленный) раствор хранить при температуре от 2 до 8 °С в течение 64 дней в оригинальной упаковке (флакон в пачке из картона) для защиты от света с плотно закрытой крышкой и в вертикальном положении. При необходимости, пациент или лицо, осуществляющее уход за пациентом, может хранить раствор при комнатной температуре ниже 40 °С в течение не более 5 дней (суммарно). Не замораживать. Не хранить раствор при температуре выше 40 °С.

Разведение

Шаг 1

Аккуратно постучите по дну флакона для разрыхления порошка (см. Рисунок Б).



Рисунок Б

Шаг 2

Снимите крышку, нажав на нее вниз и затем повернув налево (против часовой стрелки) (см. Рисунок В). Не выбрасывайте крышку.

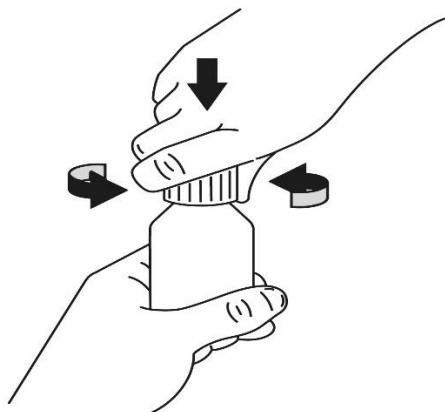


Рисунок В

Шаг 3

Аккуратно налейте 79 мл воды очищенной или воды для инъекций во флакон с препаратом (см. Рисунок Г).

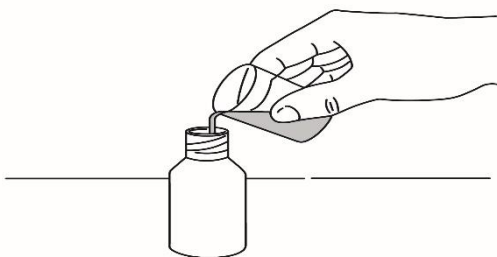


Рисунок Г

Шаг 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 (см. Рисунок Д).

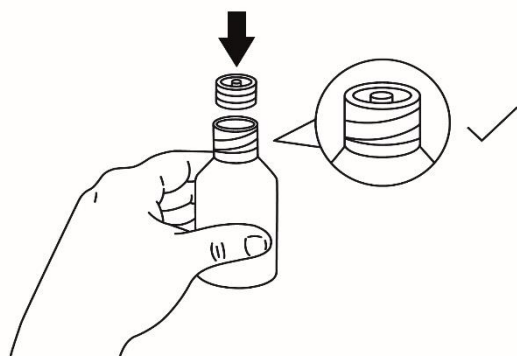


Рисунок Д

Шаг 5

Наденьте крышку обратно на флакон. Поверните крышку вправо (по часовой стрелке), чтобы закрыть флакон.

Убедитесь, что флакон полностью закрыт, и затем хорошо встряхивайте его в течение 15 секунд (см. Рисунок Е). Подождите 10 минут. У Вас должен получиться **прозрачный раствор**.

После этого следует хорошо встряхивать флакон в течение 15 секунд еще раз.



Рисунок Е

Шаг 6

Рассчитайте дату утилизации приготовленного раствора для приема внутрь, **равную 64 дням** после разведения. (Примечание: день разведения считается днем 0. Например, если разведение произведено 1 апреля, датой утилизации будет 4 июня).

Запишите дату утилизации приготовленного раствора на этикетке флакона (см. рисунок Ж) и на пачке из картона.

Поместите флакон обратно в оригинальную пачку из картона вместе со шприцами и листком-вкладышем. Храните пачку из картона в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С.

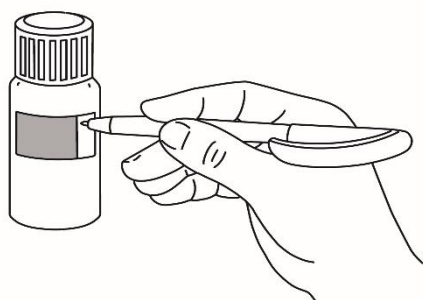


Рисунок Ж

После разведения из флакона можно извлечь минимум 76 мл раствора для приема внутрь, что соответствует 57 мг действующего вещества. Это следует учитывать при расчете числа флаконов, необходимых для пациента.

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33

Факс: +7 (812) 380-49-34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь, Республике Казахстан, Кыргызской Республике направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33

Факс: +7 (812) 380-49-34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Рисдикад доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).