

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Эврисди, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 0,75 мг/мл:
каждый флакон содержит 2 г порошка для приготовления раствора для приема внутрь, которые содержат 60 мг рисдилама.
Каждый мл восстановленного раствора содержит 0,75 мг рисдилама.

Вспомогательные вещества с известными действиями:

1 мл содержит 0,38 мг бензоата натрия (E 211) и 2,97 мг изомальта (E 953).
Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Препарат:

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.

Восстановленный раствор:

Прозрачный раствор от зеленовато-желтого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Эврисди показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) 5q у пациентов с клиническим диагнозом СМА типа 1, типа 2 или типа 3 или от одной до четырех копий белка SMN2.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Только врач с опытом лечения СМА может назначить лечение лекарственным препаратом Эврисди.

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза Эврисди зависит от возраста и массы тела (см. Таблицу 1).
Эврисди принимают внутрь один раз в день после еды примерно в одно и то же время каждый день.

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

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

*основан на скорректированном возрасте для недоношенных новорожденных

Лечение суточной дозой, превышающей 5 мг, не изучалось.

Пропущенные или просроченные дозы

В случае пропуска назначенной дозы следует принять препарат как можно скорее, если с момента последней дозы не прошло более шести часов. В противном случае следует пропустить пропущенную дозу и принять следующую дозу в запланированное время на следующий день.

Если дозу не удалось полностью проглотить или после ее введения возникла рвота, не следует принимать дополнительную дозу Эврисди для восполнения неполной дозы. Последующую дозу следует принять в запланированное время.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы у пациентов пожилого возраста не требуется на основании ограниченных данных, полученных для пациентов в возрасте 65 лет и старше (см. Раздел 5.2).

Нарушение функции почек

Рисдиплам не изучали в данной популяции. Необходимость в корректировке дозы у пациентов с нарушением функции почек не предполагается (см. раздел 5.2).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучали, у них возможно повышенное воздействие рисдиплама (см. разделы 5.1 и 5.2).

Пациенты детского возраста

Применение лекарственного средства Эврисди для лечения СМА у пациентов в возрасте от 2 месяцев и младше подтверждается данными по фармакокинетике и безопасности, полученными для пациентов детского возраста в возрасте 16 дней и старше (см. разделы 4.8, 5.1 и 5.2). Данные по фармакокинетике рисдиплама для пациентов младше 16 дней отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Специалист здравоохранения (СЗ) (врач, помощник врача, медсестра, фельдшер; провизор, фармацевт) должен восстановить раствор Эврисди перед дозированием.

СЗ рекомендуется обсудить с пациентом или ухаживающим за больным, медицинским персоналом, как приготовить назначенную суточную дозу до применения первой дозы.

Эврисди принимают внутрь один раз в день после еды примерно в одно и то же время каждый день с помощью предоставленного многоразового шприца для перорального введения препарата. Младенцам, находящимся на грудном вскармливании, препарат Эврисди следует вводить после кормления грудью. Эврисди нельзя смешивать с молоком или молочными смесями.

Эврисди следует принимать сразу после того, как он был набран в пероральный шприц для перорального введения препарата. Если не будет принят в течение 5 минут, набранную в

шприц дозу следует утилизировать и приготовить новую дозу. Если Эврисди пролился или попал на кожу, необходимо промыть это место водой с мылом.

Эврисди следует запить водой, чтобы гарантировать, что лекарственный препарат был полностью проглочен. Если пациент не способен глотать и ему введен назогастральный зонд или гастростомическая трубка, Эврисди можно ввести через зонд/трубку. После введения Эврисди трубку необходимо промыть водой.

Выбор шприца для перорального введения препарата согласно назначенной суточной дозе:

Размер шприца	Объем дозирования	Деления шприца
1 мл	0,3–1 мл	0,01 мл
6 мл	1–6 мл	0,1 мл
12 мл	6,2–6,6 мл	0,2 мл

Для расчета объема дозирования необходимо учитывать деления шприца. Объем дозирования следует округлить до ближайшего деления, отмеченного на выбранном шприце для перорального введения препарата.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Возможная эмбриофетальная токсичность

В исследованиях на животных наблюдалась токсичность для эмбриона и плода (см. раздел 5.3). Пациенты с репродуктивным потенциалом должны быть осведомлены о рисках и должны использовать высокоэффективные противозачаточные препараты как во время лечения, так и в течение одного (женщины) или четырех (мужчины) месяцев после приема последней дозы препарата. Наличие или отсутствие беременности у пациенток с репродуктивным потенциалом должно быть подтверждено до начала терапии Эврисди (см. раздел 4.6).

Возможные воздействия на фертильность мужчин

Согласно наблюдениям, полученным в ходе исследований на животных, пациентам мужского пола запрещено выступать донором спермы во время лечения и в течение 4 месяцев после последней дозы препарата Эврисди. Перед началом лечения следует обсудить стратегии сохранения фертильности с пациентами мужского пола с репродуктивным потенциалом (см. разделы 4.6 и 5.3). Влияние препарата Эврисди на мужскую фертильность не изучали на людях.

Токсичность для сетчатки глаза

Действие препарата Эврисди на структуру сетчатки, наблюдаемое в доклинических исследованиях безопасности, не наблюдалось в клинических исследованиях с пациентами со СМА. Тем не менее долгосрочные данные все еще ограничены. Таким образом, клиническая значимость этих доклинических данных в долгосрочной перспективе не установлена (см. раздел 5.3).

Применение с генной терапией СМА

Данные об эффективности лечения препаратом Эврисди у пациентов, ранее получавших генную терапию SMN1, отсутствуют.

Вспомогательные вещества

Изомальт

Эврисди содержит изомальт (2,97 мг/мл). Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не должны принимать этот лекарственный препарат.

Натрий

Эврисди содержит 0,375 мг бензоата натрия/мл. Натрия бензоат может усиливать желтуху (пожелтение кожи и глаз) у новорожденных детей (в возрасте младше 4 недель).

Эврисди содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу в 5 мг. Таким образом, можно сказать, что он практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Рисдиплам в основном метаболизируется печеночными ферментами флавиномоноксигеназа 1 и 3 (FMO1 и 3), а также ферментами цитохрома P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7. Рисдиплам не является субстратом белка множественной лекарственной резистентности человека 1 (MDR1)

Влияние других лекарственных препаратов на рисдиплам

Одновременный прием 200 мг итраконазола два раза в день, мощного ингибитора CYP3A, с однократной пероральной дозой рисдиплама 6 мг не оказал клинически значимого влияния на показатели фармакокинетики (ФК) рисдиплама (увеличение AUC на 11%, снижение C_{max} на 9%). При одновременном применении препарата Эврисди с ингибитором CYP3A корректировка дозы не требуется.

Взаимодействие лекарственных препаратов через пути FMO1 и FMO3 не ожидается.

Влияние рисдиплама на другие лекарственные препараты

Рисдиплам является слабым ингибитором CYP3A. У здоровых добровольцев пероральный прием рисдиплама один раз в сутки в течение двух недель незначительно повышал степень воздействия мидазолама, представляющего собой чувствительный субстрат CYP3A (AUC – 11 %; C_{max} – 16 %). Степень взаимодействия не считается клинически значимой, поэтому для субстратов CYP3A коррекция дозы не требуется.

Исследования *in vitro* показали, что рисдиплам и его основной метаболит M1 у человека не являются значительными ингибиторами MDR1, полипептида, транспортирующего органический анион (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера органических анионов 1 и 3 (OAT1 и 3). Однако, рисдиплам и его метаболит являются ингибиторами *in vitro* белка-транспортера органических катионов (OCT2) и белков экстрюзии лекарственных препаратов и токсинов человека (MATE)1 и MATE2-K. Взаимодействия с субстратами OCT2 при приеме любых концентраций лекарственного препарата не ожидается. Влияние одновременного применения рисдиплама на фармакокинетику субстратов MATE1 и MATE2-K у людей неизвестно. Основываясь на данных *in vitro*, рисдиплам может повышать концентрацию в плазме лекарственных препаратов, выводимых через MATE1 или MATE2-K, таких как метформин. Если нельзя избежать одновременного применения, следует контролировать токсичность лекарственных препаратов, и при необходимости рассмотреть возможность снижения дозировки одновременно принимаемого лекарственного препарата.

Данные об эффективности или безопасности, подтверждающие целесообразность одновременного применения рисдиплама и нусинерсена, отсутствуют.

Потенциал развития синергического действия при одновременном применении рисдиплама с ретинотоксическими препаратами не изучался. Поэтому рекомендуется с осторожностью использовать сопутствующие препараты с известной или предполагаемой токсичностью для сетчатки.

4.6 Беременность, грудное вскармливание, фертильность.

Пациенты с репродуктивным потенциалом

Контрацепция у пациентов мужского и женского пола

Пациенты мужского и женского пола с репродуктивным потенциалом должны соблюдать следующие требования к контрацепции:

- Женщинам с репродуктивным потенциалом следует использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 1 месяца после применения последней дозы препарата.
- Мужчинам и их партнерам с репродуктивным потенциалом необходимо использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 4 месяцев после применения последней дозы.

Диагностика беременности

Наличие или отсутствие беременности у пациенток с репродуктивным потенциалом должно быть установлено до начала терапии Эврисди. Беременных женщин обязательно следует предупредить о потенциальном риске для плода.

Беременность

Данные о применении препарата Эврисди у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали, что прием Эврисди в период беременности обладает репродуктивной токсичностью (см. раздел 5.3).

Эврисди не рекомендован во время беременности, а также женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим средства контрацепции (см. раздел 4.4).

Грудное вскармливание

Достоверно неизвестно, проникает ли рисдиплам в грудное молоко у человека. Результаты исследований на крысах свидетельствуют о том, что рисдиплам проникает в молоко этих животных (см. раздел 5.3). Поскольку потенциальный вред для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестен, не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения.

Фертильность

Пациенты мужского пола

Согласно доклиническим данным мужская репродуктивная функция может снизиться во время лечения. В репродуктивных органах крыс и обезьян наблюдались дегенерация сперматозоидов и снижение количества сперматозоидов (см. раздел 5.3). На основании наблюдений исследований на животных, ожидается, что воздействие на сперматозоиды будет обратимым после прекращения приема рисдиплама.

Пациенты мужского пола могут рассмотреть вопрос о консервации спермы до начала лечения или после периода без лечения продолжительностью не менее 4 месяцев. Пациенты мужского пола, желающие стать отцом, должны прекратить лечение минимум на 4 месяца. Лечение можно возобновить после зачатия.

Пациенты женского пола

Исходя из доклинических данных (см. раздел 5.3), влияния рисдиплама на репродуктивную функцию женщин не ожидается.

4.7 Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами

Эврисди не оказывает влияние или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

У пациентов со СМА с поздним началом наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдаемыми в клинических исследованиях препарата Эврисди, были гипертермия (21,7%), головная боль (20,0%), диарея (16,7%) и сыпь (16,7%).

Вышеуказанные нежелательные реакции развивались без идентифицированной клинической или временной картины и обычно разрешались, несмотря на продолжающееся лечение у пациентов со СМА с манифестацией как в младенческом возрасте, так и с поздним началом.

Согласно промежуточным данным по безопасности, полученным у ограниченного количества пациентов в исследовании RAINBOWFISH (см. раздел 4.2), профиль безопасности препарата Эврисди у пациентов без выраженных симптомов соответствует профилю безопасности пациентов со СМА с манифестацией в младенческом возрасте или со СМА с поздним началом с выраженными симптомами. Во время проведения промежуточного анализа в исследовании RAINBOWFISH принимало участие 18 пациентов со СМА без выраженных симптомов в возрасте от 16 до 40 дней на момент применения первой дозы (с массой тела от 3,1 до 5,7 кг). Медианная экспозиция составляла 8,7 месяцев (диапазон: от 0,5 до 22,8 месяцев). Пострегистрационные данные, полученные в отношении новорожденных в возрасте младше 20 дней, ограничены.

Эффекты Эврисди, наблюдаемые в доклинических исследованиях, см. также в разделе 5.3.

Перечень нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используют следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Нежелательные реакции на препарат из клинических исследований (Таблица 2) перечислены по системно-органным классам словаря MedDRA.

Таблица 2. Нежелательные реакции у пациентов со СМА с манифестацией в младенческом возрасте и со СМА с поздним началом по данным клинических исследований Эврисди

Системно-органный класс	СМА с манифестацией в младенческом возрасте (Тип 1)	СМА с поздним началом (Тип 2 и 3)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Диарея	Очень часто	Очень часто
Тошнота	Не применимо	Часто
Язвенный стоматит и афтозные язвы	Часто	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь*	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Не применимо	Очень часто
Общие расстройства и реакции в месте введения		
Пирексия (включая гиперпирексию)	Очень часто	Очень часто
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Инфекции мочевыводящих путей (включая, цистит)	Часто	Часто

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Артралгия	Не применимо	Часто

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

Профиль безопасности у пациентов, ранее получавших лечение другими видами СМА-модифицирующей терапии

Согласно результатам первичного анализа исследования JEWELFISH, профиль безопасности препарата Эврисди у пациентов со СМА, ранее получавших лечение, принимающих препарат Эврисди в течение периода до 59 месяцев (включая пациентов ранее получавших нусинерсен [n=76] или онасемноген абепарвовек [n=14]) соответствует профилю безопасности у пациентов со СМА, ранее не получавших лечение, которые получали препарат Эврисди в исследованиях FIREFISH, SUNFISH и RAINBOWFISH (см. раздел 5.1).

Постмаркетинговый опыт

В постмаркетинговом периоде сообщалось о кожном васкулите. После окончательного прекращения приема Эврисди симптомы исчезли. Частота не может быть оценена на основании имеющихся данных.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.

4.9 Передозировка

Известного антидота в случае передозировки Эврисди не существует. В случае передозировки необходимо тщательно следить за состоянием пациента и проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Код АТХ: M09AX10

5.1.1. Механизм действия

Рисдиплам — это модификатор сплайсинга пре-мРНК выживания моторного нейрона 2 (SMN2), разработанный для лечения СМА, вызванной мутациями гена SMN1 в хромосоме 5q, которые приводят к дефициту белка SMN. Функциональный дефицит белка SMN напрямую связан с патофизиологией СМА, которая включает прогрессирующую потерю двигательных нейронов и мышечную слабость.

Рисдиплам корректирует сплайсинг SMN2, чтобы сдвинуть баланс с исключения экзона 7 на включение экзона 7 в транскрипт мРНК, что приводит к увеличению производства функционального и стабильного белка SMN. Таким образом, рисдиплам лечит СМА, увеличивая и поддерживая функциональные уровни белка SMN.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

В исследованиях FIREFISH (пациенты в возрасте 2–7 месяцев на момент регистрации),

SUNFISH (пациенты в возрасте 2–25 лет на момент регистрации) и JEWELFISH (пациенты в возрасте 1–60 лет на момент регистрации) у пациентов со СМА с манифестацией в младенческом возрасте и со СМА с поздним началом, ридиплам привел к увеличению содержания SMN белка в крови с более чем двукратным медианным изменением относительно исходного уровня в течение 4 недель лечения для всех исследуемых типов СМА. Увеличение наблюдалось на протяжении всего периода лечения (не менее 24 месяцев).

Кардиоэлектрофизиология

Влияние ридиплама на интервал QTc оценивалось в рамках исследования с участием 47 здоровых взрослых добровольцев. При применении в терапевтических дозах ридиплам не приводил к удлинению интервала QTc.

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Эврисди для лечения пациентов со СМА с манифестацией в младенческом возрасте (СМА типа 1) и с поздним началом (СМА типа 2 и 3) оценивали в 2 основных клинических исследованиях, FIREFISH и SUNFISH. Предварительные данные по эффективности препарата Эврисди в лечении пациентов со СМА без выраженных симптомов оценивали в промежуточном анализе вторичных конечных точек текущего клинического исследования фазы 2 (RAINBOWFISH). Пациенты с клиническим диагнозом СМА 4 типа не участвовали в клинических исследованиях.

СМА с манифестацией в младенческом возрасте

Исследование BP39056 (FIREFISH) — это открытое, состоящее из двух частей исследование, посвященное изучению эффективности, безопасности, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) препарата Эврисди у пациентов с симптоматической СМА типа 1 (все пациенты имели генетически подтвержденное заболевание с 2 копиями гена *SMN2*). Часть 1 исследования FIREFISH была разработана как часть исследования по определению дозы. В подтверждающей части 2 исследования FIREFISH оценивали эффективность препарата Эврисди. Пациенты из части 1 не принимали участие во второй части исследования.

Ключевой конечной точкой эффективности была способность сидеть без поддержки не менее 5 секунд с измерением по пункту 22 шкалы развития младенцев Бейли, третье издание (BSID-III) после 12 месяцев лечения.

Исследование FIREFISH, часть 2

В часть 2 исследования FIREFISH был включен 41 пациент со СМА 1 типа. Средний возраст появления клинических признаков и симптомов СМА типа 1 составлял 1,5 месяца (диапазон: 1,0–3,0 месяца), 54% составляли пациенты женского пола, 54% — европеоидной расы и 34% — уроженцы Азии. Средний возраст при включении в исследование составлял 5,3 месяца (диапазон: 2,2–6,9 месяцев), а среднее время между появлением симптомов и первой дозой составляло 3,4 месяца (диапазон: 1,0–6,0 месяцев). На исходном уровне средний балл теста детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорожденных (CHOP-INTEND) составлял 22,0 балла (диапазон: 8,0–37,0), а средний балл по модулю неврологического осмотра новорожденных Хаммерсмита 2 (HINE-2) составлял 1,0 (диапазон: 0,0–5,0).

Первичной конечной точкой была доля пациентов, способных сидеть без поддержки не менее 5 секунд после 12 месяцев лечения (шкала крупной моторики BSID-III, пункт 22). Ключевые конечные точки эффективности у пациентов, получавших Эврисди, показаны в Таблице 3.

Таблица 3. Резюме основных результатов эффективности через 12 и 24 месяца

(FIREFISH, часть 2)

Конечные точки эффективности	Доля пациентов N=41 (90% ДИ)	
	12 месяцев	24 месяца
<u>Основные показатели развития моторных функций и общего развития</u>		
BSID-III: положение сидя без опоры не менее 5 секунд	29,3% (17,8%, 43,1%) p < 0,0001 ^a	61,0% (46,9%, 73,8%)
CHOP-INTEND: оценка от 40 баллов и выше	56,1% (42,1%, 69,4%)	75,6% (62,2%, 86,1%)
CHOP-INTEND: увеличение на ≥ 4 балла от исходного уровня	90,2% (79,1%, 96,6%)	90,2% (79,1%, 96,6%)
HINE-2: Пациенты, контрольные точки развития двигательных функций которых оценили ^b	78,0% (64,8%, 88,0%)	85,4% (73,2%, 93,4%)
HINE-2: положение сидя без поддержки ^c	24,4% (13,9%, 37,9%)	53,7% (39,8%, 67,1%)
<u>Выживаемость и бессобытийная выживаемость</u>		
Бессобытийная выживаемость ^d	85,4% (73,4%, 92,2%)	82,9% (70,5%, 90,4%)
Живой	92,7% (82,2%, 97,1%)	92,7% (82,2%, 97,1%)
<u>Кормление</u>		
Способность принимать пищу перорально ^e	82,9% (70,3%, 91,7%)	85,4% (73,2%, 93,4%)

Сокращения: CHOP-INTEND = тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромускулярных заболеваниях у новорожденных; HINE- 2 = модуль 2 неврологического осмотра новорожденных Хаммерсмита.

^a p-значение основано на одностороннем точном биномиальном тесте. Результат сравнивается с порогом в 5%.

^b Согласно HINE-2: увеличение на ≥ 2 балла [или максимальная оценка] способности пнуть ногой, ИЛИ на увеличение на ≥ 1 балл этапов моторного развития, таких как контроль головы, перекачивание, сидение, ползание, стояние или ходьба, И улучшение в большем количестве категорий этапов моторного развития, чем ухудшение, определяется как отвечающий на лечение пациент для этого анализа.

^c «Положение сидя без поддержки» включает пациентов, которые достигли «стабильного сидения» (24%, 10/41) и «поворотов (вращения)» (29%, 12/41) по шкале HINE-2 за 24 месяца.

^d Событие отвечает конечной точке постоянной вентиляции, определяемой как трахеостомия, или ≥16 часов неинвазивной вентиляции в день или интубация ≥21 дня подряд при отсутствии или после разрешения острого обратимого события. Три пациента умерли впервые 3 месяца исследования и четыре пациента достигли конечной точки постоянной вентиляции до Месяца 24. Все 4 пациента достигли увеличения оценки CHOP-INTEND не менее чем на 4 балла в сравнении с исходным значением.

^{fe} Включает пациентов, получавших только пероральное питание (в совокупности 29 пациентов) и пациентов, получавших пероральное питание в комбинации с энтеральным питанием (в совокупности 6

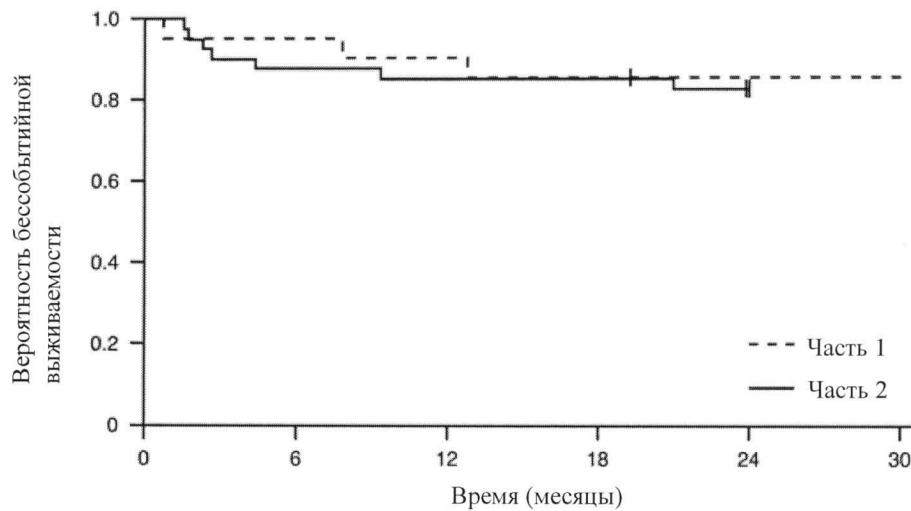
пациентов) по состоянию на Месяц 24.

На 24-м месяце 44% пациентов научились сидеть без поддержки в течение 30 секунд (BSID-III, пункт 26).

Пациенты продолжали достигать дополнительных моторных показателей, измеренных с помощью HINE-2: 80,5% были способны переворачиваться, а 27% пациентов смогли принять положение стоя (12% удерживали вес своего тела без поддержки и 15% стояли с поддержкой).

Не получавшие лечение пациенты со СМА с манифестацией в младенческом возрасте никогда не смогут сидеть без поддержки, и только 25%, как ожидается, выживут без постоянной вентиляции после 14 месяцев.

Рисунок 1. График Каплана-Майера бессобытийной выживаемости (FIREFISH, часть 1 и часть 2)

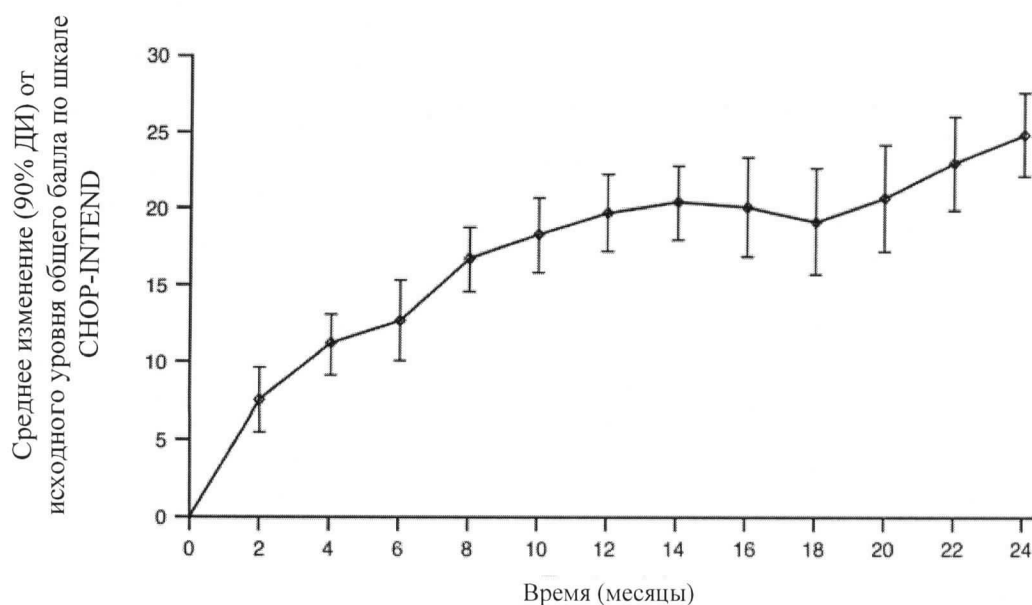


Количество пациентов в группе риска

Все пациенты,	21	20	19	18	17	17
Часть 1						
Все пациенты,	41	36	35	35	32	
Часть 2						

+ Цензурирование: два пациента из Части 2 были подвергнуты цензурированию, поскольку пациенты пришли на визит Месяца 24 раньше; один пациент из Части 1 был подвергнут цензурированию после прекращения лечения и смерти через 3,5 месяца

Рисунок 2. Среднее изменение общего балла по шкале CHOP-INTEND по сравнению с исходным уровнем (FIREFISH, Часть 2)



Исследование FIREFISH, часть 1

Эффективность Эврисди у пациентов со СМА 1 типа также подтверждается результатами исследования FIREFISH, часть 1. Для 21 пациента из Части 1 исходные характеристики соответствовали пациентам со СМА 1 типа с симптомами. Средний возраст при включении в исследование составлял 6,7 месяцев (диапазон: 3,3-6,9 месяцев), а среднее время между появлением симптомов и первой дозой составляло 4,0 месяца (диапазон: 2,0-5,8 месяцев). Всего 17 пациентов получали терапевтическую дозу Эврисди (доза, выбранная для Части 2). После 12 месяцев лечения 41% (7/17) этих пациентов смогли самостоятельно сидеть не менее 5 секунд (BSID-III, пункт 22). Через 24 месяца лечения еще 3 пациента, получавшие терапевтическую дозу, смогли самостоятельно сидеть не менее 5 секунд, в результате чего 10 пациентов (59%) достигли этого этапа моторного развития.

Через 12 месяцев лечения 90% (19/21) пациентов были живы и не имели событий (без постоянной вентиляции) и достигли возраста 15 месяцев и старше. После как минимум 33 месяцев лечения 81% (17/21) пациентов были живы и не имели событий и достигли возраста 37 месяцев или старше (в среднем 41 месяц; диапазон от 37 до 53 месяцев), см. Рисунок 1. Три пациента умерли во время лечения и один пациент умер через 3,5 месяца после прекращения лечения.

СМА с поздним началом

BP39055 (SUNFISH) представляет собой многоцентровое испытание, состоящее из двух частей, для изучения эффективности, безопасности, ФК и ФД препарата Эврисди у пациентов со СМА 2 или 3 типа в возрасте от 2 до 25 лет. Часть 1 была поисковой для определения дозы, а часть 2 была рандомизированной, двойной слепой, плацебо-контролируемой подтверждающей частью исследования. Пациенты из части 1 не принимали участие в части 2 исследования.

Первичной конечной точкой было изменение исходной оценки в Месяц 12 по шкале теста оценки моторных функций-32 (MFM32). MFM32 может оценивать широкий диапазон двигательных функций у широкого круга пациентов со СМА. Общий балл MFM32 выражается в процентах (диапазон: 0–100) от максимально возможного балла, причем более высокие баллы указывают на большую двигательную функцию.

Исследование SUNFISH, часть 2

SUNFISH Часть 2 — это рандомизированная, двойная слепая, плацебо-контролируемая часть исследования SUNFISH с участием 180 неамбулаторных пациентов со СМА 2-го (71%) или 3-го (29%) типа. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема препарата Эврисди в терапевтической дозе (см. раздел 4.2) или плацебо. Рандомизация была стратифицирована по возрастным группам (от 2 до 5, от 6 до 11, от 12 до 17, от 18 до 25 лет).

Средний возраст пациентов на момент начала лечения составлял 9,0 лет (от 2 до 25 лет), среднее время от появления начальных симптомов СМА до первого лечения составляло 102,6 (1-275) месяцев. В целом, 30% составляли от 2 до 5 лет, 32% — от 6 до 11 лет, 26% — от 12 до 17 лет и 12% — от 18 до 25 лет на момент включения в исследование. Из 180 пациентов, включенных в исследование, 51% составляли пациенты женского пола, 67% — европеоидной расы и 19% — азиаты. У 67% пациентов на исходном уровне был сколиоз (32% пациентов с тяжелым сколиозом). Пациенты имели средний исходный показатель MFM32 46,1 и оценку по пересмотренному модулю теста верхних конечностей (RULM) 20.1. Исходные демографические характеристики были сбалансированы между группами, принимавшими Эврисди и плацебо, за исключением сколиоза (63% пациентов в группе, принимавшей Эврисди, и 73% пациентов в группе контроля плацебо).

Первичный анализ для SUNFISH Часть 2, изменение общего балла по MFM32 по сравнению с исходным уровнем на Месяце 12, показал клинически и статистически значимое различие между пациентами, получавшими Эврисди и плацебо. Результаты первичного анализа и ключевые вторичные конечные точки показаны в Таблице 4, Рисунке 3 и Рисунке 4.

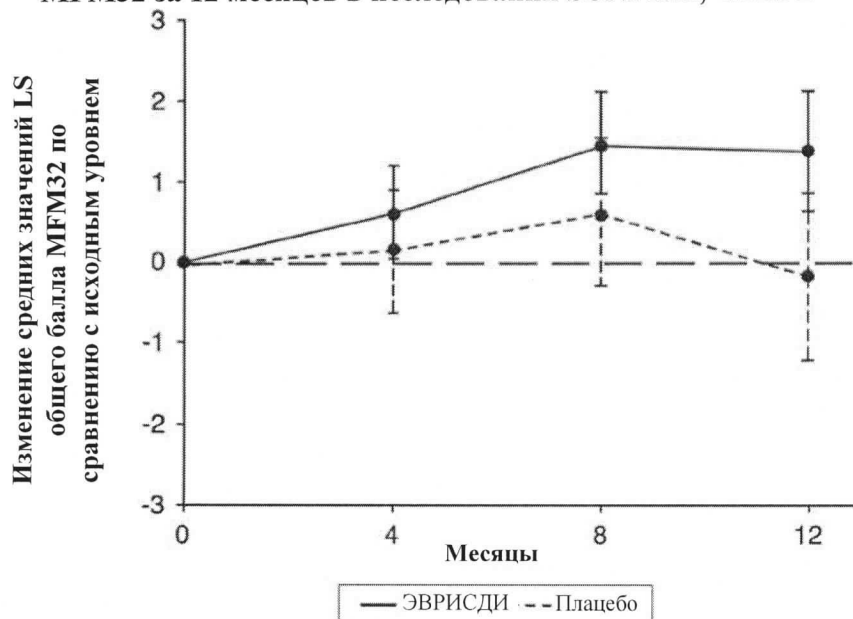
Таблица 4. Резюме эффективности у пациентов со СМА с поздним началом в Месяце 12 лечения (SUNFISH, часть 2)

Конечная точка	Эврисди (N = 120)	Плацебо (N = 60)
Первичная конечная точка:		
Изменение общего балла по MFM32 ¹ по сравнению с исходным количеством баллов в Месяце 12	1,36	-0,19
Отношение средних значений, определенных методом наименьших квадратов (95 % ДИ)	(0,61, 2,11)	(-1,22, 0,84)
Разница с плацебо 95% ДИ p-значение ²	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Вторичные конечные точки:		
Доля пациентов с изменением общего балла MFM32 ¹ от исходного уровня на 3 или более в течение 12 месяцев (95% ДИ) ¹	38,3% (28,9, 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
Отношение шансов общей частоты ответа (95% ДИ) Скорректированное (нескорректированное) p-значение ^{3,4}	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Изменение общего балла по RULM ⁵ по сравнению с исходным баллом в Месяце 12	1,61	0,02
Предел среднего (95 % ДИ)	(1,00, 2,22)	(-0,83, 0,87)
Разница в сравнении с оценкой плацебо (95% ДИ) Скорректированное (нескорректированное) p-значение ^{2,4}	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

1. На основании правила отсутствующих данных для MFM32, 6 пациентов были исключены из анализа (Эврисди n = 115; контроль по плацебо n = 59).
2. Данные были проанализированы с использованием смешанной модели повторных измерений. В качестве критериев использовали исходный общий балл, лечение, посещение, возрастная группа, зависимость лечения и посещения и зависимость исходного уровня и посещения.
3. Данные были проанализированы с использованием логистической регрессии, исходного общего балла, лечения и возрастной группы.
4. Скорректированное значение p было получено для конечных точек, включенных в многоуровневую процедуру тестирования, и было получено на основе всех значений p конечных точек в порядке иерархии до текущей конечной точки.
5. На основании правила отсутствия данных для RULM 3 пациента были исключены из анализа (Эврисди n = 119; плацебо n = 58).

По завершении 12 месяцев лечения 117 пациентов продолжили прием Эврисди. В анализе, проведенном после 24 месяцев, у пациентов, которых лечили Эврисди в течение 24 месяцев, в целом наблюдалось сохранение улучшения двигательной функции между месяцем 12 и месяцем 24. Среднее отклонение от исходного уровня для MFM32 составило 1,83 (95% ДИ: 0,74, 2,92), а для RULM — 2,79 (95% ДИ: 1,94, 3,64).

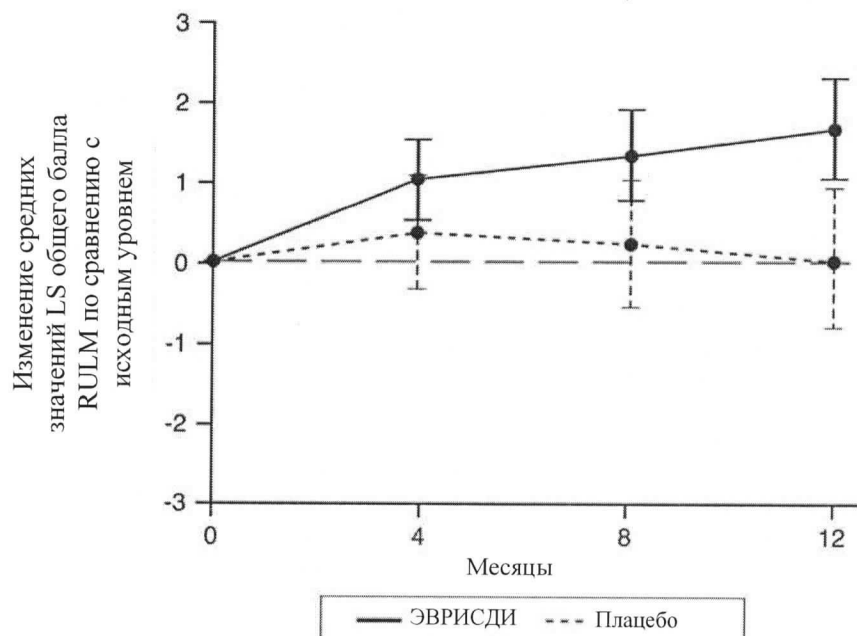
Рисунок 3. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла MFM32 за 12 месяцев в исследовании SUNFISH, часть 2¹



LS= метод наименьших квадратов

¹ Разница средних значений наименьших квадратов (LS) для изменения по сравнению с исходным уровнем показателя MFM32 [95% ДИ]

Рисунок 4. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла RULM за 12 месяцев в исследовании SUNFISH, часть 2¹



¹ Разница средних значений наименьших квадратов (LS) для изменения по сравнению с исходным уровнем показателя RULM [95% ДИ]

Исследование SUNFISH, часть 1

Эффективность у пациентов со СМА с поздним началом была также подтверждена результатами части 1, посвященной определению дозы в исследовании SUNFISH. В Часть 1 включили 51 пациента со СМА 2 и 3 типа (включая 7 амбулаторных пациентов) в возрасте от 2 до 25 лет. После 1 года лечения наблюдалось клинически значимое улучшение двигательной функции, измеренное с помощью MFM32, со средним отклонением от исходного уровня в 2,7 балла (95% ДИ: 1,5, 3,8). Улучшение MFM32 сохранялось до 2 лет после лечения (среднее изменение в 2,7 балла [95% ДИ: 1,2, 4,2]).

Европейское агентство по лекарственным препаратам отложило обязательства по представлению результатов исследований препарата Эврисди в подгруппе популяции пациентов детского возраста со спинальной мышечной атрофией (информацию о применении у детей см. в Разделе 4.2).

Применение у пациентов, ранее получавших лечение другими видами СМА-модифицирующей терапии (JEWELFISH)

Исследование BP39054 (JEWELFISH, n = 174) представляет собой открытое исследование в одной группе по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики препарата Эврисди у пациентов со СМА с манифестацией в младенческом возрасте и со СМА с поздним началом (медиана возраста - 14 лет [диапазон 1–60 лет]), которые ранее получали лечение другой одобренной (нусинерсен n = 76, онасемноген абепарвовек n = 14) или исследуемой СМА-модифицирующей терапией. На исходном уровне из 168 пациентов в возрасте 2-60 лет, 83% пациентов страдали сколиозом и у 63% оценка по Расширенной шкале оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE) составляла <10 баллов.

В анализе через 24 месяца лечения пациенты в возрасте 2–60 лет показали общую стабилизацию двигательной функции по шкале MFM-32 и RULM (n = 137 и n = 133, соответственно). Пациенты младше 2 лет (n = 6) поддерживали достигнутые этапы развития или достигли этапов развития, такие как самостоятельное удержание головы, перекачивание и положение сидя. Все пациенты на амбулаторном лечении (в возрасте 5-46 лет, n = 15) сохранили способность ходить.

СМА без выраженных симптомов (RAINBOWFISH)

Исследование BN40703 (RAINBOWFISH) представляет собой текущее открытое многоцентровое клиническое исследование с одной группой с целью изучения эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата Эврисди у новорожденных от момента рождения до 6 недель (на момент применения первой дозы) со СМА, диагностированной с помощью генетического анализа, но без выраженных симптомов.

На момент проведения промежуточного анализа в исследование RAINBOWFISH в общей сложности было зарегистрировано 18 пациентов со СМА без выраженных симптомов. Предварительную эффективность у пациентов со СМА без выраженных симптомов оценивали у 7 пациентов, которые получали лечение препаратом Эврисди в течение не менее 12 месяцев: четыре пациента имели 2 копии гена SMN2, 2 пациента имели 3 копии гена SMN2 и 1 пациент имел 4 или более копий гена SMN2. У этих 7 пациентов медиана возраста на момент применения первой дозы составляла 35 дней (диапазон: 16–40 дней), 71% составлял пациентов женского пола, 100% были европеоидной расы.

Шесть (6) пациентов с 2 или 3 копиями SMN2 достигли следующих этапов моторного развития по оценке HINE-2 на 12-й месяц: 6 пациентов достигли положения сидя (5 пациентов могли поворачиваться/переворачиваться и 1 пациент достиг стабильного положения сидя); 4 пациента могли стоять (3 пациента могли стоять без поддержки и 1 пациент мог стоять с поддержкой) и 3 пациента могли самостоятельно ходить. Все пациенты были живы через 12 месяцев без необходимости в постоянной вентиляции легких и могли принимать пищу перорально.

5.2 Фармакокинетические свойства

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

После приема препарата в виде раствора для приема внутрь фармакокинетика рисдиплама была приблизительно линейной от 0,6 до 18 мг. Фармакокинетика рисдиплама наилучшим способом описана в популяционной ФК абсорбционной модели с тремя переходными компонентами, двухкомпонентным распределением и выведением первого порядка. Было обнаружено, что масса тела и возраст оказывают значительное влияние на фармакокинетику.

Расчетное воздействие (средняя $AUC_{0-24ч}$) для пациентов со СМА с манифестацией в младенческом возрасте (возраст 2-7 месяцев на момент включения в исследование) при терапевтической дозе 0,2 мг/кг один раз в день составляла 1930 нг.ч/мл. Расчетная средняя экспозиция у новорожденных без выраженных симптомов (в возрасте от 20 дней до 2 месяцев) в исследовании RAINBOWFISH составляла 2100 нг.ч/мл при дозе 0,15 мг/кг через 2 недели применения один раз в сутки. Расчетное воздействие на пациентов со СМА с поздним началом (2-25 лет на момент включения) в исследовании SUNFISH (Часть 2) при применении терапевтической дозы (0,25 мг/кг один раз в день для пациентов с массой тела <20 кг; 5 мг один раз в день для пациентов с массой тела ≥ 20 кг) составляла 2070 нг.ч/мл. Наблюдаемая максимальная концентрация (средняя C_{max}) составляла 194 нг/мл при 0,2 мг/кг в исследовании FIREFISH и 120 нг/мл в исследовании SUNFISH, часть 2, 129 нг/мл в исследовании JEWELFISH и расчетная максимальная концентрация при применении дозы 0,15 мг/кг составляла 114 нг/мл в исследовании RAINBOWFISH.

5.2.1. Абсорбция

Рисдиплам быстро всасывался при приеме натощак с t_{max} в плазме в диапазоне от 1 до 4 часов после приема внутрь. Основываясь на ограниченных данных ($n = 3$), пища (завтрак с высоким содержанием жиров и калорий) не оказывала значимого влияния на воздействие рисдиплама. В клинических исследованиях рисдиплам давали во время утреннего приема пищи или после кормления грудью.

5.2.2. Распределение

Рисдиплам равномерно распределяется по всем частям тела, включая центральную нервную систему (ЦНС), преодолевая гематоэнцефалический барьер, что приводит к увеличению белка SMN в ЦНС и по всему телу. Концентрации рисдиплама в плазме и белка SMN в крови отражают его распределение и фармакодинамические эффекты в таких тканях, как мозг и мышцы.

Оценки фармакокинетических показателей популяции составили 98 л для кажущегося центрального объема распределения, 93 л для периферического объема и 0,68 л/час для межкамерного клиренса.

Рисдиплам преимущественно связывается с сывороточным альбумином, без какого-либо связывания с кислым гликопротеином альфа-1, со свободной фракцией 11%.

5.2.3. Биотрансформация

Рисдиплам в основном метаболизируется FMO1 и FMO3, а также CYP 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7. Одновременный прием 200 мг итраконазола два раза в день, сильного ингибитора CYP3A, с однократной пероральной дозой рисдиплама 6 мг не оказал клинически значимого влияния на показатели ФК рисдиплама (увеличение AUC на 11%, снижение C_{max} на 9%).

5.2.4. Элиминация

Анализ ФК популяции показал, что кажущийся общий клиренс (CL/F) для рисдиплама составляет 2,6 л/ч. Эффективный период полувыведения рисдиплама у пациентов со СМА составлял примерно 50 часов.

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

Примерно 53% дозы (14% неизмененного рисдиплама) выводилось с калом и 28% — с мочой (8% неизмененного рисдиплама). Исходный лекарственный препарат был основным компонентом, обнаруженным в плазме, на долю которого приходилось 83% веществ, связанных с лекарственным препаратом, находящихся в обращении. Фармакологически неактивный метаболит M1 был идентифицирован как основной метаболит циркуляции.

Фармакокинетика в особых популяциях

Пациенты детского возраста

Масса тела и возраст были определены как ковариаты в анализе ФК популяции. На основании такой модели доза корректируется в зависимости от возраста (младше и старше 2 месяцев и лет) и массы тела (до 20 кг), чтобы получить одинаковое значение экспозиции для всех возрастных групп и диапазонов массы тела. Для пациентов младше 20 дней доступны ограниченные ФК данные, поскольку только один новорожденный в возрасте 16 дней получал рисдиплам в более низкой дозе (0,04 мг/кг) в клинических исследованиях.

Пациенты пожилого возраста

Специальные исследования по изучению ФК у пациентов со СМА старше 60 лет не проводили. Добровольцы без СМА в возрасте до 69 лет были включены в клинические фармакокинетические исследования, которые указывают на то, что для пациентов в возрасте до 69 лет корректировка дозы не требуется.

Нарушение функции почек

Исследования фармакокинетики рисдиплама у пациентов с нарушением функции почек не проводились. Выведение рисдиплама в неизмененном виде через почки незначительно (8%).

Нарушение функции печени

Легкая и умеренная печеночная недостаточность не оказала значительного влияния на ФК рисдиплама. После однократного перорального приема 5 мг рисдиплама средние отношения C_{max} и AUC составили 0,95 и 0,80 у пациентов с легкой ($n = 8$) и 1,20 и 1,08 у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности ($n = 8$) по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы ($n = 10$). Безопасность и ФК у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучали.

Этническая принадлежность

ФК рисдиплама не отличается у японцев и лиц европеоидной расы.

5.3 Данные доклинической безопасности

Нарушение репродуктивной функции

Лечение ридипламом было связано с остановкой развития мужских половых клеток у крыс и обезьян без безопасного диапазона концентраций, основанных на системных воздействиях на уровне дозы, при которой не наблюдаются побочные эффекты (NOAEL). Такое воздействие приводило к дегенерации сперматоцитов, дегенерации/некрозу сперматогенного эпителия, а также олигоспермии/аспермии в придатке яичка. Воздействие ридиплама на сперматозоиды, вероятнее всего, связано с участием препарата в клеточном цикле пролиферирующих клеток, а также зависит от конкретной стадии их деления и имеет обратимый характер. У самок крыс и обезьян, получавших ридиплам, воздействия на репродуктивные органы не отмечалось.

Исследования фертильности и раннего эмбрионального развития с одновременным применением ридиплама не проводили, поскольку остановка развития сперматозоидов и эмбриотоксический потенциал при лечении уже были изучены при терапии крыс и обезьян в других исследованиях токсичности. Ухудшение фертильности самцов или самок не наблюдалось в двух исследованиях, в которых крысы спаривались, либо после завершения 13-недельного периода лечения, начиная с отлучения от груди, либо через 8 недель после завершения 4-недельного периода лечения, начинающегося с 4-го дня после рождения.

Воздействие на структуру сетчатки

Хроническое лечение обезьян ридипламом показало его влияние на сетчатку в виде дегенерации фоторецепторов, начинающейся на периферии сетчатки. После прекращения лечения влияние на ретинограмму было частично обратимым, но фоторецепторы не восстановились. Эффекты контролировали с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и электроретинографии (ЭРГ) и наблюдали при воздействии доз, превышающих вдвое терапевтическое воздействие на человека без безопасного диапазона концентраций, основанного на системных воздействиях на уровне NOAEL. Подобные результаты не наблюдались у крыс-альбиносов или пигментированных крыс при хроническом введении ридиплама в дозах, превышающих таковые у обезьян.

Воздействие на эпителиальные ткани

Воздействие на кожу, гортань и веки, а также на желудочно-кишечный тракт гистологически было доказано у крыс и обезьян, получавших ридиплам. Изменения стали заметны при применении высоких доз в течение 2 недель и более. При хроническом лечении обезьян в течение 39 недель NOAEL была при воздействии, более чем в 2 раза превышающем среднее воздействие на людей при применении терапевтической дозы.

Влияние на показатели крови

В остром микроядерном тесте в клетках костного мозга крыс наблюдалось снижение соотношения полихроматических (молодых) и нормохроматических (взрослых) эритроцитов более чем на 50%, что свидетельствует о значительной токсичности для костного мозга при высоких дозах с избыточным воздействием, в 15 раз превышающим среднее воздействие на человека при применении терапевтической дозы. При более длительном лечении крыс в течение 26 недель безопасный предел воздействия для NOAEL был примерно в 4 раза выше среднего воздействия на человека при применении терапевтической дозы.

Генотоксичность

Ридиплам не является мутагенным в тесте обратных мутаций бактерий. В клетках млекопитающих *in vitro* и в костном мозге крыс ридиплам увеличивает частоту образования микроядерных клеток. Индукция микроядер в костном мозге наблюдалась в нескольких исследованиях токсичности на крысах (взрослых и молодых животных).

NOAEL в исследованиях связана с воздействием примерно в 1,5 раза превышающим воздействие на человека при применении терапевтической дозы. Данные показали, что этот эффект является косвенным и вторичным по отношению к вмешательству рисдиплама в клеточный цикл делящихся клеток. Рисдиплам не обладает потенциалом напрямую повредить ДНК.

Токсическое воздействие на репродуктивную функцию

В исследованиях на беременных самках крыс, получавших рисдиплам, была установлена эмбриофетотоксичность, приводившая к снижению массы тела плода и замедленному развитию. NOAEL такого воздействия приблизительно в два раза превышала уровни воздействия, наблюдаемые при приеме терапевтической дозы рисдиплама у пациентов. В исследованиях на беременных самках кроликов был установлен дисморфогенный эффект, который отмечался при воздействии, также связанном с материнской токсичностью. Он наблюдался у четырех плодов (4 %) из четырех пометов (22 %) с гидроцефалией. NOAEL приблизительно в четыре раза превышала уровни воздействия, наблюдаемые при приеме терапевтической дозы рисдиплама у пациентов. В исследовании пренатального и постнатального развития у крыс, ежедневно получавших рисдиплам, установлена небольшая задержка срока беременности. Исследования на беременных и кормящих крысах показали, что рисдиплам проникает через плацентарный барьер и выделяется с молоком.

Канцерогенность

Рисдиплам не продемонстрировал канцерогенного потенциала при применении у трансгенных мышей gasH2 в течение 6 месяцев, а также в рамках двухлетнего исследования на крысах при экспозиции, эквивалентной таковой у людей, получающих максимальную рекомендуемую дозу для человека (MRHD). Значимое увеличение частоты возникновения опухолей препуциальной железы у самцов крыс и клиторальной железы у самок крыс при экспозиции, в 4 раза превышающей таковую при MRHD, не имеет значения для применения у людей, поскольку оба указанных органа специфичны для грызунов.

Исследования токсичности на неполовозрелых животных

Данные по неполовозрелым животным не выявили особую опасность для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

маннитол (E 421)

изомальт (E 953)

ароматизатор клубничный (Содержит: мальтодекстрин кукурузный, крахмал кукурузный модифицированный восковой (E1450), ароматизаторы)

винная кислота (E 334)

натрия бензоат (E 211)

макрогол/полиэтиленгликоль 6000

сукралоза

аскорбиновая кислота (E 300)

динатрия эдетата дигидрат

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь

2 года

Восстановленный раствор для приема внутрь

64 дня в холодильнике (2–8°C).

При необходимости пациент или лицо, осуществляющее за ним уход, могут хранить раствор для приема внутрь при комнатной температуре (ниже 40°C) в течение не более 120 часов (5 дней). Раствор для приема внутрь должен быть возвращен в холодильник, сразу же как больше нет необходимости держать флакон при комнатной температуре. Общее время вне холодильника (ниже 40°C) должно отслеживаться.

Раствор для приема внутрь следует выбросить, если он хранился при комнатной температуре (ниже 40°C) в общей сложности более 120 часов (5 дней) или в течение любого периода времени при температуре выше 40°C.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении**Порошок для приготовления раствора для приема внутрь**

Хранить в оригинальном флаконе из темного стекла для защиты от света.

Восстановленный раствор для приема внутрь

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата представлены в разделе 6.3.

Хранить раствор для приема внутрь в оригинальном флаконе из темного стекла для защиты от света.

Хранить флакон всегда в вертикальном положении с плотно закрытой крышкой.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 2 г порошка во флакон темного стекла (гидролитический класс III Ф.США/ЕФ) с завинчивающейся пластиковой крышкой, оснащенной уплотнительным диском, с защитой от детей и кольцом первого вскрытия.

1 флакон вместе с размещенными в отдельном прозрачном пакете адаптером из полиэтилена, 2 пероральными шприцами из полипропилена вместимостью 1 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования), 2 пероральными шприцами из полипропилена вместимостью 6 мл (помещенными в непрозрачный пакет с маркировкой, обозначающей объем дозирования), один градуированный шприц желтого цвета объемом 12 мл, предназначенный для перорального введения препарата и инструкцию по применению и руководство по разведению (только для медицинских работников) помещают в картонную пачку.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Перед применением СЗ (врач, помощник врача, медсестра, фельдшер; провизор, фармацевт) должен восстановить порошок Эврисди до раствора для приема внутрь.

Приготовление

Следует соблюдать осторожность при работе с порошком Эврисди для приготовления раствора для приема внутрь (см. раздел 4.4). Избегайте вдыхания и прямого контакта с кожей или слизистыми оболочками сухого порошка и приготовленного раствора.

Надевайте одноразовые перчатки во время приготовления раствора, протрите внешнюю поверхность флакона/крышки и рабочую поверхность после приготовления раствора. В

случае контакта тщательно промойте участок водой с мылом; промойте глаза водой.

Инструкция по приготовлению раствора:

1. Осторожно постучите по дну закрытого стеклянного флакона, чтобы разрыхлить порошок.
2. Снимите пробку. Не выбрасывайте ее.
3. Во флакон с Эврисди осторожно налейте 79 мл воды очищенной или воды для инъекций, чтобы получить раствор для приема внутрь 0,75 мг/мл.
4. Удерживайте флакон с препаратом на столе одной рукой. Вставляют адаптер в отверстие флакона, прижав его к краю емкости другой рукой. Убедитесь, что адаптер полностью прижат к краю флакона.
5. Плотнo закройте флакон крышкой. Убедитесь, что он полностью закрыт, а затем хорошо встряхните в течение 15 секунд. Необходимо подождать 10 минут. Должен получиться прозрачный раствор. Затем повторно встряхивайте в течение еще 15 секунд.
6. Укажите дату «Дата утилизации» раствора на этикетке флакона и картонной пачке. (дата «Дата утилизации» рассчитывается как 64 дня после приготовления раствора, день приготовления раствора считается днем 0). Поместите флакон обратно в оригинальную картонную пачку вместе со шприцами (в пакетах), листком-вкладышем и буклетом с инструкцией по медицинскому применению. Упаковку необходимо хранить в холодильнике (от 2 до 8 °C).

Утилизируйте любую неиспользованную часть через 64 дня после приготовления раствора. Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы необходимо утилизировать в соответствии с требованиями местных регуляторных органов.

6.7. Порядок отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе, 124, CH-4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе, 124, CH-4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Выпускающий контроль качества:

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Швейцария
Ф. Хоффманн-Ля Рош., Вурмисвег, CH-4303 Кайзераугст, Швейцария

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять в адрес

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

220030, г. Минск, ул. Свердлова 2, 1-й этаж, помещение 20

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

E-mail: belarus.safety@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

НД РБ

96 11 - 2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
SPC_Belarus_v.3.0

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ: 18.08.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА: