

ВАЖНЫЕ МОМЕНТЫ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Эти рекомендации содержат не всю необходимую информацию по безопасному и эффективному применению препарата ЭВРИСДИ. См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата ЭВРИСДИ.

ЭВРИСДИ™ (рисдиплам) для приготовления раствора для приема внутрь

Первичное одобрение в США: 2020 г.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат ЭВРИСДИ представляет собой модификатор сплайсинга гена выживаемости двигательных нейронов 2 (SMN2), показанный для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у пациентов в возрасте 2 месяцев и старше. (1)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Перед выдачей препарат ЭВРИСДИ должен быть приготовлен (восстановлен) фармацевтом.

Препарат принимают внутрь один раз в сутки после приема пищи при помощи предоставляемого перорального шприца. (2.1, 2.4)

Возраст и масса тела	Рекомендованная суточная доза
от 2 месяцев до менее 2 лет	0,2 мг/кг
от 2 лет и старше (масса тела менее 20 кг)	0,25 мг/кг
от 2 лет и старше (масса тела 20 кг и больше)	5 мг

Важные указания по приготовлению и введению см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. (2.1, 2.4)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКА

В отношении раствора для приема внутрь: 60 мг рисдиплама в виде порошка для разведения для получения раствора с концентрацией 0,75 мг/мл. (3)

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ: СОДЕРЖАНИЕ*

- ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
- СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
 - Важные указания по введению
 - Информация по дозированию
 - Пропуск дозы
 - Приготовление раствора для приема внутрь фармацевтом
- ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКА
- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ
 - Опыт применения в клинических исследованиях
- ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
 - Влияние препарата эврисди на субстраты переносчиков белка экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (МАТЕ)
- ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ
 - Беременность
 - Период грудного вскармливания.
 - Женщины и мужчины с сохраненной репродуктивной функцией
 - Применение у детей
 - Применение у пациентов пожилого возраста
 - Нарушение функции печени

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет. (4)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Самыми частыми нежелательными реакциями у пациентов с поздней манифестацией СМА (с частотой не менее 10% среди пациентов, получавших препарат ЭВРИСДИ, и более часто по сравнению с контролем) были лихорадка, диарея и сыпь. (6.1)

Самые частые нежелательные реакции у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте были сходны с наблюдавшимися у пациентов с поздней манифестацией СМА. Кроме того, нежелательные реакции с частотой не менее 10% включали инфекцию верхних дыхательных путей, пневмонию, запор и рвоту. (6.1)

Для подачи сообщения о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ свяжитесь с представителем компании «Дженентек» по телефону 1-888-835-2555 или с Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) по телефону 1-800-FDA-1088 или через веб-сайт www.fda.gov/medwatch.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Следует избегать одновременного использования с препаратами, которые являются субстратами переносчиков белка экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (МАТЕ) (7.1)

ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ

Беременность: на основании данных, полученных у животных, препарат может причинить вред плоду. (8.1)

Нарушение функции печени: применения у пациентов с нарушением функции печени следует избегать. (8.6)

ИНФОРМАЦИЮ ПО КОНСУЛЬТИРОВАНИЮ ПАЦИЕНТОВ и одобренную FDA инструкцию по применению для пациентов см. в разделе 17.

Пересмотр: 8/2020

- ОПИСАНИЕ
- КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
 - Механизм действия
 - Фармакодинамика
 - Фармакокинетика
- ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
 - Канцерогенность, мутагенность, нарушение фертильности
 - Токсикологические и/или фармакологические исследования у животных
- КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
 - СМА с манифестацией в младенческом возрасте
 - СМА с поздней манифестацией
- ФОРМА ВЫПУСКА/ПРАВИЛА ХРАНЕНИЯ И ОБРАЩЕНИЯ
 - Форма выпуска
 - Условия хранения и правила обращения
- ИНФОРМАЦИЯ ПО КОНСУЛЬТИРОВАНИЮ ПАЦИЕНТОВ

* Разделы и подразделы, не включенные в полную инструкцию по медицинскому применению, в перечне не приведены.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат ЭВРИСДИ показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) у пациентов в возрасте 2 месяцев и старше.

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Важные указания по введению

Приготовление дозы

Рекомендуется, чтобы перед введением первой дозы медицинский работник обсудил с пациентом или лицом, осуществляющим уход за пациентом, каким образом следует готовить назначенную суточную дозу [см. *Руководство по использованию*].

Пациента или лицо, осуществляющее уход за пациентом, инструктируют, каким образом следует готовить дозу при помощи предоставляемого многоразового перорального шприца.

Препарат ЭВРИСДИ следует принимать сразу же после набора в пероральный шприц. Если препарат ЭВРИСДИ не был принят в течение 5 минут, следует утилизировать препарат из перорального шприца и приготовить новую дозу.

Введение дозы

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

У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, препарат ЭВРИСДИ следует вводить после кормления. Препарат ЭВРИСДИ нельзя смешивать с молочной смесью или грудным молоком.

Проинструктируйте пациента о необходимости выпить воду после приема препарата ЭВРИСДИ для гарантии, что препарат проглочен полностью.

В случае, если пациент не может глотать, и у него установлена назогастральная или гастростомическая трубка, препарат ЭВРИСДИ можно вводить через трубку. После введения препарата ЭВРИСДИ необходимо промыть трубку водой [см. *Руководство по использованию*].

2.2 Информация по дозированию

Препарат ЭВРИСДИ вводится внутрь один раз в сутки. Рекомендуемая доза определяется в зависимости от возраста и массы тела (см. таблицу 1).

Таблица 1 Режим дозирования у взрослых и детей в зависимости от возраста и массы тела

Возраст и масса тела	Рекомендуемая суточная доза
от 2 месяцев до менее 2 лет	0,2 мг/кг
от 2 лет и старше (масса тела менее 20 кг)	0,25 мг/кг
от 2 лет и старше (масса тела 20 кг и больше)	5 мг

2.3 Пропуск дозы

Если прием препарата ЭВРИСДИ был пропущен и прошло не более 6 часов с момента пропуска дозы, следует принять препарат как можно скорее. На следующий день можно возобновить обычную схему лечения. В противном случае следует пропустить прием пропущенной дозы, а следующую дозу принять в обычное запланированное время на следующий день.

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

2.4 Приготовление раствора для приема внутрь фармацевтом

Перед выдачей пациенту порошок ЭВРИСДИ должен быть восстановлен фармацевтом для получения раствора для приема внутрь.

Приготовление раствора препарата ЭВРИСДИ для приема внутрь с концентрацией 0,75 мг/мл

«Руководство по разведению» препарата ЭВРИСДИ содержит более подробные инструкции по приготовлению и введению раствора для приема внутрь [см. *Руководство по разведению*].

При работе с порошком ЭВРИСДИ для приготовления раствора для приема внутрь следует соблюдать осторожность. Необходимо избегать вдыхания сухого порошка и разведенного раствора и прямого контакта с кожей или слизистыми оболочками. Если такой контакт все же произошел, нужно тщательно промыть данный участок водой с мылом, а глаза – просто водой. Следует использовать одноразовые перчатки во время разведения и процедур очистки.

1. Аккуратно постучите по дну закрытого стеклянного флакона для разрыхления порошка.
2. Снимите крышку. Не выбрасывайте эту крышку.
3. Для получения раствора для приема внутрь с концентрацией 0,75 мг/мл аккуратно налейте 79 мл воды очищенной во флакон с препаратом ЭВРИСДИ. Не смешивайте препарат ЭВРИСДИ с молочной смесью или грудным молоком.
4. Вставьте адаптер для флакона в открытый флакон, вдавив его в горлышко флакона. Убедитесь, что адаптер полностью вошел в горлышко флакона.
5. Наденьте крышку обратно на флакон и тщательно встряхивайте флакон в течение 15 секунд. Подождите 10 минут. Должен получиться прозрачный раствор. Если этого не произошло, следует тщательно встряхивать флакон в течение еще 15 секунд.
6. Запишите дату истечения срока годности разведенного раствора для приема внутрь (рассчитывается как 64 дня после разведения) и номер серии на этикетке флакона. Оторвите часть этикетки флакона, где указана дата истечения срока годности порошка.
7. Поместите флакон обратно в оригинальную картонную пачку.

8. В зависимости от дозы, назначенной пациенту, выберите пероральный шприц соответствующего объема (6 мл или 12 мл) и выньте из картонной пачки другие пероральные шприцы.
9. Выдайте «Руководство по использованию» и одобренную управлением FDA инструкцию по применению для пациентов. Предупредите пациента о необходимости прочитать важную информацию по обращению препарата, которая приведена в Руководстве по использованию.

Приготовленный раствор препарата ЭВРИСДИ для приема внутрь следует хранить в оригинальном флаконе темного стекла для защиты от света. Хранить в холодильнике при температуре 2-8°C (36-46°F). Не замораживать. Весь неиспользованный раствор следует утилизировать через 64 дня после разведения. Флакон следует хранить в вертикальном положении с плотно закрытой крышкой.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКА

Препарат ЭВРИСДИ для приготовления раствора для приема внутрь: 60 мг в виде порошка для разведения светло-желтого, желтого, серовато-желтого, зеленовато-желтого или светло-зеленого цвета. После разведения объем раствора зеленовато-желтого или желтого цвета составляет 80 мл и содержит 60 мг/80 мл (0,75 мг/мл) рисдилама.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет.

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1 Опыт применения в клинических исследованиях

Поскольку условия проводимых клинических исследований широко варьируют, частоту нежелательных реакций, наблюдаемых в ходе клинического исследования какого-либо препарата, нельзя напрямую сравнивать с этим параметром в клиническом исследовании другого препарата, и она может не отражать частоту, наблюдаемую на практике.

В рамках клинических исследований, в которые включали пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и поздней манифестацией СМА, в общей сложности 337 пациентов (52% женщины, 72% — представители европейской расы) получали препарат ЭВРИСДИ на протяжении до 32 месяцев, а 209 пациентов получали лечение в течение более 12 месяцев. 47 пациентов (14%) были в возрасте 18 лет и старше 74 (22%) — в возрасте от 12 лет до менее 18 лет, 154 (46%) — в возрасте от 2 лет до менее 12 лет, а 62 (18%) — в возрасте от 2 месяцев до менее 2 лет.

Клинические исследования у пациентов с поздней манифестацией СМА

Информация по безопасности терапии препаратом ЭВРИСДИ при поздней манифестации СМА основана на данных из рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования (часть 2 исследования 2) у пациентов со СМА типа 2 или 3 ($n = 180$) [см. Клинические исследования (14.2)]. На момент начала лечения возраст в популяции пациентов из части 2 исследования 2 составлял от 2 до 25 лет.

Самыми частыми нежелательными реакциями (отмеченными по крайней мере у 10% пациентов, получавших лечение препаратом ЭВРИСДИ, с показателем частоты, превышающим таковую в группе плацебо) в части 2 исследования 2 были лихорадка, диарея и сыпь. Нежелательные реакции, которые развились в части 2 исследования 2 по

крайней мере у 5% пациентов, получавших лечение препаратом ЭВРИСДИ, с показателем частоты на $\geq 5\%$ выше по сравнению с группой плацебо, перечислены в таблице 2.

Таблица 2 Нежелательные реакции, отмеченные в части 2 исследования 2 у $\geq 5\%$ пациентов, получавших лечение препаратом ЭВРИСДИ, с показателем частоты на $\geq 5\%$ выше по сравнению с группой плацебо

Нежелательная реакция	ЭВРИСДИ (N = 120) %	Плацебо (N = 60) %
Лихорадка ¹	22	17
Диарея	17	8
Сыпь ²	17	2
Язвы ротовой полости и афтозные язвы	7	0
Артралгия	5	0
Инфекция мочевыводящих путей ³	5	0

¹ Включая лихорадку и гиперпирексию.

² Включая сыпь, эритему, макулопапулезную сыпь, эритематозную сыпь, папулезную сыпь, аллергический дерматит и фолликулит.

³ Включая инфекцию мочевыводящих путей и цистит.

Клинические исследования у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте

Информация по безопасности лечения препаратом ЭВРИСДИ у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте основана на данных из открытого исследования с участием 62 пациентов (исследование 1) [см. Клинические исследования (14.1)]. В части 1 (n = 21) и части 2 (n = 41) исследования 1 62 пациента получали лечение препаратом ЭВРИСДИ на протяжении до 30 месяцев (31 пациент — более 12 месяцев). Возраст в популяции пациентов на момент начала лечения соответствовал диапазону от 2 до 7 месяцев (диапазон массы тела от 4,1 до 10,6 кг).

Самые частые нежелательные реакции у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте, которые получали препарат ЭВРИСДИ в рамках исследования 1, были сходны с таковыми у пациентов с поздней манифестацией СМА из исследования 2. Кроме того, представленные ниже нежелательные реакции отмечались у $\geq 10\%$ пациентов: инфекция верхних дыхательных путей (включая назофарингит, ринит, инфекцию дыхательных путей), пневмония, запор и рвота.

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

7.1 Влияние препарата Эврисди на субстраты переносчиков белка экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (MATE)

На основании данных *in vitro* сделан вывод о том, что ЭВРИСДИ может увеличивать плазменные концентрации препаратов, которые выводятся посредством белков MATE1 или MATE2-K [см. Клиническая фармакология (12.3)], например, метформина. Следует избегать одновременного применения препарата ЭВРИСДИ и субстратов MATE. Если избежать одновременного применения этих препаратов не представляется возможным, следует осуществлять мониторинг токсических проявлений, связанных с препаратом, а

также при необходимости рассмотреть вопрос о снижении дозы сопутствующих препаратов (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению этих препаратов).

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ

8.1 Беременность

Резюме данных о риске

Достаточных данных по онтогенетическому риску в связи с применением препарата ЭВРИСДИ у беременных женщин нет. В исследованиях у животных было показано, что применение рисдиплама во время беременности, а также на протяжении беременности и родов с достижением клинически значимых показателей экспозиции (или более высоких значений) сопровождалось нежелательными эффектами в отношении процесса развития (в виде эмбриофетальной смертности, пороков развития, снижения массы тела плодов, а также нарушения репродуктивной функции у потомства) [см. Данные].

Расчетный фоновый риск развития больших пороков развития и выкидышей в указанных группах неизвестен. В общей популяции США расчетный фоновый риск развития больших врожденных пороков и выкидышей в случае клинически подтвержденной беременности составляет 2%-4% и 15%-20% соответственно. Основываясь на данных, полученных у животных, следует проинформировать беременных женщин о потенциальном риске для плода.

Данные

Данные, полученные у животных

Пероральное введение рисдиплама (в дозах 0, 1, 3 или 7,5 мг/кг) беременным крысам на протяжении периода органогенеза приводило к снижению массы тела плодов и увеличению частоты структурных изменений плодов при введении в наивысшей изученной дозе, что не сопровождалось токсическими проявлениями со стороны материнского организма. Уровень без наблюдаемых нежелательных эффектов в отношении эмбриофетального развития (3 мг/кг/сут) соответствовал экспозиции препарата в плазме материнской особи, приблизительно в 2 раза выше таковой при его применении в максимальной рекомендованной дозе у человека (МРДЧ), равной 5 мг.

Пероральное введение рисдиплама (в дозах 0, 1, 4 или 12 мг/кг) беременным кроликам на протяжении периода органогенеза приводило к эмбриофетальной смертности, порокам развития плодов (гидроцефалия) и структурным изменениям плодов при введении в наивысшей изученной дозе, что сопровождалось токсическими проявлениями со стороны материнского организма. Доза, не вызывающая развития нежелательных эффектов в отношении эмбриофетального развития (4 мг/кг/сут), сопровождалась достижением экспозиции препарата в плазме материнской особи (AUC), которая была приблизительно в 4 раза выше таковой при применении у человека в МРДЧ.

При пероральном введении рисдиплама крысам на протяжении периодов беременности и лактации (в дозах 0, 0,75, 1,5 или 3 мг/кг/сут) отмечалось увеличение продолжительности беременности у самок. При этом при использовании наивысшей дозы у потомства самок отмечалось замедление полового созревания (открытие влагалища) и нарушение репродуктивной функции (снижение количества желтых тел, мест имплантации и живых эмбрионов). Доза, не вызывающая развития нежелательных эффектов в отношении пре- и постнатального развития у крыс (в дозе 1,5 мг/кг/сут),

приводила к достижению экспозиции препарата в плазме материнской особи (AUC), сходной с таковой при применении у человека в МРДЧ.

8.2 Период грудного вскармливания.

Резюме данных о риске

Данные о присутствии рисдилама в молоке человека, влиянии на детей, находящихся на грудном вскармливании, и на образование молока, отсутствуют. У лактирующих крыс, которым вводили рисдилам перорально, отмечалось выведение препарата с грудным молоком.

Следует принимать во внимание пользу грудного вскармливания для развития и здоровья младенца наряду с клинической необходимостью в лечении матери препаратом ЭВРИСДИ, а также любые потенциальные нежелательные эффекты препарата ЭВРИСДИ или основного заболевания матери в отношении младенца, находящегося на грудном вскармливании.

8.3 Женщины и мужчины с сохраненной репродуктивной функцией

Исследования рисдилама у молодых и взрослых крыс, а также у обезьян показали развитие нежелательных эффектов в отношении репродуктивных органов самцов, включая половые клетки, при достижении клинически значимой экспозиции в плазме [см. Применение в особых группах (8.4) и Доклинические токсикологические исследования (13.1)].

Тестирование на беременность

Перед началом терапии препаратом ЭВРИСДИ у женщин репродуктивного потенциала рекомендуется провести тестирование на беременность [см. Применение в особых группах (8.1)].

Контрацепция

При использовании у беременных женщин препарат ЭВРИСДИ может нанести вред эмбриону и плоду [см. Применение в особых группах (8.1)].

Пациенты женского пола

Во время лечения препаратом ЭВРИСДИ, а также по крайней мере в течение 1 месяца после приема последней дозы женщинам репродуктивного потенциала следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции.

Бесплодие

Пациенты мужского пола

Лечение препаратом ЭВРИСДИ может привести к нарушению фертильности у мужчин [см. Доклинические токсикологические исследования (13.1)].

Пациентам –мужчинам репродуктивного потенциала, получающим препарат ЭВРИСДИ, следует сообщить о его потенциальном влиянии на фертильность. До начала лечения пациенты мужского пола могут рассмотреть возможность консервации спермы.

8.4 Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата ЭВРИСДИ у педиатрических пациентов в возрасте 2 месяцев и старше установлены [см. Клинические исследования (14)].

Безопасность и эффективность препарата ЭВРИСДИ у педиатрических пациентов в возрасте младше 2 месяцев не установлены [см. Клиническая фармакология (12.3)].

Данные о токсичности у молодых животных

Пероральное введение рисдиплама (в дозах 0, 0,75, 1,5, 2,5 мг/сут) молодым крысам на протяжении периода от 4-го до 31-го дня жизни приводило к замедлению роста (снижению массы тела, длины большеберцовой кости) и задержке полового созревания самцов при использовании средней и высокой дозы). После прекращения введения препарата изменения скелета и дефицит массы тела сохранялись. При использовании высокой дозы отмечались офтальмологические изменения, которые включали формирование небольших полостей в переднем отделе стекловидного тела. После прекращения введения препарата (во всех дозах) отмечалось снижение абсолютного числа В-лимфоцитов. При использовании средних и высоких доз наблюдалось снижение массы семенников и их придатков, что коррелировало с дегенерацией эпителия семявыносящих канальцев семенников. После прекращения лечения гистопатологические данные носили обратимый характер, однако снижение массы органов сохранялось. При использовании высокой дозы наблюдалось нарушение репродуктивной функции самок (снижение индекса спаривания, индекса фертильности и частоты зачатия). Доза, не вызывающая развития неблагоприятных эффектов в отношении развития детенышей крыс до прекращения грудного вскармливания, не установлена. Наименьшая изученная доза (0,75 мг/кг/сут) сопровождалась достижением более низких плазменных показателей экспозиции (AUC) по сравнению с таковыми при применении препарата у человека в максимальной рекомендованной дозе для человека (МРДЧ), равной 5 мг.

Пероральное введение рисдиплама (в дозах 0, 1, 3 или 7,5 мг/сут) молодым крысам на протяжении периода с 22-го до 112-го дня жизни приводило к выраженному увеличению количества микроглед в костном мозге, гистопатологическим изменениям репродуктивных органов самцов (дегенерация/некроз эпителия семявыносящих канальцев, олиго/аспермия в придатках семенников, формирование спермогранулем), а также к нежелательным эффектам со стороны параметров спермы (снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, увеличение числа аномалий морфологии сперматозоидов) при использовании наивысшей изученной дозы. При применении средних и высоких доз отмечалось увеличение числа Т-лимфоцитов (общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов). После прекращения лечения эффекты в отношении репродуктивной системы и иммунной функции сохранялись. Доза, не вызывающая развития нежелательных эффектов в отношении молодых крыс после прекращения грудного вскармливания (1 мг/кг/сут), приводила к достижению более низкой плазменной экспозиции (AUC) по сравнению с таковой у человека после использования МРДЧ.

8.5 Применение у пациентов пожилого возраста

В клинические исследования препарата ЭВРИСДИ не включали пациентов в возрасте 65 лет и старше, поэтому определить, отличается ли ответ от такового у более молодых пациентов, не представляется возможным.

8.6 Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата ЭВРИСДИ у пациентов с нарушением функции печени не изучались. Поскольку рисдиплам преимущественно метаболизируется в печени, нарушение ее функции может привести к увеличению экспозиции рисдиплама

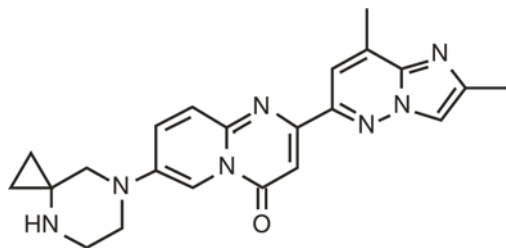
[см. Клиническая фармакология (12.3)]. Применения препарата ЭВРИСДИ у пациентов с нарушением функции печени следует избегать.

11 Описание

Препарат ЭВРИСДИ для приготовления раствора для приема внутрь содержит рисдиплам, модификатор сплайсинга РНК гена выживаемости двигательных нейронов 2 (SMN2).

Химическое название рисдиплама: 7-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)-2-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)пиридо-4Н-[1,2-а]пиримидин-4-он. Молекулярная масса рисдиплама составляет 401,46 г/моль.

Молекулярная формула рисдиплама — $C_{22}H_{23}N_7O$, химическая структура представлена ниже.



Препарат ЭВРИСДИ поставляется в виде порошка во флаконе из темного стекла. Каждый флакон содержит 60 мг рисдиплама. Неактивные ингредиенты препарата ЭВРИСДИ: аскорбиновая кислота, натрия эдетат дигидрат, изомальт, маннитол, полиэтиленгликоль 6000, бензоат натрия, клубничный ароматизатор, сукралоза и винная кислота.

После разведения порошка водой очищенной образуется раствор рисдиплама с концентрацией 60 мг/80 мл (0,75 мг/мл) [см. Способ применения и дозы (2.4)].

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Рисдиплам представляет собой модификатор сплайсинга гена выживаемости двигательных нейронов 2 (SMN2), разработанный для лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА), причиной которой являются мутации в хромосоме 5q, что приводит к недостаточности белка SMN. Исследования *in vitro* и исследования в модели СМА у трансгенных животных показали, что рисдиплам увеличивает включение экзона 7 в транскрипты матричной РНК (мРНК) SMN2, а также образование полноразмерного белка SMN в головном мозге.

Полученные в исследованиях *in vitro* и *in vivo* данные показали, что рисдиплам может вызвать альтернативный сплайсинг дополнительных генов, включая FOXM1 и MADD. Полагают, что гены FOXM1 и MADD принимают участие в регуляции клеточного цикла и развитии апоптоза соответственно. Установлено, что данные гены выступают в качестве возможных факторов развития нежелательных эффектов, отмеченных у животных.

12.2 Фармакодинамика

В клинических исследованиях применение препарата ЭВРИСДИ приводило к 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. Увеличение уровня сохранялось на протяжении всего периода лечения (не менее 12 месяцев) при всех типах СМА.

12.3 Фармакокинетика

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

После приема препарата ЭВРИСДИ в виде раствора внутрь фармакокинетика рисдиплама была приблизительно линейной в диапазоне доз от 0,6 до 18 мг (по данным исследования однократных возрастающих доз у здоровых взрослых участников), а также в диапазоне доз от 0,02 до 0,25 мг/кг один раз в сутки (по данным исследования многократных возрастающих доз у пациентов со СМА). После перорального приема рисдиплама один раз в сутки здоровыми участниками отмечалось примерно 3-кратное увеличение максимальной плазменной концентрации ($C_{\max}$) и площади под кривой зависимости плазменной концентрации от времени ($AUC_{0-24\text{ ч}}$). Экспозиция рисдиплама достигала равновесного состояния через 7-14 дней приема препарата один раз в сутки.

Всасывание

После перорального приема препарата время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$) составляет от 1 до 4 часов.

Влияние пищи

В исследованиях клинической эффективности (исследования 1 и 2) рисдиплам вводили вместе с завтраком, либо после кормления грудным молоком.

Распределение

Явный объем распределения в равновесном состоянии составляет 6,3 л/кг.

Рисдиплам преимущественно связывается с альбумином сыворотки и не связывается с альфа1-кислым гликопротеином. Свободная фракция препарата составляет 11%.

Выведение

Явный клиренс (CL/F) рисдиплама для пациента с массой тела 14,9 кг составляет 2,1 л/ч.

Терминальный период полувыведения рисдиплама у здоровых взрослых составил около 50 часов.

Метаболизм

Рисдиплам в основном метаболизируется флаavin-монооксигеназой 1 и 3 (FMO1 и FMO3), а также изоферментами цитохрома (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7.

Исходный препарат был основным компонентом плазмы, что составило 83% от общих компонентов препарата, находящихся в кровотоке. Фармакологически неактивный метаболит М1 был определен как основной циркулирующий метаболит.

Выведение

После приема 18 мг препарата примерно 53% дозы (14% в виде неизмененного рисдиплама) выводилось с калом, а 28% — с мочой (8% в виде неизмененного рисдиплама).

Особые группы

Клинически значимых различий фармакокинетики препарата ЭВРИСДИ в зависимости от расы или пола не отмечено. Влияния нарушения функции почек на экспозицию рисдиплама не ожидается.

Влияние пожилого возраста и поражения печени на фармакокинетику препарата ЭВРИСДИ не изучалось.

Пациенты детского возраста

Показано, что масса тела и возраст пациента оказывают существенное влияние на фармакокинетику рисдиплама. При применении рисдиплама в рекомендованной 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 (среднее $AUC_{0-24\text{ ч}}$) составила 1930 нг.ч/мл. При применении рисдиплама в рекомендованной 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 с поздней манифестацией СМА (от 2 до 25 лет при наборе в исследование) расчетная экспозиция составила 2050 нг.ч/мл. Наблюдаемая максимальная концентрация (средняя C_{max}) у пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте составила 184 нг/мл, а у пациентов с поздней манифестацией СМА — 148 нг/мл.

На основании литературных данных можно ожидать, что у пациентов в возрасте до 2 месяцев активность монооксигеназы FMO3 снижена, что может привести к увеличению экспозиции рисдиплама [см. Выведение]. У пациентов в возрасте младше 2 месяцев данные по фармакокинетики рисдиплама отсутствуют [см. Применение в особых группах (8.4)].

Исследования лекарственного взаимодействия

Влияние других препаратов на препарат ЭВРИСДИ

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%).

По данным исследований *in vitro* рисдиплам является слабым субстратом переносчиков MDR-1 и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Не ожидается, что ингибиторы MDR-1 или BCRP человека приведут к клинически значимому увеличению концентрации рисдиплама.

Влияние препарата ЭВРИСДИ на другие лекарственные средства

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

Препарат ЭВРИСДИ является слабым ингибитором CYP3A. При введении препарата ЭВРИСДИ здоровым взрослым участникам один раз в сутки в течение двух недель экспозиция мидазолама (чувствительного субстрата CYP3A) незначительно повышалась (AUC 11%, C_{max} 16%); данное увеличение экспозиции не рассматривается в качестве клинически значимого. Согласно фармакокинетическому моделированию, основанному на физиологии, ожидается, что данный эффект будет иметь сходную выраженность у младенцев старше 2 месяцев и детей.

Исследования *in vitro* показали, что рисдиплам и его основной метаболит в клинически значимых концентрациях не являются значимыми ингибиторами MDR1 человека, транспортного полипептида органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3, переносчика

органических анионов 1 и 3 (ОАТ 1 и 3), а также переносчика органических катионов человека 2 (ОСТ2). Рисдиплам и его метаболит, однако, являются ингибиторами переносчиков белка экстружии лекарственных препаратов и токсинов (МАТЕ) 1 и МАТЕ2-К в условиях *in vitro* [см. *Лекарственные взаимодействия* (7.1)].

13 ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

13.1 Канцерогенность, мутагенность, нарушение фертильности

Канцерогенность

Канцерогенный потенциал рисдиплама полностью не изучен. У мышей линии Tg.rasH2, которым перорально вводили рисдиплам в дозах до 9 мг/кг/сут на протяжении 26 недель, препарат не обладал канцерогенностью.

Мутагенность

В результате проведенного в условиях *in vitro* теста Эймса рисдиплам показал отрицательный результат. По данным комбинированного микроядерного теста в костном мозге и кометного анализа у крыс рисдиплам обладал кластогенным действием. Это проявлялось увеличением количества микроядер в костном мозге, тогда как результат кометного анализа был отрицательным. В исследованиях токсичности у взрослых и молодых крыс также наблюдалось выраженное увеличение количества микроядер костного мозга [см. *Применение в особых группах* (8.4)].

Нарушение фертильности

Пероральное введение рисдиплама на протяжении 4 недель (в дозах 0, 1, 3 или 9 мг/кг/сут) или 26 недель (в дозах 0, 1, 3 или 7,5 мг/кг/сут) у крыс привело к развитию гистопатологических эффектов в отношении семенников (дегенерация сперматоцитов, дегенерация/атрофия семявыносящих канальцев) и придатков семенника (дегенерация/некроз эпителия протоков); эти признаки наблюдались при использовании средних и/или высоких доз. При использовании высокой дозы в рамках 26-недельного исследования поражения семенников сохранялись к концу восстановительного периода, который соответствовал примерно одному циклу сперматогенеза у крыс. Применение дозы, не вызывающей развития нежелательных эффектов со стороны репродуктивной системы у взрослых самцов крыс (1 мг/кг/сут), сопровождалось достижением плазменных показателей экспозиции (AUC), которые были аналогичны таковым при применении препарата у человека в максимальной рекомендованной дозе для человека (МРДЧ), 5 мг.

Полноценно оценить нежелательные эффекты рисдиплама в отношении семенников у обезьян не представлялось возможным, поскольку большинство изученных обезьян еще не достигли полового созревания. Вместе с тем, пероральное введение рисдиплама (в дозах 0, 2, 4 или 6 мг/кг/сут) в течение 2 недель привело к развитию гистопатологических изменений со стороны семенников (в виде увеличения числа многоядерных клеток и дегенерации половых клеток при использовании препарата в наибольшей дозе). При использовании дозы, не вызывающей развития эффекта в виде токсичности в отношении семенников у обезьян, показатели экспозиции в плазме оказались примерно в 3 раза выше по сравнению с таковыми у человека при использовании МРДЧ.

Пероральное введение рисдиплама молодым крысам после прекращения грудного вскармливания приводило к развитию токсичности со стороны репродуктивной системы самцов (в виде дегенерации/некроза эпителия семявыносящих канальцев семенников с сопутствующей олиго/аспермией в придатках семенников и патологическими

параметрами спермы). Применение дозы, не вызывающей развития нежелательных эффектов со стороны репродуктивной системы у молодых самцов крыс после прекращения грудного вскармливания, сопровождалось достижением такой плазменной экспозиции препарата, которая была в 4 раза выше по сравнению с экспозицией у человека при использовании МРДЧ [см. Применение в особых группах (8.4)].

13.2 Токсикологические и/или фармакологические исследования у животных

Токсичность в отношении сетчатки

В исследованиях у животных отмечались функциональные и структурные нарушения сетчатки, вызванные рисдипламом. По данным исследования токсичности у обезьян продолжительностью 39 недель пероральное введение рисдиплама (в дозах 0, 1,5, 3 или 7,5/5 мг/кг/сут; после 4 недель высокую дозу снижали) сопровождалось развитием функциональных отклонений на электроретинограмме (ЭРГ). Эти признаки наблюдались у всех животных из групп лечения в средней и высокой дозе в самой ранней временной точке оценки (на 20-й неделе). Эти наблюдения были связаны с дегенерацией сетчатки, обнаруженной при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) в первый момент проведения обследования — на 22-й неделе. Дегенерация сетчатки с потерей периферических фоторецепторов носили необратимый характер. Применение дозы, не вызывающей развития изменений со стороны сетчатки (1,5 мг/кг/сут), сопровождалось достижением плазменных показателей экспозиции (AUC), сходных с таковыми при применении препарата у человека в максимальной рекомендованной дозе для человека (МРДЧ) - 5 мг.

Влияние на эпителиальные ткани

Пероральное введение рисдиплама крысам и обезьянам приводило к развитию гистопатологических изменений эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (апоптоз/некроз отдельных клеток), собственной пластинки (вакуолизация), экзокринной части поджелудочной железы (некроз отдельных клеток), кожи, языка и гортани (паракератоз/гиперплазия/дегенерация) с сопутствующим воспалением. Эффекты со стороны кожи и эпителия ЖКТ были обратимыми. Применение доз, не вызывающих развития эффектов в отношении эпителиальных тканей у крыс и обезьян, сопровождалось достижением экспозиции препарата в плазме (AUC), сходной с таковой при применении у человека в МРДЧ.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность препарата ЭВРИСДИ при лечении пациентов с манифестацией СМА в младенческом возрасте и поздней манифестацией СМА изучалась в ходе двух клинических исследований: исследования 1 (NCT02913482) и исследования 2 (NCT02908685).

Общие данные, полученные в ходе этих исследований, подтверждают эффективность препарата ЭВРИСДИ у пациентов со СМА в возрасте 2 месяцев и старше, а также обосновывают раннее начало лечения препаратом ЭВРИСДИ.

14.1 СМА с манифестацией в младенческом возрасте

Исследование 1 представляло собой открытое исследование, состоящее из двух частей, для оценки эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата ЭВРИСДИ у пациентов со СМА типа 1 (появление первых симптомов в возрасте от 28 дней до 3 месяцев). В части 1 исследования 1 (n = 21) получены данные по

эффективности и безопасности у пациентов со СМА типа 1. Дополнительная информация по безопасности получена в части 2 исследования 1 ($n = 41$) у пациентов со СМА типа 1 [см. Нежелательные реакции (6.1)].

В части 1 исследования 1 пациентов ($n = 21$) включали в одну из двух дозовых когорт. У пациентов из когорты высокой дозы ($n = 17$) дозу корректировали до рекомендованного уровня 0,2 мг/кг/сут до истечения 12 месяцев лечения, тогда как у пациентов из когорты низкой дозы ($n = 4$) коррекция дозы не производилась.

Эффективность устанавливали на основании способности сидеть без опоры в течение не менее 5 секунд (оценивается при помощи пункта 22 шкалы общего моторного развития — Шкалы Бейли для оценки развития младенцев и детей раннего возраста, третье издание [BSID-III]), а также на основании выживаемости без постоянной вентиляции легких. Под постоянной вентиляцией легких понимали необходимость в трахеостомии, неинвазивную вентиляцию (≥ 16 часов в день) или интубацию в течение свыше 21 дня подряд при отсутствии острого обратимого явления.

Медиана возраста на момент появления клинических признаков и симптомов СМА типа 1 пациентов, включенных в часть 1 исследования 1, составила 2,0 месяца (диапазон: 0,9-3,0); 71% пациентов были женского пола, 81% были представителями европеоидной расы, а 19% — азиатами. Медиана возраста на момент набора в исследование составила 6,7 месяца (диапазон: 3,3 – 6,9), а медиана времени от начала симптомов до введения первой дозы была равна 4,0 месяца (диапазон: от 2,0 до 5,8). У всех пациентов получено генетическое подтверждение гомозиготной делеции или компаунд-гетерозиготности, предрасполагающих к потере функции гена SMN1, двух копий гена SMN2.

В части 1 исследования 1 медиана продолжительности лечения препаратом ЭВРИСДИ составила 14,8 месяца (диапазон: 0,6–26,0), а 19 пациентов получали лечение не менее 12 месяцев.

41% (7/17) из числа пациентов, которые получали лечение препаратом ЭВРИСДИ в рекомендованной дозе 0,2 мг/кг/сут, через 12 месяцев терапии могли сидеть без опоры в течение 5 секунд и более (BSID-III, пункт 22). Эти результаты указывают на клинически значимое отклонение от естественного течения СМА с манифестацией в младенческом возрасте без лечения. В соответствии с естественным течением СМА с манифестацией в младенческом возрасте без лечения не ожидается, что пациенты не смогут сидеть без опоры. Кроме того, ожидается, что доля пациентов, которые доживут до возраста старше 14 месяцев без постоянной вентиляции легких, не превышает 25%. После 12 месяцев лечения препаратом ЭВРИСДИ 90% пациентов (19/21) были живы и не нуждались в постоянной вентиляции легких (а также достигли возраста 15 месяцев и старше). После по меньшей мере 23 месяцев лечения препаратом ЭВРИСДИ 81% от общего числа пациентов (17/21) были живы и не нуждались в постоянной вентиляции легких (а также достигли возраста 28 месяцев и старше; медиана — 32 месяца; диапазон: 28-45 месяцев).

14.2 СМА с поздней манифестацией

Исследование 2 представляло собой состоящее из двух частей многоцентровое исследование по изучению эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата ЭВРИСДИ у пациентов со СМА типа 2 или типа 3. Часть 1 исследования 2 предусматривала поиск диапазона доз и носила поисковый характер; в нее включили 51 пациента (14% амбулаторных). Часть 2 исследования представляла

собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, оно описано ниже.

Первичной конечной точкой в части 2 исследования 2 было изменение оценочного показателя двигательной функции - 32 (MFM32) от исходного уровня. Ключевой вторичной конечной точкой была доля пациентов с изменением общего индекса MFM32 на 12-м месяце по сравнению с исходным уровнем на 3 балла и более. Индекс MFM32 позволяет оценить двигательную функцию, которая связана с повседневной деятельностью. Общий индекс MFM32 выражают в виде процента (диапазон: 0-100) от максимально возможного индекса, причем более высокие индексы обозначают лучшую двигательную функцию. Другой ключевой вторичной конечной точкой был индекс по Обновленному модулю оценки функции верхних конечностей (RULM). RULM представляет собой инструмент, позволяющий оценить двигательную активность верхних конечностей у пациентов со СМА. Он оценивает проксимальные и дистальные двигательные функции руки. Общий индекс варьирует от 0 (невозможно выполнить все пункты) до 37 (полное выполнение всех действий без каких-либо компенсирующих приемов).

В часть 2 исследования 2 включили 180 не амбулаторных пациентов со СМА типа 2 (71%) или типа 3 (29%). Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 в группы лечения препаратом ЭВРИСДИ в рекомендованной дозе [см. *Способ применения и дозы (2.2)*] или 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 года (диапазон: 2-25 лет), а медиана времени от начала первых симптомов СМА до первого лечения составила 102,6 месяца (диапазон: 1-275). Из 180 пациентов, включенных в исследование, 51% были женщинами, 67% — представителями европеоидной расы, а 19% — азиатами. На исходном уровне у 67% пациентов выявлен сколиоз (у 32% из них — тяжелый сколиоз). Среднее значение индекса MFM32 на исходном уровне составляло 46,1, а индекса RULM — 20,1. В целом, демографические характеристики пациентов на исходном уровне были хорошо сбалансированы между группами лечения (ЭВРИСДИ и плацебо), за исключением сколиоза (63% в группе препарата ЭВРИСДИ в сравнении с 73% в группе плацебо).

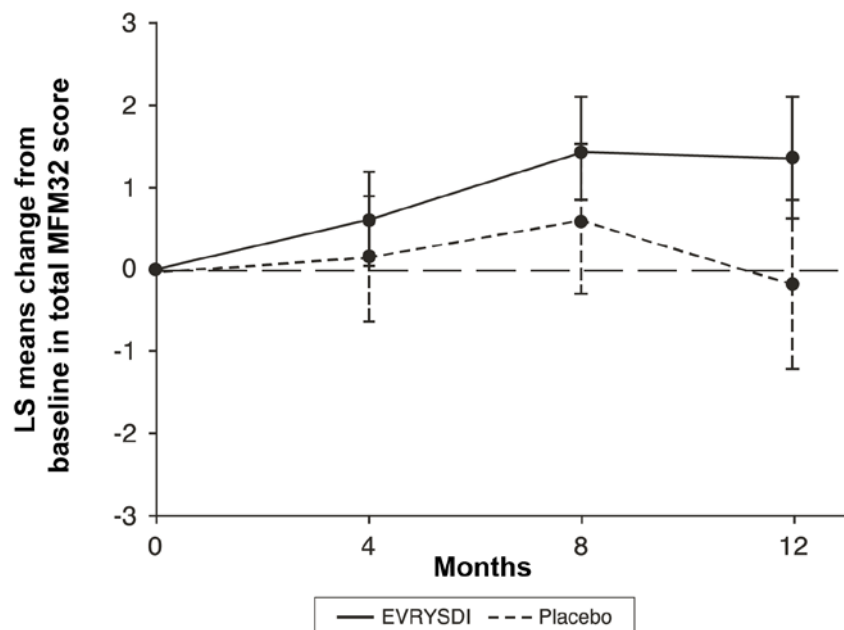
Первичный анализ изменения общего индекса MFM32 на 12-м месяце по сравнению с исходным уровнем показал клинически и статистически значимое различие между пациентами, получавшими лечение препаратом ЭВРИСДИ и плацебо. Результаты первичного анализа и ключевых вторичных конечных точек представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

**Таблица 3 Резюме данных по эффективности у пациентов с поздней манифестацией
СМА на 12-м месяце лечения (часть 2 исследования 2)**

Конечная точка	ЭВРИСДИ (N = 120)	Плацебо (N = 60)
Первичная конечная точка:		
Изменение общего индекса MFM32 на 12-м месяце от исходного уровня, среднее НК (95%-ный ДИ) ^{1,2,3}	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Различие по сравнению с плацебо, расчетное значение (95%-ный ДИ) ¹ Значение р	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Вторичные конечные точки		
Доля пациентов с изменением общего индекса MFM32 на 12-м месяце на 3 и более балла от исходного уровня (95%-ный ДИ) ^{2,3}	38,3% (28,9, 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
Отношение шансов для общего ответа (95%-ный ДИ) Значение р ⁵ с коррекцией ⁴ (без коррекции)	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Изменение общего индекса RULM на 12-м месяце от исходного уровня, среднее НК (95%-ный ДИ) ^{1,6}	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Различие по сравнению с плацебо, расчетное значение (95%-ный ДИ) Значение р ¹ с коррекцией ⁴ (без коррекции)	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

1. Анализ модели смешанных эффектов с повторными измерениями (MMRM) включает в качестве зависимой переменной изменение общего индекса от исходного уровня, а в качестве независимых переменных — общий индекс на исходном уровне, группу лечения, время, взаимодействие лечения и времени, а также переменную возрастной группы для стратификации рандомизации (от 2 до 5 лет, от 6 до 11 лет, от 12 до 17 лет, от 18 до 25 лет).
2. Общий индекс MFM рассчитывали в соответствии с руководством пользователя. Данный параметр выражали в виде процента от максимально возможного индекса для данной шкалы (т.е. сумма индексов 32 пунктов, деленная на 96 и умноженная на 100).
3. На основании правила отсутствующих данных для индекса MFM32 из анализа исключили 6 пациентов (препарат ЭВРИСДИ, n = 115; плацебо-контроль, n = 59).
4. В отношении конечных точек, включенных в иерархическое тестирование, были получены скорректированные значения р, рассчитанные на основании всех значений р для конечных точек в порядке иерархии до текущей конечной точки.
5. Анализ логистической регрессии включал в качестве независимых переменных общий индекс на исходном уровне, группу лечения и возраста.
6. На основании правила отсутствующих данных для индекса RULM из анализа исключили 3 пациентов (ЭВРИСДИ, n = 119; контроль плацебо, n = 58).

Рисунок 1 Среднее изменение общего индекса MFM32 в течение 12 месяцев от исходного уровня (часть 2 исследования 2)^{1,2}



LS means change from baseline in total MFM32 score	Изменение общего индекса MFM32 от исходного уровня по методу средних НК
Month	Месяцы
EVRYSDI	ЭВРИСДИ
Placebo	Плацебо

¹ Планки погрешностей обозначают 95%-ный доверительный интервал.

² Общий индекс MFM рассчитывали в соответствии с руководством пользователя. Данный параметр выражали в виде процента от максимально возможного индекса для данной шкалы (т.е. сумма индексов 32 пунктов, деленная на 96 и умноженная на 100).

16 ФОРМА ВЫПУСКА/ПРАВИЛА ХРАНЕНИЯ И ОБРАЩЕНИЯ

16.1 Форма выпуска

Каждый флакон из темного стекла препарата ЭВРИСДИ упакован вместе с адаптером флакона, двумя многоразовыми пероральными шприцами объемом 6 мл, а также двумя многоразовыми пероральными шприцами объемом 12 мл. Препарат ЭВРИСДИ для приготовления раствора для приема внутрь представляет собой порошок светло-желтого, желтого, серовато-желтого, зеленовато-желтого или светло-зеленого цвета. Каждый флакон содержит 60 мг рисдиплама (NDC 50242-175-07).

16.2 Условия хранения и правила обращения

Сухой порошок хранить при температуре от 20°C до 25°C (от 68°F до 77°F), допустимы колебания с диапазоне от 15°C до 30°C (от 59°F до 86°F) [см. статью «Контролируемая комнатная температура» Фарм. США]. Хранить в оригинальной картонной упаковке.

Приготовленный раствор для приема внутрь препарата ЭВРИСДИ следует хранить в оригинальном флаконе темного стекла для защиты от света. Хранить в холодильнике при температуре 2 - 8°C (36 - 46°F) [см. Способ применения и дозы (2.4)].

17 ИНФОРМАЦИЯ ПО КОНСУЛЬТИРОВАНИЮ ПАЦИЕНТОВ

Пациентам рекомендуется ознакомиться с одобренной Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) инструкцией для пациентов (Информация для пациента и Руководство по использованию).

Риск для беременности и плода

Способных к деторождению и беременных женщин следует проинформировать о том, что на основании результатов исследований у животных препарат ЭВРИСДИ может оказывать отрицательное воздействие на плод [см. *Применение в особых группах (8.1)*].

У женщин детородного потенциала следует выяснить, не являются ли они беременными, могут ли быть беременными и не пытаются ли забеременеть.

Во время лечения препаратом ЭВРИСДИ, а также по крайней мере в течение 1 месяца после прекращения лечения женщинам детородного потенциала следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции.

Пациентов женского пола следует проинструктировать немедленно проинформировать врача в случае наступления беременности или о планируемой беременности [см. *Применение в особых группах (8.3)*].

Потенциальные эффекты в отношении фертильности у мужчин

Пациентов мужского пола следует проинформировать о том, что во время лечения препаратом ЭВРИСДИ возможно развитие нарушения фертильности [см. *Применение в особых группах (8.3)*].

Инструкции по приготовлению раствора для приема внутрь

Рекомендуйте пациентам удостовериться в том, что при получении препарата ЭВРИСДИ из аптеки он представлен в жидкой лекарственной форме.

Проинструктируйте пациента/лицо, осуществляющее уход за пациентом, о том, что следует принимать препарат ЭВРИСДИ после приема пищи или грудного вскармливания приблизительно в одно и то же время каждый день. Кроме того, проинструктируйте лицо, осуществляющее уход за пациентом, о том, что не следует смешивать препарат ЭВРИСДИ с молочной смесью или грудным молоком.

Проинструктируйте пациента/лицо, осуществляющее уход за пациентом, о необходимости приема препарата ЭВРИСДИ сразу же после набора в многоразовый пероральный шприц [см. *Способ применения и дозы (2.1)*].

ЭВРИСДИ™ [рисдиплам]

Дистрибьютор:

Компания «Дженентек, Инк.», член
группы компаний «Рош», США,
Калифорния 94080-4990, Южный Сан-
Франциско, Ди-Эн-Эй Вэй, 1

ЭВРИСДИ — торговая марка компании

«Дженентек, Инк.»

© 2020 «Дженентек, Инк». Все права защищены.