

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре условная регистрация и по нему ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная ОХЛП будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глевентра, 8,86 мг/мл, суспензия для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гивиностат.

Каждый мл суспензии для приема внутрь содержит 8,86 мг гивиностата (в виде гидрохлорида моногидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия бензоат (E211), изомальт (E953), натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для приема внутрь.

Суспензия от белого до почти белого или слегка розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Глевентра показан к применению в амбулаторных условиях у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше для лечения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД), получающих сопутствующее лечение кортикостероидами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Глевентра должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с МДД.

Режим дозирования

Взрослые

До начала приема гивиностата необходимо определить исходное количество тромбоцитов и триглицеридов. Гивиностат не следует назначать пациентам с количеством тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Следует контролировать количество тромбоцитов и триглицеридов во время

лечения в соответствии с рекомендациями, чтобы определить необходимость коррекции дозы (см. раздел 4.4 и инструкции по коррекции дозы ниже).

Пациентам с сопутствующими заболеваниями сердца и пациентам, применяющим лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT, необходимо проведение электрокардиографии (ЭКГ) до начала лечения гивиностатом, во время применения препарата и по клиническим показаниям (см. раздел 4.4).

Рекомендуемый режим дозирования препарата Глевентра основан на массе тела.

Препарат Глевентра назначается для приема внутрь два раза в сутки (см. таблицу 1).

Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования гивиностата у пациентов в возрасте от 6 лет и старше

Масса тела*	Режим дозирования	Объем суспензии для приема внутрь
от 15 кг до < 20 кг	22,2 мг два раза в сутки	2,5 мл два раза в сутки
от 20 кг до < 40 кг	31 мг два раза в сутки	3,5 мл два раза в сутки
от 40 кг до < 60 кг	44,3 мг два раза в сутки	5 мл два раза в сутки
≥ 60 кг	53,2 мг два раза в сутки	6 мл два раза в сутки

* В зависимости от фактической массы тела.

Коррекция дозы при тромбоцитопении, диарее или гипертриглицеридемии

Коррекция дозы препарата (см. таблицу 2) требуется при возникновении следующих симптомов:

- Число тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ подтверждено по результатам двух оценок с интервалом в одну неделю
или
- Умеренная или тяжелая диарея (более 4 раз в сутки)
или
- Уровень триглицеридов натощак $> 300 \text{ мг/дл}$, подтвержденный результатами двух оценок с интервалом в одну неделю.

В зависимости от тяжести этих нежелательных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения до принятия решения об изменении дозы.

Таблица 2. Рекомендованное изменение режима дозирования препарата при развитии нежелательных реакций у пациентов с МДД

Масса тела*	Первое изменение режима дозирования**		Второе изменение режима дозирования***	
	Режим дозирования	Объем суспензии для приема внутрь	Режим дозирования	Объем суспензии для приема внутрь
от 15 кг до < 20 кг	17,7 мг два раза в сутки	2 мл два раза в сутки	13,3 мг два раза в сутки	1,5 мл два раза в сутки
от 20 кг до < 40 кг	22,2 мг два раза в сутки	2,5 мл два раза в сутки	17,7 мг два раза в сутки	2 мл два раза в сутки
от 40 кг до < 60 кг	31 мг два раза в сутки	3,5 мл два раза в сутки	26,6 мг два раза в сутки	3 мл два раза в сутки
≥ 60 кг	39,9 мг два раза в сутки	4,5 мл два раза в сутки	35,4 мг два раза в сутки	4 мл два раза в сутки

* В зависимости от фактической массы тела.

** Если нежелательные реакции сохраняются после первого изменения режима дозирования, переходят ко второму изменению режима дозирования.

*** Если нежелательные реакции сохраняются после второго изменения режима дозирования, применение препарата Глевентра следует прекратить.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы пациенту не следует принимать двойную или дополнительную дозу.

Дети

Дети в возрасте старше 6 лет

У детей старше 6 лет с массой тела более 15 кг режим дозирования препарата не отличается от режима дозирования для взрослых, препарат назначается согласно таблицам выше.

Дети в возрасте от 0 до 6 лет

Безопасность и эффективность применения препарата Глевентра у детей в возрасте от 0 до 6 лет и массой тела менее 15 кг не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Перед применением суспензию следует встряхивать в течение не менее 30 секунд, переворачивая флакон на 180° примерно 40 раз, и визуально проверить однородность суспензии.

Неправильное встряхивание может привести к завышению или занижению дозы.

Препарат следует применять в неразбавленном виде (т.е. не разбавляя водой или другими жидкостями).

Суспензию следует применять с помощью градуированного шприца для перорального применения, чтобы отмерить объем суспензии, соответствующий назначенной дозе препарата Глевентра. Градуированный шприц входит в комплект.

Рекомендовано применять препарат во время приема пищи, чтобы смягчить горький вкус гивиностата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гивиностату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Изменения со стороны крови

Препарат Глевентра может вызывать дозозависимую тромбоцитопению и другие признаки миелосупрессии, включая снижение уровня гемоглобина и нейтропению, что наиболее заметно при подсчете тромбоцитов (см. раздел 4.8).

Перед началом лечения препаратом следует провести общий анализ крови. Показатели крови следует контролировать каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев лечения, на 3-м месяце, а затем каждые 3 месяца после этого. В случае стойкой тромбоцитопении режим дозирования препарата Глевентра следует изменить. Если отклонения от нормы усиливаются несмотря на изменение дозы препарата, лечение следует полностью прекратить (см. раздел 4.2).

У пациентов, которым необходимо увеличение дозы препарата из-за увеличения массы тела, следует тщательно контролировать количество тромбоцитов каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев после увеличения дозы.

Повышение уровня триглицеридов

Прием гивиностата может вызвать повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови.

Перед началом лечения гивиностатом следует измерить уровень триглицеридов.

Контроль уровня триглицеридов выполняют через 3 месяца, 6 месяцев, а затем каждые 6 месяцев. Дозу следует изменить, если уровень триглицеридов натошак превышает 300 мг/дл, как указано в разделе 4.2. Лечение препаратом Глевентра следует прекратить, если уровень триглицеридов остается повышенным несмотря на надлежащее соблюдение диеты и коррекцию дозы (см. раздел 4.2).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Нарушения со стороны ЖКТ, включая диарею, рвоту и боль в животе, являлись частыми нежелательными реакциями в ходе клинических исследований гивиностата (см. раздел 4.8).

Диарея и рвота обычно возникают в течение первых нескольких недель после начала лечения гивиностатом.

Во время лечения препаратом Глевентра могут назначаться противорвотные или противодиарейные препараты. Объем жидкости и электролиты следует восполнять по мере необходимости, чтобы предотвратить обезвоживание.

Следует изменить режим дозирования препарата Глевентра у пациентов с диареей умеренной или тяжелой степени (более 4 раз в сутки), а при сохранении выраженных симптомов лечение следует прекратить (см. раздел 4.2).

Удлинение интервала QTc

Гивиностат может вызывать удлинение интервала QTc при приеме в дозах, в 5 раз превышающих рекомендуемую.

Следует избегать применения препарата Глевентра у пациентов с повышенным риском развития желудочковых аритмий (включая тахикардию типа *torsades de pointes*), врожденным синдромом удлиненного интервала QT, ишемической болезнью сердца, нарушениями электролитного баланса, одновременно получающих другие лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT. У таких пациентов необходимо проводить ЭКГ до начала лечения препаратом Глевентра, во время применения препарата и по клиническим показаниям.

У пациентов с гипокалиемией следует скорректировать состояние до начала приема гивиностата и далее контролировать в случае обезвоживания вследствие диареи.

Прием препарата Глевентра следует прекратить, если интервал QTc составляет > 500 мс или отклонение от исходного уровня составляет > 60 мс.

Вспомогательные вещества

Изомальт (E953)

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

Натрия бензоат (E211)

Данный лекарственный препарат содержит 4,4 мг натрия бензоата на 1 мл, что эквивалентно 0,44 мг/кг.

Натрия бензоат может усиливать желтуху (пожелтение кожи и глаз) у новорожденных (в возрасте до 4 недель).

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 мл, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата Глевентра с лекарственными препаратами, которые удлиняют интервал QTc, что связано с возможным риском развития тахикардии типа *torsades de pointes*, например, с анестетиками (севофлуран, пропофол), антиаритмическими средствами III класса (амиодарон, соталол), противорвотными препаратами (ондансетрон), антибиотиками (азитромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин), противогрибковыми препаратами (флуконазол), нейролептиками (арипипразол, рисперидон) и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов (фамотидин). Данный список не является исчерпывающим.

Влияние применения гивиностата одновременно с антитромботическими препаратами на уровень тромбоцитов в крови неизвестно.

Препарат Глевентра следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно принимающих препараты, которые повышают уровень триглицеридов, поскольку это может увеличить риск развития гипертриглицеридемии.

Влияние гивиностата на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Гивиностат является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, в основном, в кишечнике.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Глевентра с лекарственными препаратами, которые являются субстратами CYP3A4 и имеют узкий терапевтический диапазон (например, такролимус, сиролимус, ловастатин, симвастатин, индинавир, силденафил, элетриптан, мидазолам).

Также нельзя исключать возможность ингибирования Р-гликопротеина (P-gr) в кишечнике. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении гивиностата с лекарственными препаратами, являющимися субстратами P-gr и имеющими узкий терапевтический диапазон.

In vitro и в ходе клинических исследований гивиностата при измерении уровня креатинина было обнаружено слабое ингибирование почечного транспортера OAT2. Следует тщательно контролировать состояние пациентов при применении препарата Глевентра в комбинации с препаратами, являющимися субстратами транспортера OAT2 и имеющими узкий терапевтический диапазон (например, метформин).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыт применения гивиностата у беременных женщин отсутствует. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата Глевентра во время беременности.

Лактация

Не установлено, проникает ли гивиностат или его метаболиты в грудное молоко, риск для

грудного ребенка исключить нельзя. При применении препарата Глевентра рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Данные о влиянии гивиностата на фертильность у человека отсутствуют. Гивиностат оказывал неблагоприятное воздействие на придаточные железы у самцов крыс, однако на фертильность животных это не влияло (см. раздел 5.3).

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

Гивиностат может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами. После приема гивиностата могут возникнуть головокружение и усталость (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности гивиностата основан на результатах двойного слепого плацебо-контролируемого 18-месячного исследования, в котором приняли участие 179 амбулаторных пациентов с МДД в возрасте от 6 лет и старше, получавших сопутствующую терапию стероидами, из которых 118 получали гивиностат в дозе до 62 мг два раза в день, а 61 – плацебо (исследование EPIDYS).

Наиболее частыми нежелательными реакциями в исследовании были: диарея (38,1 %), боль в животе (33,9 %), тромбоцитопения (32,2 %), рвота (28,8 %) и гипертриглицеридемия (22,9 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 3 представлен перечень нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе исследования EPIDYS у пациентов, получавших гивиностат, с частотой, превышающей 2 %, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Нежелательные реакции распределены по группам в соответствии с системами органов MedDRA и частотой. Частота определена следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении гивиностата в исследовании EPIDYS

Системно-органный класс	Очень часто	Часто
Инфекции и инвазии		Гастроэнтерит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения ^(a)	
Нарушения метаболизма и питания	Гипертриглицеридемия ^(d)	Снижение аппетита
Психические нарушения		Тревожность
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение
Нарушения со стороны сосудов		Гематома

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея ^(b) , рвота, боль в животе ^(c)	Запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь, эритема
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Миалгия, артралгия, мышечная слабость
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка	Усталость
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований		Повышение уровня тиреотропного гормона в крови ^(e)

- (a) Тромбоцитопения включает снижение числа тромбоцитов и собственно тромбоцитопению.
- (b) Диарея включает диарею и размягченный кал.
- (c) Боль в животе включает боль в животе и боль в верхних отделах живота.
- (d) Гипертриглицеридемия включает гипертриглицеридемию и повышение уровней триглицеридов в крови.
- (e) Повышение уровня тиреотропного гормона в крови включает нарушение функции щитовидной железы и повышение уровня тиреотропного гормона в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения со стороны крови

В ходе лечения гивиностатом было показано, что гивиностат снижает уровень тромбоцитов в крови, причем наибольшее снижение наблюдалось примерно через 88 дней, количество тромбоцитов оставалось низким на протяжении всего периода лечения. Серьезных кровотечений, связанных с тромбоцитопенией, не наблюдалось. После снижения дозы гивиностата уровень тромбоцитов нормализуется примерно через 3–4 недели. Тромбоцитопения наблюдалась у 32,2 % пациентов, получавших гивиностат, у пациентов, получавших плацебо, случаев тромбоцитопении не зарегистрировано. 86,8 % случаев тромбоцитопении были отмечены как легкой степени тяжести и 13,2 % – как средней степени тяжести. Уменьшение количества тромбоцитов привело к снижению дозы гивиностата у 28 % пациентов. Пациенты с исходным количеством тромбоцитов менее нижней границы нормы были исключены из исследования. У пациентов, получавших гивиностат, также наблюдалось снижение уровня гемоглобина и уменьшение количества нейтрофилов по сравнению с плацебо.

Изменения уровня триглицеридов

В ходе лечения гивиностатом было показано, что гивиностат повышает уровень триглицеридов, причем наибольшее повышение наблюдается примерно через 221 день. После прекращения приема гивиностата уровень триглицеридов возвращается к исходным значениям примерно через 90 дней. Повышение уровня триглицеридов (> 300 мг/дл) привело к отмене препарата и изменению дозы у 2 % и 8 % пациентов, получавших гивиностат, соответственно. Гипертриглицеридемия наблюдалась у 22,9 % пациентов, получавших гивиностат. Из них 70,4 % случаев были зарегистрированы как легкой степени тяжести, 25,9 % – как средней и один случай (3,7 %) – как тяжелой.

Нарушения со стороны ЖКТ

У пациентов, получавших гивиностат, наблюдались нарушения со стороны ЖКТ, такие как диарея, рвота и боли в животе. Диарея наблюдалась у 38 % пациентов, получавших гивиностат (при этом был зарегистрирован 1 тяжелый случай), по сравнению с 18 % пациентов, получавших плацебо. Диарея обычно возникала в течение первых нескольких недель после начала лечения гивиностатом. Рвота наблюдалась у 29 % пациентов, получавших гивиностат

(при этом сообщалось о 2 тяжелых случаях), по сравнению с 13 % пациентов, получавших плацебо. Рвота обычно появлялась в течение первых двух месяцев лечения. Боли в животе были отмечены у 34 % пациентов, получавших гивиностат (при этом был зарегистрирован 1 тяжелый случай), по сравнению с 23 % пациентов, получавших плацебо. Один случай болей в животе был серьезным.

Другие лабораторные отклонения

Нежелательные реакции, связанные с гипотиреозом и/или повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ), были отмечены у 5 % пациентов, получавших гивиностат, по сравнению с 2 % пациентов, получавших плацебо. При длительном лечении гивиностатом наблюдались частые проявления гипотиреоза. Уровень ТТГ в крови, как правило, в 2 раза превышал верхнюю границу нормы, при этом уровень гормонов щитовидной железы не изменялся или был незначительным.

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В случае подозрения на передозировку следует проводить поддерживающую терапию, включая мониторинг функции сердца.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M09AX14.

Механизм действия

Гивиностат – ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) классов I и II, который уменьшает неконтролируемую активность HDAC в дистрофичных мышцах. Повышенная активность HDAC способствует развитию патологии МДД.

Было показано, что ингибирование HDAC гивиностатом уменьшает повреждение мышечных волокон, хроническое мышечное воспаление, фиброз, отложение жира и способствует биогенезу митохондрий.

Механизм действия гивиностата не зависит от основной мутации гена дистрофина, вызывающей заболевание.

Фракция мышечного жира, измеряемая с помощью магнитно-резонансной спектроскопии

Процент жировой фракции, присутствующей в латеральной широкой мышце бедра (*vastus lateralis*) (VL MFF), в исследовании EPIDYS измерялся при помощи магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). Через 18 месяцев у пациентов с исходной жировой фракцией в диапазоне от $> 5\%$ до $\leq 30\%$ среднее увеличение жировой фракции составило $7,63\%$ у пациентов, получавших гивиностат, по сравнению с увеличением на $10,56\%$ у пациентов, получавших плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность гивиностата у пациентов с МДД оценивались в исследовании EPIDYS. Исследование EPIDYS – это 18-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы 2:1 с участием 179 амбулаторных пациентов с МДД в возрасте от 6 лет и старше. Гивиностат или плацебо назначались в дополнение к терапии кортикостероидами на протяжении всего исследования. Пациенты были разделены на 2 группы:

- Группа А (120 пациентов): субъекты с исходным уровнем VL MFF в диапазоне от $> 5\%$ до $\leq 30\%$ по результатам МРС.
- Группа В (59 пациентов): субъекты с исходным уровнем VL MFF за пределами вышеуказанного диапазона (другие критерии были такими же).

Дозировка гивиностата рассчитывалась на основании массы тела субъектов. Начальная доза первоначально составляла 17,7–62 мг гивиностата внутрь два раза в день, с последующим уменьшением дозы до 11,8–41,4 мг два раза в день.

Затем в протокол были внесены поправки, позволяющие снизить начальную дозу для новых участников исследования до 11,8–41,4 мг гивиностата два раза в день, что позволило в дальнейшем снизить дозу до 9,4–33,1 мг два раза в день.

Первичной конечной точкой в группе А (популяции для первичного анализа) было изменение времени на выполнение подъема по 4 ступенькам (4SC) через 18 месяцев. Первичная конечная точка была достигнута, гивиностат достоверно ($p=0,035$) уменьшает снижение показателя 4SC по сравнению с плацебо на основе анализа по предварительно определенной логарифмической шкале (см. таблицу 4). Когда результаты были проанализированы по нелогарифмической шкале, среднее значение 4SC увеличилось на 1,25 секунды в группе гивиностата по сравнению с 3,03 секунды в группе плацебо (см. таблицу 4). Таким образом, эффективность лечения гивиностата по сравнению с плацебо составила -1,78 секунды ($p=0,037$).

Таблица 4. Исследование EPIDYS: время 4SC (сек), изменение через 18 месяцев относительно исходного уровня (группа А)

Время 4SC	Гивиностат [§] (N = 81)	Плацебо [§] (N = 39)
Анализ с использованием логарифмической шкалы*		
Среднее по обобщенному методу наименьших квадратов (ОМНК) (СОШ по логарифмической шкале) (95 % ДИ)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Отношение средних по ОМНК (СОШ по логарифмической шкале) (95 % ДИ) р-значение	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Нелогарифмический анализ		
Среднее по методу наименьших квадратов	1,25	3,03

(МНК) (95 % ДИ)	(0,311; 2,181)	(1,666; 4,394)
Разница средних по МНК (гивиностат-плацебо) (95 % ДИ)	-1,78 (-3,462; -0,106)	
p-значение	0,0374	

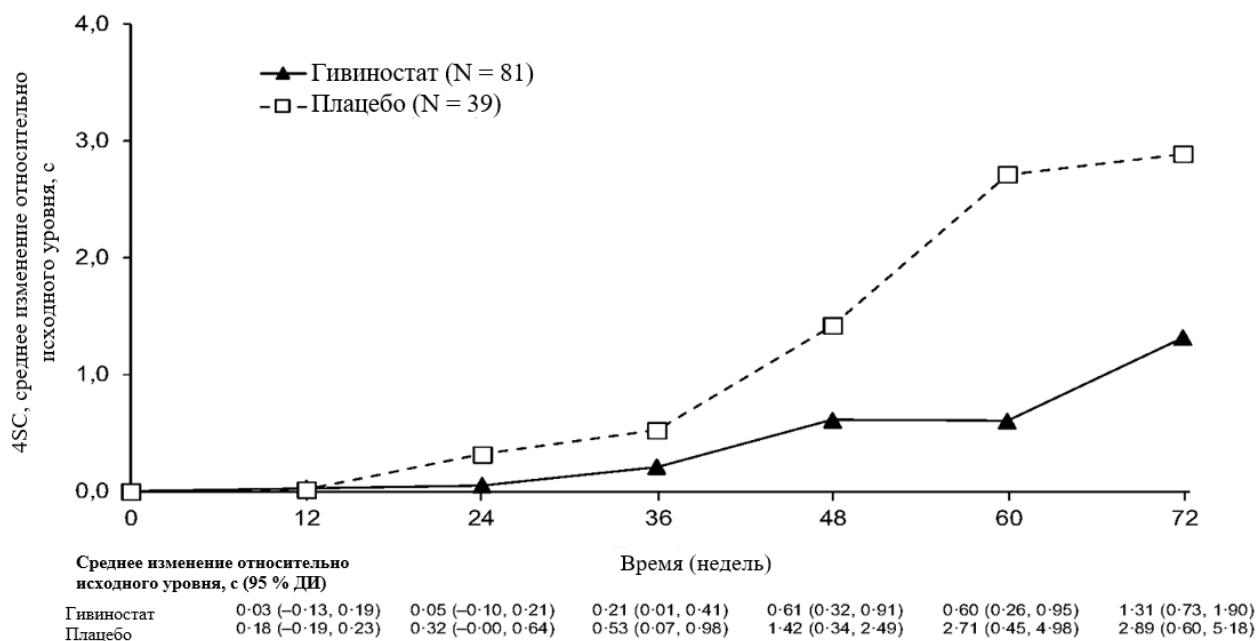
* Анализ с использованием логарифмической шкалы проводили в связи с отсутствием нормального распределения данных.

§ Гивиностат или плацебо назначали дополнительно к постоянной дозе кортикостероидов на протяжении всего исследования.

Примечание: средние по МНК, ДИ и p-значения получены на основе модели дисперсионного анализа (ANCOVA) изменения 4SC через 18 месяцев по сравнению с исходным уровнем.

Изменение среднего по ОМНК относительно исходного уровня следует интерпретировать как изменение скорости (конец исследования/исходный уровень).

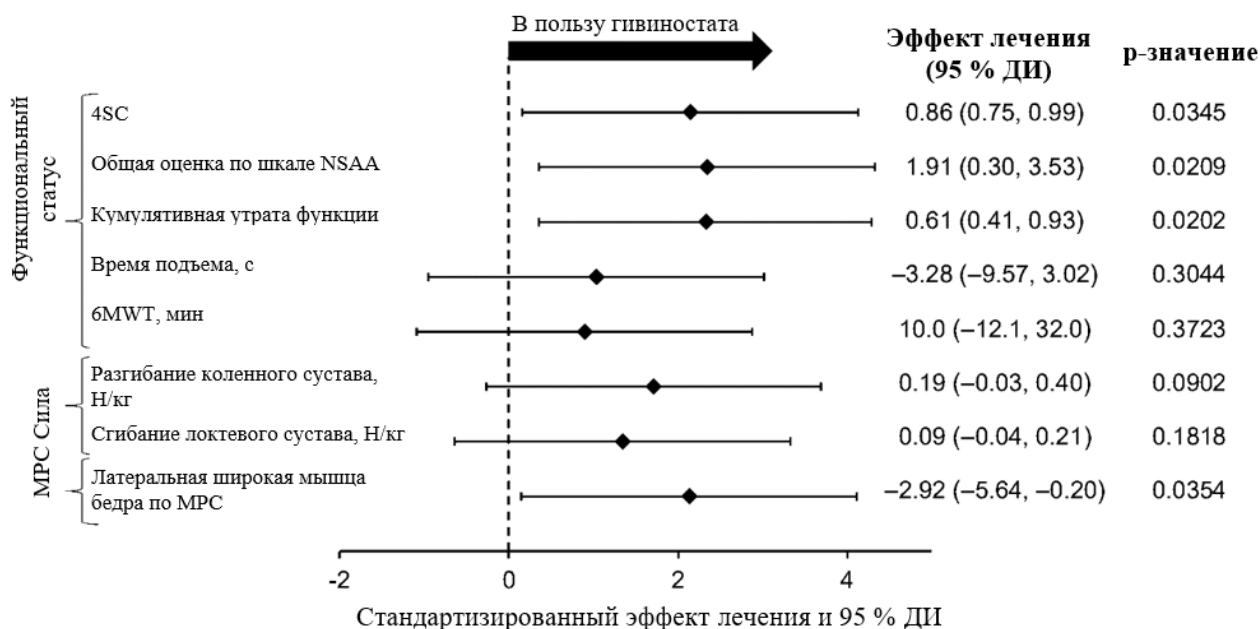
На рисунке 1 показано наблюдаемое среднее время 4SC в течение 72 недель лечения в обеих группах.



*Гивиностат или плацебо назначали дополнительно к стабильной дозе кортикостероидов на протяжении всего исследования.

Рисунок 1. Исследование 48: наблюдаемое среднее изменение 4SC, в секундах, по группам лечения в динамике (группа А)

Вторичные конечные точки оценки эффективности в группе А включали изменение функционального статуса через 18 месяцев относительно исходного уровня, оцениваемое по шкале амбулаторной оценки North Star Ambulatory Assessment (NSAA); время для подъема с пола (TTR); расстояние, проходимое за 6 минут (6MWT); мышечную силу, оцениваемую по разгибанию ноги в коленном суставе и сгибанию руки в локтевом суставе по результатам динамометрии в ручном режиме (ННМ), и жировую фракцию в латеральной широкой мышце бедра, оцениваемую методом МРС. В целом, результаты вторичных конечных точек по оценке функционального статуса, силы и морфологии мышц не имели формальной статистической значимости, исходя из предварительно установленного анализа методом Хохберга, однако все исходы свидетельствовали в пользу применения гивиностата (рисунок 2).



§ Гивиностат или плацебо назначали дополнительно к постоянной дозе кортикостероидов на протяжении всего исследования.

Рисунок 2. Исследование EPIDYS: первичные и вторичные конечные точки оценки эффективности в группах гивиностата и плацебо (Группа А)[§]

Оценку долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности гивиностата проводят в рамках продолжающегося проспективного открытого долгосрочного дополнительного исследования STUDY 51. В исследование STUDY 51 были включены пациенты, которые завершили исследование гивиностата 2-й фазы (STUDY 43), и пациенты, завершившие исследование гивиностата 3-й фазы (EPIDYS). Кроме того, в когорту открытого дополнительного исследования были включены 30 пациентов, ранее не получавших гивиностат. В общей сложности 207 пациентов мужского пола были включены в исследование и получали гивиностат в соответствии с режимом дозирования, основанном на массе тела, составляющем от 9,4 до 62 мг два раза в сутки. Все пациенты получали постоянную дозу кортикостероидов до включения в исследование и продолжают терапию кортикостероидами в течение всего исследования.

Соотношение «польза-риск» гивиностата в отсутствие сопутствующей терапии кортикостероидами у пациентов с МДД не определено.

Соотношение «польза-риск» гивиностата у неходячих пациентов не определено.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Гивиностат хорошо всасывается после приема внутрь. Средняя концентрация препарата в плазме крови увеличивается пропорционально дозе, достижение максимальной концентрации в плазме крови наблюдается примерно через 2–3 часа после приема. Стандартный прием пищи с высоким содержанием жиров приводит к некоторому увеличению системной экспозиции препарата (примерно на 30 % – значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и примерно на 20 % – значение максимальной концентрации в плазме (C_{max})), а также к задержке времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) с 2 ч до 3 ч. Достижение равновесной концентрации наблюдается через 5–7 дней после приема препарата как один, так и два раза в сутки. При применении препарата два раза в сутки наблюдалось умеренное увеличение его концентрации менее чем в 2 раза.

Анализ фармакокинетических показателей, включающий данные здоровых добровольцев, дает основания предположить, что биодоступность при приеме внутрь у человека составляет не менее 50 % после однократного приема внутрь в диапазоне доз от 44,3 до 177,2 мг.

Распределение

Гивиностат приблизительно на 96 % связывается с белками плазмы крови человека и в незначительной степени распределяется в эритроцитах (соотношение концентрации в крови к концентрации в плазме составляет 1,3).

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* с использованием ферментов человека и животных было установлено, что гивиностат подвергается интенсивному метаболизму с образованием нескольких метаболитов. CYP450 и УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGTs) не участвуют в основных метаболических реакциях. Ферменты, участвующие в образовании первичных метаболитов, были идентифицированы лишь частично. У человека и животных были определены 4 основных неактивных метаболита с различиями в количественных показателях.

Элиминация

Гивиностат демонстрирует двухфазный профиль элиминации из плазмы крови со средним периодом полувыведения около 6 часов. Элиминация гивиностата, вероятно, зависит от метаболизма с последующими почечной экскрецией и выведением с желчью. Экскреция гивиностата и основных его метаболитов с мочой у человека оценивалась у здоровых добровольцев после однократного и многократного приема гивиностата. Количество гивиностата в неизменном виде, обнаруживаемое в моче, было очень низким после однократного и многократного приема препарата два раза в сутки (менее 3 % от дозы).

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика гивиностата линейна, поскольку значение AUC_{∞} после однократного применения, сопоставимо со значениями при многократном применении гивиностата один раз в сутки, при этом возможна минимальная кумуляция активного вещества в динамике (диапазон значений коэффициента накопления 1,0–1,7).

Линейность оценивалась после однократного приема в дозировке от 44,3 до 354,4 мг и многократного приема в дозировке от 44,3 до 177,2 мг.

Масса тела

На основании популяционного фармакокинетического анализа установлено, что масса тела значимо влияет на клиренс гивиностата. Этот эффект не является линейным, т.е. эффект увеличивается при небольшой массе тела и уменьшается при массе тела от 30 кг и выше. Таким образом, рекомендуется подбирать дозу с учетом массы тела.

Особые группы пациентов

Данные популяционного фармакокинетического анализа показывают, что возраст пациента или совместное применение с кортикостероидами не оказывают влияния на фармакокинетику гивиностата.

Фармакокинетику гивиностата оценивали у пациентов мужского пола с МДД в возрасте от 6 лет.

Печеночная недостаточность

Применение гивиностата не изучалось у пациентов с печеночной недостаточностью. Следует соблюдать осторожность и осуществлять мониторинг состояния при применении препарата в данной группе пациентов.

Почечная недостаточность

Применение гивиностата не изучалось у пациентов с почечной недостаточностью. Ожидается, что нарушение функции почек не будет влиять на экспозицию гивиностата, поскольку экскреция с мочой не является значимым путем его выведения.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности при многократном введении на крысах и обезьянах наблюдалось дозозависимое снижение числа лейкоцитов со связанной атрофией органов лимфатической системы (тимус, лимфоузлы и селезенка), числа эритроцитов и тромбоцитов, а также клеток костного мозга. Было отмечено также повышение активности печеночных ферментов. У обезьян дополнительно наблюдалось индуцирование гиперплазии желчных протоков. Указанные проявления токсичности, как правило, являлись обратимыми, но развивались у животных при более низкой экспозиции гивиностата по сравнению с максимальной рекомендуемой дозой для человека (МРДЧ).

Генотоксичность и канцерогенность

Гивиностат продемонстрировал положительный результат в тесте обратной мутации у бактерий (тест Эймса) и отрицательные результаты в следующих исследованиях: тест мутагенности *in vitro* на клетках млекопитающих (ТК+/- лимфома мыши), тест мутагенности *in vivo* с использованием трансгенных крыс линии Big Blue и оценкой по конечным точкам Pig-a.

В заключение, гивиностат не представляет релевантного генотоксического потенциала *in vivo*.

В настоящее время отсутствуют данные исследований канцерогенности гивиностата.

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Гивиностат вызывал дозозависимое уменьшение размера и массы придаточных половых желез у самцов, которые начинали получать препарат сразу в минимальной дозе. У животных, получавших среднюю и высокую дозу, наблюдалось увеличение предкоитального интервала и снижение числа копулятивных пробок, что, вероятно, связано с нарушением образования эякулята. Однако не было отмечено влияния на характеристики семенной жидкости и число беременных самок.

Негативное воздействие на организм матери наблюдалось при применении высоких доз в исследованиях эмбриофетальной и пре- и постнатальной токсичности. Влияние на гестацию, эмбриофетальное развитие и характеристики помета считалось вторичным по отношению к токсичности для организма матери. Однако влияние на эмбриофетальное развитие и характеристики помета наблюдалось уже при применении средних доз в исследовании эмбриофетальной токсичности на крысах и кроликах, а также в группе низкой дозы препарата в исследовании пре- и постнатальной токсичности. Не отмечалось негативного воздействия на поведение, неврологическое развитие, половое созревание и репродуктивную функцию потомства.

В целом, влияние на репродуктивную токсичность наблюдалось у животных при более низкой экспозиции гивиностата по сравнению с МРДЧ, за исключением исследования эмбриофетальной токсичности на кроликах с резервом безопасности, который примерно в 10 раз превышал экспозицию у человека при применении МРДЧ.

Токсичность у неполовозрелых животных

При применении высоких доз препарата у крыс наблюдалось некоторое воздействие на гематологические показатели и лимфоидные органы, которое было полностью или частично обратимо. Эти эффекты наблюдались у животных при более низкой экспозиции гивиностата

по сравнению с МРДЧ. Не было отмечено связанных с лечением воздействий на рост, половое созревание, репродуктивную функцию и нейроповеденческое развитие животных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицерин
Изомальт (E953)
Полисорбат 20
Сахарин натрия
Натрия бензоат (E211)
Натрия гидроксид
Винная кислота
Камедь ксантановая
Ароматизатор сливочный (кукурузный мальтодекстрин, глицерил триацетат (E1518), эфир крахмала и натриевой соли октениллантарной кислоты (E1450), вкусоароматические компоненты)
Ароматизатор персиковый (мальтодекстрин картофельный, глицерил триацетат (E1518), модифицированный крахмал тапиоки, вкусоароматические компоненты)
Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

После первого вскрытия

После первого вскрытия допускается хранить не более 60 суток в вертикальном положении при температуре не выше 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в вертикальном положении при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света. Не замораживать.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 140 мл суспензии во флакон из темного стекла 3-го гидролитического класса или во флакон из полиэтилентерефталата темного цвета, укупоренный адаптером из полиэтилена низкой плотности и крышкой навинчиваемой из полиэтилена высокой плотности с контролем первого вскрытия и защитой от детей.

1 флакон с размещенным в отдельном прозрачном пакете пероральным градуированным шприцем из полипропилена вместимостью 5 мл вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с контролем первого вскрытия.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ПРОМОМЕД РУС»
Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13
Телефон: +7 (495) 640 25 28
Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «ПРОМОМЕД РУС»
Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13
Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)
Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ МЕР

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

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