КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Эта краткая инструкция не включают всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения ДЕЙББЮ. См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата ДЕЙББЮ.

ДЕЙББЮ™ (trofinetide) раствор для приема внутрь

Первое одобрение в США: 2023

--- НЕДАВНИЕ СУЩЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ---

Дозировка и способ применения (2.4, 2.5) 09/2024
Предупреждения и меры предосторожности (5.3) 09/2024

--- ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ---

ДЕЙББЮ показан для лечения синдрома Ретта у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше. (1)

--- ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ---

- Рекомендуемая доза принимается дважды в день, утром и вечером, в соответствии с массой тела пациента. ДЕЙББЮ можно принимать независимо от приема пищи. (2.1)

Масса тела пациента	Доза ДЕЙББЮ	Объем ДЕЙББЮ
От 9 кг до 12 кг	5000 мг 2 раза/день	25 мл 2 раза/день
От 12 кг до 20 кг	6000 мг 2 раза/день	30 мл 2 раза/день
От 20 кг до 35 кг	8000 мг 2 раза/день	40 мл 2 раза/день
От 35 кг до 50 кг	10000 мг 2 раза/день	50 мл 2 раза/день
50 кг и более	12000 мг 2 раза/день	60 мл 2 раза/день

- Может применяться перорально или через гастростому (G-зонд); дозы, вводимые через желудочно-кишечный зонд (GJ), должны вводиться через желудочный канал (G-порт). (2.2)
- См. полную инструкцию по рекомендациям по дозированию у пациентов с почечной недостаточностью. (2.5, 8.6)

--- ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКИ ---

- Раствор для приема внутрь: 200 мг/мл (3)

- ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ-

- Диарея: У большинства пациентов во время лечения ДЕЙББЮ возникает диарея. Рекомендуйте пациентам прекратить прием слабительных перед началом приема ДЕЙББЮ. При возникновении диареи пациенты должны начать противодиарейное лечение, увеличить потребление жидкости и уведомить своего лечащего врача. Прервите прием, снизьте дозу или отмените ДЕЙББЮ при возникновении тяжелой диареи или при подозрении на обезвоживание. (2.3, 5.1)
- Потеря веса: У пациентов, получающих лечение ДЕЙББЮ, может наблюдаться потеря веса. Контролируйте массу тела и прервите прием, снизьте дозу или отмените ДЕЙББЮ при значительной потере веса. (2.3, 5.2)
- Рвота: После рвоты у пациентов, получавших ДЕЙББЮ, отмечались аспирация и аспирационная пневмония. Прервите прием, снизьте дозу или отмените ДЕЙББЮ, если рвота тяжелая или возникает, несмотря на медицинские меры. (2.4, 5.3)

--- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ---

Отсутствуют. (4)

--- НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ---

Наиболее частые нежелательные реакции (возникали как минимум у 10% пациентов, получавших ДЕЙББЮ, и как минимум на 2% чаще, чем в группе плацебо) — диарея и рвота. (6.1)

Для сообщения о ПОДОЗРИТЕЛЬНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ обращайтесь в Acadia Pharmaceuticals Inc. по телефону 1-844-422-2342 или в FDA по телефону 1-800-FDA-1088 или на сайте www.fda.gov/medwatch.

--- ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ---

- Субстраты, чувствительные к CYP3A4, принимаемые перорально, для которых небольшое изменение концентрации субстрата в плазме может привести к серьезным токсическим эффектам: тщательно контролируйте нежелательные реакции при одновременном применении. (7.1)
- Субстраты OATP1B1 и OATP1B3, для которых небольшое изменение концентрации субстрата в плазме может привести к серьезным токсическим эффектам: избегайте одновременного применения. (7.1)

--- ПРИМЕНЕНИЕ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ ---

Тяжелая почечная недостаточность: ДЕЙББЮ не рекомендуется. (8.6)

См. раздел 17 для ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ и утвержденную FDA инструкцию для пациента.

Дата последнего обновления: 09/2024

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. СОДЕРЖАНИЕ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ 1
ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ 3
1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ 3
2. ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ 3
2.1. Информация о дозировании 3
2.2. Информация о способе применения 3
2.3. Коррекция дозы при диарее или потере веса 3
2.4. Коррекция дозы при рвоте после приема 3
2.5. Рекомендации по дозированию у пациентов с почечной недостаточностью 4
2.6. Пропущенная доза 4
3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКИ 4
4. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ 4
5. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ 4
5.1. Диарея 4
5.2. Потеря веса 4
5.3. Рвота 5
6. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ 5
6.1. Опыт клинических исследований 5
6.2. Данные пострегистрационного периода 6
7. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 6
7.1. Влияние ДЕЙБЬЮ на другие лекарственные средства 6
8. ПРИМЕНЕНИЕ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ 7
8.1. Беременность 7
8.2. Лактация 7
8.4. Применение у детей 7
8.5. Применение у пожилых пациентов 8
8.6. Почечная недостаточность 8
11. ОПИСАНИЕ 8
12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ 8
12.1. Механизм действия 8
12.2. Фармакодинамика 9
12.3. Фармакокинетика 9
13. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ 10
13.1. Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности 10
14. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 10
16. УСЛОВИЯ ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ 13
16.1. Условия поставки 13
16.2. Хранение и обращение 13
17. ИНФОРМАЦИЯ О КОНСУЛЬТИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ 13

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ДЕЙБЬЮ показан для лечения синдрома Ретта у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше.

2. ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

2.1. Информация о дозировании

Применяйте ДЕЙБЬЮ перорально два раза в день, утром и вечером, в соответствии с массой тела пациента, как показано в Таблице 1. ДЕЙБЬЮ можно принимать независимо от приема пищи.

Таблица 1 Рекомендуемая доза ДЕЙБЬЮ у пациентов в возрасте от 2 лет и старше

Масса тела пациента	**Доза ДЕЙБЬЮ**	**Объем ДЕЙБЬЮ**
От 9 кг до 12 кг	5000 мг 2 раза/день	25 мл 2 раза/день
От 12 кг до 20 кг	6000 мг 2 раза/день	30 мл 2 раза/день
От 20 кг до 35 кг	8000 мг 2 раза/день	40 мл 2 раза/день
От 35 кг до 50 кг	10000 мг 2 раза/день	50 мл 2 раза/день
50 кг и более	12000 мг 2 раза/день	60 мл 2 раза/день

2.2. Информация о способе применения

Применяйте ДЕЙБЬЮ перорально или через гастростому (G-зонд); дозы, вводимые через желудочно-кишечный зонд (GJ), должны вводиться через желудочный канал (G-порт).

Для точного измерения и введения назначенной дозы следует получить в аптеке калиброванное измерительное устройство, такое как пероральный шприц или мерный стаканчик. Бытовой мерный стакан не является адекватным измерительным устройством.

Утилизируйте любой неиспользованный раствор ДЕЙБЬЮ через 14 дней после первого вскрытия флакона *[см. Хранение и обращение (16.2)]*.

2.3. Коррекция дозы при диарее или потере веса

Рекомендуйте пациентам прекратить прием слабительных перед началом приема ДЕЙБЬЮ. Прервите прием, снизьте дозу или отмените ДЕЙБЬЮ при возникновении тяжелой диареи, подозрении на обезвоживание или при значительной потере веса [*см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1,5.2)*].

2.4. Коррекция дозы при рвоте после приема

Если после приема ДЕЙБЬЮ возникает рвота, не следует принимать дополнительную дозу. Вместо этого продолжайте прием следующей запланированной дозы. Прервите прием, снизьте дозу или отмените ДЕЙБЬЮ, если рвота тяжелая или возникает, несмотря на медицинские меры [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.3)*].

2.5. Рекомендации по дозированию у пациентов с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не рекомендуется пациентам с легкой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] 60–89 мл/мин для взрослых пациентов или 60–89 мл/мин/1,73 м² для детей). Рекомендуемая доза ДЕЙБЬЮ для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (рСКФ 30–59 мл/мин для взрослых пациентов или 30–59 мл/мин/1,73 м² для детей) описана в Таблице 2 [*см. Применение в отдельных группах пациентов (8.6), Клиническая фармакология (12.3)*]. ДЕЙБЬЮ не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ менее 30 мл/мин для взрослых пациентов или менее 30 мл/мин/1,73 м² для детей).

Таблица 2 Рекомендуемая доза ДЕЙБЬЮ у пациентов с умеренной почечной недостаточностью

Масса тела пациента	**Доза ДЕЙБЬЮ**	**Объем ДЕЙБЬЮ**
От 9 кг до 12 кг	2500 мг 2 раза/день	12,5 мл 2 раза/день
От 12 кг до 20 кг	3000 мг 2 раза/день	15 мл 2 раза/день
От 20 кг до 35 кг	4000 мг 2 раза/день	20 мл 2 раза/день
От 35 кг до 50 кг	5000 мг 2 раза/день	25 мл 2 раза/день
50 кг и более	6000 мг 2 раза/день	30 мл 2 раза/день

2.6. Пропущенная доза

Если доза ДЕЙБЬЮ пропущена, следующую дозу следует принять по графику. Не следует принимать двойную дозу.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКИ

Раствор трофинетида для приема внутрь: 200 мг/мл раствора от розового до красного цвета со вкусом клубники.

4. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Отсутствуют.

5. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1. Диарея

В Исследовании 1 [см. *Клинические исследования (14)* КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ] и в долгосрочных исследованиях диарея наблюдалась у 85% пациентов, получавших ДЕЙБЬЮ. У получавших ДЕЙБЬЮ у 49% диарея была постоянной или возобновлялась после ее устранения, несмотря на перерывы в приеме, снижение дозы или сопутствующую противодиарейную терапию. Тяжесть диареи была легкой или умеренной в 96% случаев. В Исследовании 1 противодиарейные препараты использовались у 51% пациентов, получавших ДЕЙБЬЮ.

Рекомендуйте пациентам прекратить прием слабительных перед началом приема ДЕЙБЬЮ. При возникновении диареи пациенты должны уведомить своего лечащего врача, рассмотреть возможность начала противодиарейного лечения, контролировать состояние гидратации и увеличить потребление жидкости при необходимости. Прервите прием, снизьте дозу или отмените ДЕЙБЬЮ при возникновении тяжелой диареи или при подозрении на обезвоживание [см. *Дозировка и способ применения (2.3)*].

5.2. Потеря веса

В Исследовании 1 потеря веса более 7% от исходного уровня наблюдалась у 12% пациентов, получавших ДЕЙБЬЮ, по сравнению с 4% пациентов, получавших плацебо. В долгосрочных исследованиях 2,2% пациентов прекратили лечение ДЕЙБЬЮ из-за потери веса.

Контролируйте массу тела и прервите прием, снизьте дозу или отмените ДЕЙБЬЮ при значительной потере веса [*см. Дозировка и способ применения* (*2.3*)].

5.3. Рвота

В Исследовании 1 рвота возникала у 29% пациентов, получавших ДЕЙБЬЮ, и у 12% пациентов, получавших плацебо [см. *Нежелательные реакции (6.1)*].

Пациенты с синдромом Ретта подвержены риску аспирации и аспирационной пневмонии. Аспирация и аспирационная пневмония были зарегистрированы после рвоты у пациентов, получавших лечение ДЕЙБЬЮ. Прервите прием, снизьте дозу или отмените ДЕЙБЬЮ, если рвота тяжелая или возникает, несмотря на медицинские меры [см. *Дозировка и способ применения* (*2.4*)].

6. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие клинически значимые нежелательные реакции описаны в других разделах инструкции:

- Диарея [см. Предупреждения и меры предосторожности (*5.1*)]
- Потеря веса [см. Предупреждения и меры предосторожности (*5.2*)]
- Рвота [см. Предупреждения и меры предосторожности (*5.3*)]

6.1. Опыт клинических исследований

Поскольку клинические исследования проводятся в самых разных условиях, частоту нежелательных реакций, наблюдаемую в клинических исследованиях одного препарата, нельзя напрямую сравнивать с частотой в клинических исследованиях другого препарата, и она может не отражать частоту, наблюдаемую на практике.

В контролируемых и неконтролируемых исследованиях у пациентов с синдромом Ретта лечение ДЕЙБЬЮ получали 260 пациентов в возрасте от 2 до 40 лет. Из них 109 пациентов получали лечение более 6 месяцев, 69 пациентов — более 1 года, и 4 пациента — более 2 лет.

Взрослые и дети с синдромом Ретта в возрасте 5 лет и старше

Безопасность ДЕЙБЬЮ оценивалась в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании пациентов с синдромом Ретта (Исследование 1) [*см. Клинические исследования (14)*]. В Исследовании 1, 93 пациента получали ДЕЙБЬЮ и 94 пациента получали плацебо. Все пациенты были женского пола, 92% были белой расы, средний возраст составлял 11 лет (диапазон от 5 до 20 лет).

Нежелательные реакции, приведшие к прекращению лечения

У восемнадцати пациентов (19%), получавших ДЕЙБЬЮ, возникли нежелательные реакции, которые привели к выходу из исследования. Наиболее частой нежелательной реакцией, приведшей к прекращению лечения ДЕЙБЬЮ, была диарея (15%).

Частые нежелательные реакции

Нежелательные реакции, возникавшие в Исследовании 1 как минимум у 5% пациентов, получавших ДЕЙБЬЮ, и как минимум на 2% чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, представлены в Таблице 3.

Таблица 3 Нежелательные реакции, возникавшие как минимум у 5% пациентов, получавших ДЕЙБЬЮ, и как минимум на 2% чаще, чем в группе плацебо в Исследовании 1

Нежелательная реакция	**ДЕЙБЬЮ (N=93) %**	**Плацебо (N=94) %**
Диарея	82	20
Рвота	29	12
Лихорадка	9	4
Судороги (приступы)	9	6
Тревожность	8	1
Снижение аппетита	8	2
Усталость	8	2
Назофарингит	5	1

Дети с синдромом Ретта в возрасте от 2 до 4 лет

В открытом исследовании у детей в возрасте от 2 до 4 лет с синдромом Ретта всего 13 пациентов получали ДЕЙБЬЮ не менее 12 недель, и 9 пациентов получали ДЕЙБЬЮ не менее 6 месяцев. Нежелательные реакции у детей в возрасте 2–4 лет, получавших ДЕЙБЬЮ, были сходны с таковыми, зарегистрированными у взрослых и детей от 5 лет и старше с синдромом Ретта в Исследовании 1.

6.2. Данные пострегистрационного периода

Следующие нежелательные реакции были выявлены при пострегистрационном применении ДЕЙБЬЮ. Поскольку эти реакции сообщаются добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с приемом препарата.

Аспирация и аспирационная пневмония, возникшие вследствие рвоты [*см. Предупреждения и меры предосторожности (5.3)*].

7. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

7.1. Влияние ДЕЙБЬЮ на другие лекарственные средства

Трофинетид является слабым ингибитором CYP3A4; следовательно, концентрация субстратов CYP3A4 в плазме может повышаться при их одновременном применении с ДЕЙБЬЮ [*см. Клиническая фармакология (12.3)*]. Тщательно контролируйте применение ДЕЙБЬЮ в комбинации с перорально принимаемыми субстратами, чувствительными к CYP3A4, для которых небольшое изменение концентрации субстрата в плазме может привести к серьезным токсическим эффектам.

Концентрации субстратов OATP1B1 и OATP1B3 в плазме могут повышаться при одновременном применении с ДЕЙБЬЮ [*см. Клиническая фармакология (12.3)*]. Избегайте одновременного применения ДЕЙБЬЮ с субстратами OATP1B1 и OATP1B3, для которых небольшое изменение концентрации субстрата в плазме может привести к серьезным токсическим эффектам.

8. ПРИМЕНЕНИЕ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

8.1. Беременность

Резюме по рискам

Нет адекватных данных о рисках для развития, связанных с применением ДЕЙБЬЮ у беременных женщин. Неблагоприятных эффектов на развитие не наблюдалось после перорального введения трофинетида беременным животным в дозах, связанных с уровнями экспозиции в плазме ниже клинически используемых [*см. Данные по животным*].

Оценка фонового риска больших врожденных пороков развития и выкидыша для указанной популяции неизвестна. В общей популяции США расчетный фоновый риск больших врожденных пороков развития и выкидыша при клинически установленной беременности составляет 2–4% и 15–20% соответственно.

Данные

Данные по животным

Пероральное введение трофинетида (0, 150, 450 или 1000 мг/кг два раза в день; 0, 300, 900 или 2000 мг/кг/день) беременным крысам в период органогенеза не привело к неблагоприятным эффектам на эмбриофетальное развитие. Для самой высокой испытанной дозы экспозиция в плазме (AUC) была ниже, чем у людей при максимальной рекомендуемой дозе для человека (MRHD) 12 000 мг два раза в день (24 000 мг/день).

Пероральное введение трофинетида (0, 75, 150 или 300 мг/кг два раза в день; 0, 150, 300 или 600 мг/кг/день) беременным кроликам в период органогенеза не привело к неблагоприятным эффектам на эмбриофетальное развитие. Для самой высокой испытанной дозы экспозиция в плазме (AUC) была ниже, чем у людей при MRHD.

Пероральное введение трофинетида (0, 150, 450 или 1000 мг/кг два раза в день; 0, 300, 900 или 2000 мг/кг/день) крысам на протяжении всей беременности и лактации не привело к неблагоприятным эффектам на пренатальное и постнатальное развитие. Для самой высокой испытанной дозы экспозиция в плазме (AUC) была ниже, чем у людей при MRHD.

8.2. Лактация

Резюме по рискам

Нет информации о присутствии трофинетида или его метаболитов в грудном молоке человека, их влиянии на грудного ребенка или влиянии на выработку молока. Преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья следует рассматривать наряду с клинической потребностью матери в ДЕЙБЬЮ и любыми потенциальными неблагоприятными эффектами для грудного ребенка от ДЕЙБЬЮ или от основного заболевания матери.

8.4. Применение у детей

Безопасность и эффективность ДЕЙБЬЮ для лечения синдрома Ретта установлены у детей в возрасте от 2 лет и старше. Безопасность и эффективность ДЕЙБЬЮ для лечения синдрома Ретта у детей в возрасте от 5 лет и старше были установлены в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании (Исследование 1), которое включало 108 детей в возрасте от 5 до 12 лет и 47 детей в возрасте от 12 до 17 лет [*см. Нежелательные реакции (6.1) и Клинические исследования (14)*]. Применение ДЕЙБЬЮ у пациентов 2–4 лет поддерживается данными Исследования 1, а также фармакокинетическими данными и данными по безопасности у 13 детей 2–4 лет, получавших ДЕЙБЬЮ в течение 12 недель [*см. Дозировка и способ применения (2.1), Нежелательные реакции (6.1), Клиническая фармакология (12.3) и Клинические исследования (14)*].

Безопасность и эффективность у детей младше 2 лет не установлены.

Данные по молодым животным

Пероральное введение трофинетида (0, 150, 300 или 1000 мг/кг два раза в день; 0, 300, 600 или 2000 мг/кг/день) крысам с постнатального дня (PND) 13–14 до возраста 28 недель не привело к

неблагоприятным эффектам в части роста или нейроповеденческой функции. Экспозиция в плазме для самой высокой испытанной дозы была сходной с таковой у детей при рекомендуемых дозах.

Пероральное введение трофинетида (0, 150, 300 или 1000 мг/кг два раза в день; 0, 300, 600 или 2000 мг/кг/день) молодым крысам в течение 10 недель, начиная с PND 13–14, не привело к неблагоприятным эффектам в части полового созревания или репродуктивной функции. Экспозиция в плазме для самой высокой испытанной дозы была сходной с таковой у детей при рекомендуемых дозах.

8.5. Применение у пожилых пациентов

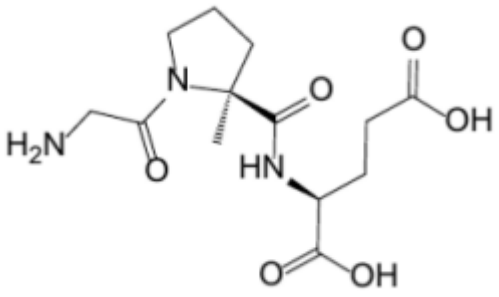
Клинические исследования ДЕЙБЬЮ не включали пациентов в возрасте 65 лет и старше для определения того, отличаются ли их реакции от реакций более молодых пациентов. Известно, что этот препарат выводится преимущественно почками. Поскольку у пожилых пациентов чаще встречается снижение функции почек, может быть полезным контролировать функцию почек.

8.6. Почечная недостаточность

Легкая почечная недостаточность не должна влиять на экспозицию трофинетида; следовательно, коррекция дозы не требуется. Коррекция дозы ДЕЙБЬЮ рекомендуется пациентам с умеренной почечной недостаточностью (взрослые: рСКФ 30–59 мл/мин; дети: рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) [*см. Дозировка и способ применения (2.5), Клиническая фармакология (12.3)*]. Применение ДЕЙБЬЮ у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин для взрослых или < 30 мл/мин/1,73 м² для детей) не рекомендуется.

11. ОПИСАНИЕ

Трофинетид химически обозначается как (2S)-2-{[(2S)-1-(2-аминоацетил)-2-метилпирролидин-2-карбонил]амино}пентандиовая кислота (IUPAC). Его эмпирическая формула — $C_{13}H_{21}N_3O_6$, молекулярная масса — 315,33 г/моль. Химическая структура:



Трофинетид предс ло почти белого цвета и свободно растворяется в вод.

ДЕЙБЬЮ — это раствор для приема внутрь от розового до красного цвета, в каждых 5 мл содержится 1 г трофинетида (200 мг/мл). Раствор для приема внутрь также содержит в качестве неактивных ингредиентов: краситель Красный очаровательный (FD&C Red No. 40), мальтитол, метилпарабен натрия, пропилпарабен натрия, очищенную воду, ароматизатор клубники и сукралозу.

12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1. Механизм действия

Механизм, посредством которого трофинетид оказывает терапевтическое действие у пациентов с синдромом Ретта, неизвестен.

12.2. Фармакодинамика

Сердечная электрофизиология

При максимальной рекомендуемой дозе у здоровых взрослых добровольцев ДЕЙБЬЮ не удлиняет интервал QT в какой-либо клинически значимой степени.

12.3. Фармакокинетика

Трофинетид демонстрирует линейную кинетику без влияния на фармакокинетические параметры в зависимости от времени или дозы. Системная экспозиция трофинетида была пропорциональна дозе в исследованном диапазоне доз. После многократного приема препарата его накопление было минимальным или вообще отсутствовало .

Всасывание

Время достижения максимальной концентрации препарата (Tmax) составляет около 2–3 часов после приема. Согласно исследованию баланса масс, после перорального приема 12 000 мг трофинетида абсорбировалось не менее 84% введенной дозы.

Влияние пищи

Совместный прием ДЕЙБЬЮ с пищей с высоким содержанием жиров не повлиял на общую экспозицию ($AUC_{0\text{-}inf}$) трофинетида и снизил максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) примерно на 20% [*см. Дозировка и способ применения (2.1)*].

Распределение

После перорального приема видимый объем распределения трофинетида у здоровых взрослых добровольцев составил приблизительно 80 л. Связывание трофинетида с белками плазмы человека составляет менее 6%.

Элиминация

Эффективный период полувыведения трофинетида, принимаемого перорально, у здоровых добровольцев составляет около 1,5 часов.

Метаболизм

Трофинетид в незначительной степени метаболизируется ферментами CYP450. Метаболизм в печени не является значительным путем выведения трофинетида.

Выведение

Трофинетид в основном выводится в неизмененном виде (приблизительно 80% дозы) с мочой, незначительное количество выводится с калом.

Особые группы пациентов

Дети

Экспозиция трофинетида у детей в возрасте от 2 до 4 лет сходна с таковой у детей старше 4 лет и взрослых при соблюдении рекомендуемой дозировки [*см. Дозировка и способ применения (2.1)*].

Пациенты с почечной недостаточностью

На основании популяционного фармакокинетического анализа данных клинических исследований, у пациентов с легкой почечной недостаточностью (рСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²) не наблюдалось значительного влияния на экспозицию трофинетида по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. На основании исследования у взрослых с почечной недостаточностью, умеренная почечная недостаточность (рСКФ 30–59 мл/мин) увеличивает экспозицию (AUC0-inf) трофинетида примерно на 80% по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, получавшими ту же дозу [*см. Дозировка и способ применения (2.5)]*. Влияние тяжелой почечной недостаточности на экспозицию трофинетида не исследовалось [*см. Применение в отдельных группах пациентов (8.6)*].

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Однако не ожидается, что нарушение функции печени повлияет на экспозицию трофинетида, поскольку метаболизм в печени не является существенным путем выведения трофинетида.

Исследования лекарственных взаимодействий

In Vitro (В пробирке)

Трофинетид не является субстратом ферментов CYP450, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) или основных транспортеров лекарственных средств. Следовательно, совместное применение препаратов, являющихся индукторами или ингибиторами CYP450, UGT или основных транспортеров лекарственных средств, не будет значительно влиять на системную экспозицию трофинетида.

Трофинетид является слабым ингибитором CYP3A4. С помощью физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования было предсказано, что одновременное применение трофинетида с перорально вводимым мидазоламом, чувствительным к CYP3A4 субстрату, увеличит AUC мидазолама приблизительно в 1,33 раза [*см. Лекарственные взаимодействия (7.1)*]. Не ожидается ингибирования ферментов CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6) при терапевтических системных концентрациях на основании анализов in vitro и статических механистических моделей. Зависящее от времени ингибирование CYP2B6 было неоднозначным на основании данных in vitro. ДЕЙБЬЮ ингибирует ферменты UGT (UGT1A9, 2B7 и 2B15) in vitro.

При терапевтических системных концентрациях не наблюдалось ингибирования P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 и MATE2-K на основании анализов in vitro. Трофинетид ингибирует OATP1B1 и OATP1B3 in vitro [*см. Лекарственные взаимодействия (7.1*)].

In Vivo (В организме)

Не проводилось оценок лекарственных взаимодействий с трофинетидом in vivo.

13. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1. Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

Канцерогенез

Исследования для оценки канцерогенного потенциала трофинетида не проводились.

Мутагенез

Трофинетид дал отрицательные результаты в тестах in vitro (бактериальная обратная мутация, хромосомные аберрации в клетках яичников китайского хомячка) и in vivo (микроядерный тест на мышах).

Нарушение фертильности

Пероральное введение трофинетида (0, 150, 450 или 1000 мг/кг два раза в день; 0, 300, 900 или 2000 мг/кг/день) самцам и самкам крыс до и на протяжении спаривания и продолжающееся у самок до 7-го дня беременности не привело к неблагоприятным эффектам на фертильность или репродуктивную функцию. Экспозиция в плазме при самой высокой испытанной дозе была ниже, чем у людей при максимальной рекомендуемой дозе для человека 12 000 мг/доза (24 000 мг/день).

14. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность ДЕЙБЬЮ для лечения синдрома Ретта была установлена в 12-недельном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с синдромом Ретта в возрасте от 5 до 20 лет (Исследование 1; NCT04181723).

Пациенты (N=187) имели диагноз типичного синдрома Ретта в соответствии с Диагностическими критериями синдрома Ретта с документированной патогенной мутацией в гене MECP2. Пациенты

были рандомизированы для получения ДЕЙБЬЮ (N=93) или соответственно плацебо (N=94) в течение 12 недель. Доза ДЕЙБЬЮ основывалась на массе тела пациента для достижения сходной экспозиции у всех пациентов [*см. Дозировка и способ применения (2.1)*].

Сопутствующими первичными критериями эффективности были изменение от исходного уровня через 12 недель лечения в общем балле Опросника поведения при синдроме Ретта (RSBQ) и балле Клинического глобального впечатления об улучшении (CGI-I). RSBQ — это 45-пунктовая оценочная шкала, заполняемая лицом, осуществляющим уход, которая оценивает ряд симптомов синдрома Ретта (дыхание, движения рук или стереотипии, повторяющееся поведение, ночное поведение, вокализации, мимику, взгляд и настроение). Каждый пункт оценивается как 0 (не соответствует), 1 (отчасти или иногда соответствует) или 2 (очень соответствует или часто соответствует), с максимально возможным баллом 90. Более низкие баллы отражают меньшую выраженность признаков и симптомов синдрома Ретта. CGI-I оценивается клиницистами для определения того, улучшилось или ухудшилось состояние пациента, по 7-балльной шкале (от 1=значительно улучшилось до 7=значительно ухудшилось), при этом снижение балла указывает на улучшение.

Лечение ДЕЙБЬЮ продемонстрировало статистически значимое различие в пользу ДЕЙБЬЮ по сравнению с плацебо по совместным первичным конечным точкам эффективности — изменению от исходного уровня в общем балле RSBQ и баллу CGI-I на 12-й неделе (Таблица 4, Рисунок 1 и Рисунок 2)

Таблица 4 Сводка результатов эффективности Исследования 1

Критерий	**Группа**	**Средний исходный балл (СО)**	**Средний балл на 12-й неделе (СО)**	**LS среднее изменение от исходного уровня до 12-й недели (СО)**	**Разница между группами ДЕЙБЬЮ-Плацебо, ССИ (95% ДИ)***	**p-значение**
RSBQ	ДЕЙБЬЮ	43.7 (1.21)	39.9 (1.38)	-4.9 (0.94)	-3.2 (-5.7, -0.6)	0.018
	Плацебо	44.5 (1.26)	42.8 (1.42	-1.7 (0.90)		
CGI-I	ДЕЙБЬЮ	--	3.5 (0.08)	--	-0.3 (-0.5, -0.1)	0.003
	Плацебо	--	3.8 (0.06)			

ДИ=доверительный интервал; ССИ –скорректированное среднее изменение от исходного уровня; СО=стандартная ошибка

* Разница в ССИ из модели смешанных эффектов для повторных измерений

Рисунок 1 Изменение от исходного уровня в общем балле RSBQ в Исследовании 1

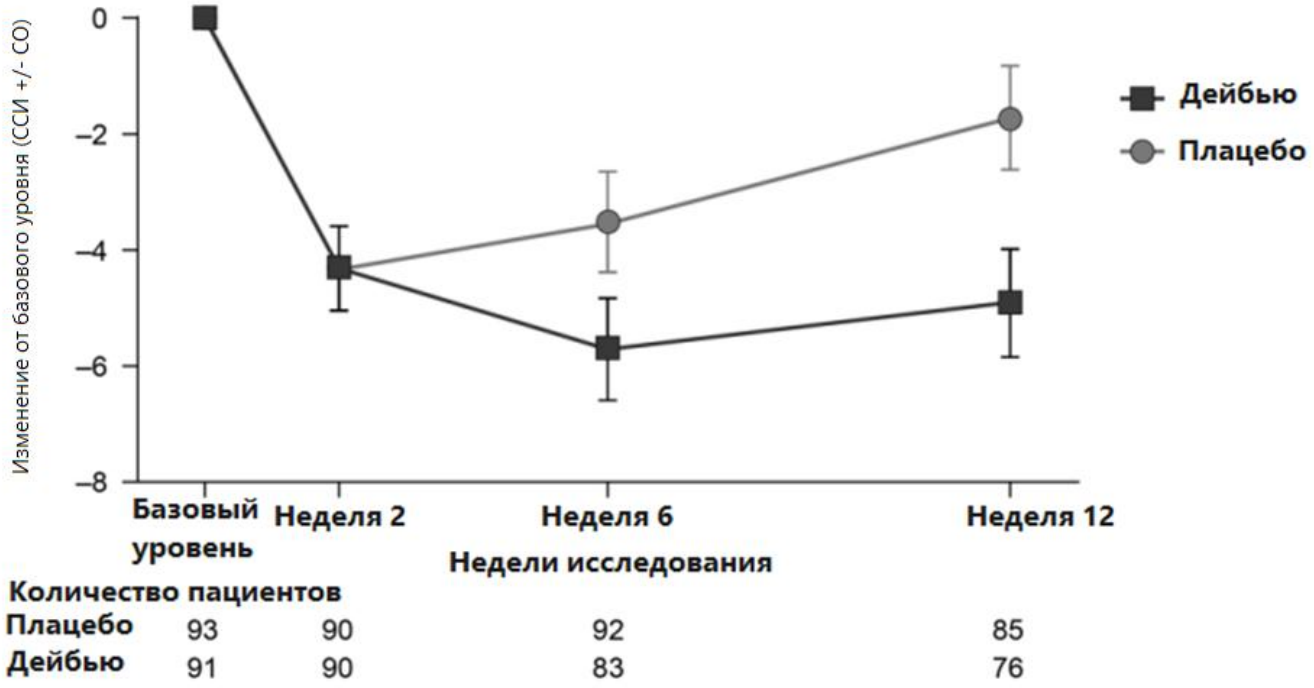
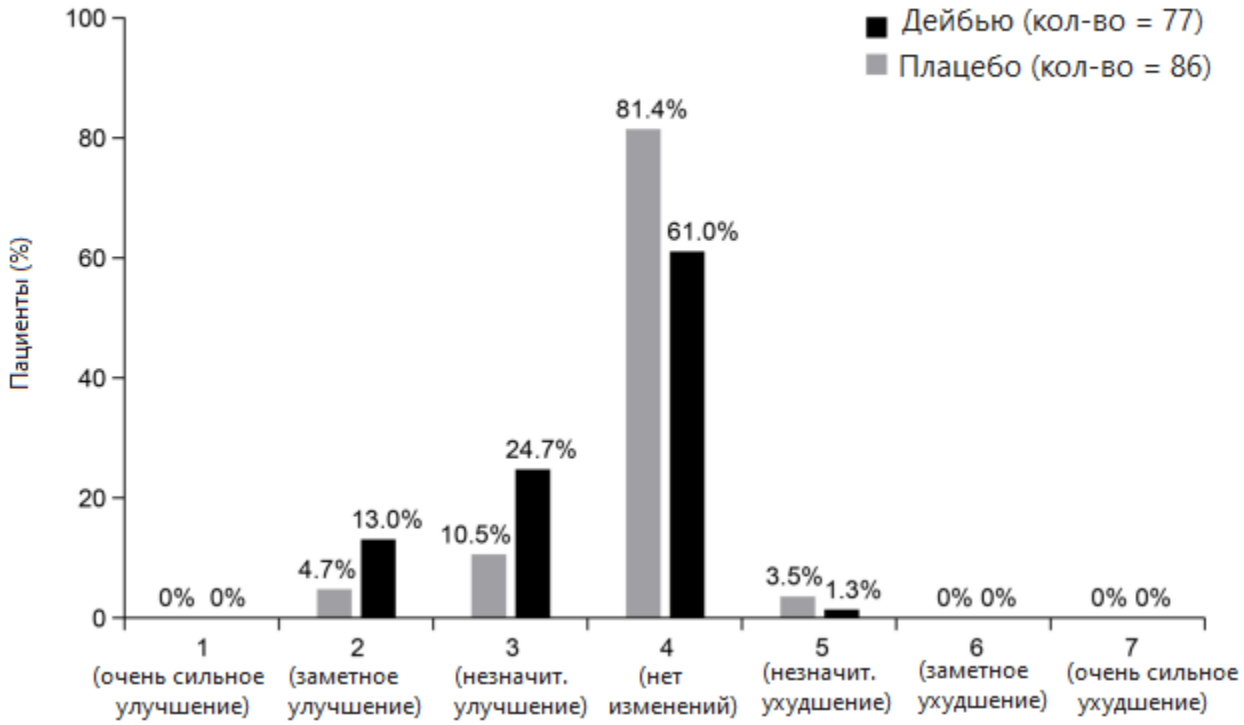


Рисунок 2 Распределение баллов CGI-I у пациентов, завершивших Исследование 1



Оценка по шкале CGI-I на 12 неделе

16. УСЛОВИЯ ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

16.1. Условия поставки

ДЕЙБЬЮ (трофинетид) раствор для приема внутрь 200 мг/мл представляет собой раствор от розового до красного цвета со вкусом клубники, поставляемый в круглом многоразовом флаконе из полиэтилена высокой плотности (HDPE) номинальным объемом 500 мл с крышкой с механизмом защиты от детей, содержащий 450 мл раствора для приема внутрь (NDC 63090-660-01).

16.2. Хранение и обращение

Храните ДЕЙБЬЮ в вертикальном положении в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C (от 36°F до 46°F). Не замораживать.

Плотно закрывайте крышку, оборудованную защитой от детей.

Утилизируйте любой неиспользованный раствор ДЕЙБЬЮ через 14 дней после первого вскрытия флакона.

17. ИНФОРМАЦИЯ О КОНСУЛЬТИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ

Рекомендуйте лицу, осуществляющему уход, или пациенту прочитать утвержденную FDA инструкцию для пациента (Информация для пациента).

Применение ДЕЙБЬЮ

Сообщите лицу, осуществляющему уход, или пациенту, что ДЕЙБЬЮ можно принимать перорально или через гастростому (G-зонд). Дозы, вводимые через желудочно-кишечный зонд (GJ), должны вводиться через желудочный канал (G-порт). ДЕЙБЬЮ можно принимать независимо от приема пищи [*см. Дозировка и способ применения (2.1, 2.2)*].

Проинструктируйте лицо, осуществляющее уход, или пациента, получить в аптеке калиброванное измерительное устройство (пероральный шприц или мерный стаканчик), для точного измерения и введения назначенной дозы. Бытовой мерный стакан не является адекватным измерительным устройством.

Проинструктируйте лицо, осуществляющее уход, или пациента, утилизировать любой неиспользованный ДЕЙБЬЮ через 14 дней после первого вскрытия флакона.

Диарея

Сообщите лицу, осуществляющему уход, или пациенту, что ДЕЙБЬЮ может вызывать диарею. Проинструктируйте пациента прекратить прием слабительных перед началом приема ДЕЙБЬЮ. При возникновении диареи пациенты должны уведомить своего лечащего врача, рассмотреть возможность начала противодиарейного лечения, контролировать уровень гидратации и увеличить потребление жидкости при необходимости [*см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1)*].

Потеря веса

Сообщите лицу, осуществляющему уход, или пациенту, что ДЕЙБЬЮ может вызывать потерю веса, и о необходимости уведомить своего лечащего врача, если происходит потеря веса [*см. Предупреждения и меры предосторожности (5.2)*].

Рвота

Сообщите лицу, осуществляющему уход, или пациенту, что ДЕЙБЬЮ может вызывать рвоту, и если рвота возникает после приема ДЕЙБЬЮ, не следует принимать дополнительную дозу, а продолжить прием следующей запланированной дозы [*см. Предупреждения и меры предосторожности (5.3)*].

Проинструктируйте пациентов уведомить своего лечащего врача, если рвота не прекращается, несмотря на медицинские меры.

Хранение

Храните флаконы с раствором ДЕЙБЬЮ в вертикальном положении в холодильнике до и после вскрытия. Не замораживать [*см. Условия поставки/Хранение и обращение (16.2*)].

Выведено на рынок:
Acadia Pharmaceuticals Inc. Сан-Диего, Калифорния 92130 США

ДЕЙБЬЮ является товарным знаком Acadia Pharmaceuticals Inc.
©2024 Acadia Pharmaceuticals Inc. Все права защищены.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА
ДЕЙБЬЮ™ (ДЕЙ-БЬЮ)
(трофинетид)
раствор для приема внутрь

Что такое ДЕЙБЬЮ?

- ДЕЙБЬЮ — это лекарственный препарат, отпускаемый по рецепту, применяемый для лечения синдрома Ретта у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше.
- Неизвестно, является ли ДЕЙБЬЮ безопасным и эффективным у детей младше 2 лет.

Перед приемом ДЕЙБЬЮ сообщите своему лечащему врачу обо всех своих заболеваниях, в том числе если вы:

- имеете проблемы с почками.
- беременны или планируете беременность. Неизвестно, навредит ли ДЕЙБЬЮ вашему будущему ребенку.
- кормите грудью или планируете кормить грудью. Неизвестно, проникает ли ДЕЙБЬЮ в грудное молоко. Поговорите со своим лечащим врачом о наилучшем способе кормления вашего ребенка во время приема ДЕЙБЬЮ.

Сообщите своему лечащему врачу обо всех лекарствах, которые вы принимаете, включая рецептурные и безрецептурные лекарства, витамины и растительные добавки.

Прием ДЕЙБЬЮ с некоторыми лекарствами может повлиять на действие других лекарств и вызвать серьезные побочные эффекты.

Знайте, какие лекарства вы принимаете. Составьте их список, чтобы показать лечащему врачу и фармацевту при получении нового лекарства.

Как мне принимать ДЕЙБЬЮ?

- Принимайте ДЕЙБЬЮ точно так, как предписал ваш лечащий врач.
- Если вы принимаете слабительные, прекратите их прием перед началом лечения ДЕЙБЬЮ.
- Ваш лечащий врач может изменить вашу дозу или прекратить лечение ДЕЙБЬЮ при необходимости.
- Ваш фармацевт должен предоставить пероральный шприц или мерный стаканчик, необходимый для измерения вашей назначенной дозы. **Не используйте** бытовой мерный стакан.
- ДЕЙБЬЮ можно принимать через рот или вводить через гастростому (G-зонд). Если ДЕЙБЬЮ вводится через желудочно-кишечный зонд (GJ-зонд), необходимо использовать G-порт (желудочный канал).
- ДЕЙБЬЮ можно принимать независимо от приема пищи.
- Выбрасывайте любой неиспользованный ДЕЙБЬЮ через 14 дней после первого вскрытия флакона.
- Если у вас возникает рвота после приема дозы ДЕЙБЬЮ, **не принимайте** еще одну дозу, чтобы восполнить пропущенную. Подождите и примите следующую дозу в обычное время. Позвоните своему лечащему врачу, если рвота не прекращается.
- Если вы забыли принять дозу ДЕЙБЬЮ, пропустите эту дозу и примите следующую дозу в обычное время. **Не принимайте 2 дозы (двойную дозу)**, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Каковы возможные побочные эффекты ДЕЙБЬЮ?

ДЕЙБЬЮ может вызывать побочные эффекты, включая:

- **Диарею**. Диарея — это частый побочный эффект ДЕЙБЬЮ, который иногда может быть тяжелым. Диарея может вызвать потерю слишком большого количества воды из организма (обезвоживание). Сообщите своему лечащему врачу, если у вас возникла диарея во время приема ДЕЙБЬЮ. Ваш лечащий врач может попросить вас увеличить количество выпиваемой жидкости или принять противодиарейное лекарство при необходимости.
- **Потерю веса**. ДЕЙБЬЮ может вызвать потерю веса. Сообщите своему лечащему врачу, если вы заметили, что теряете вес в любое время во время лечения ДЕЙБЬЮ.
- **Рвоту**. Рвота — это частый побочный эффект ДЕЙБЬЮ. Иногда рвотные массы могут попасть в легкие (аспирация), что может вызвать инфекцию (аспирационная пневмония). Сообщите своему лечащему врачу, если у вас сильная рвота или если рвота возникает часто.

Наиболее частые побочные эффекты ДЕЙБЬЮ включают диарею и рвоту.

Это не все возможные побочные эффекты ДЕЙБЬЮ. Сообщите своему лечащему врачу, если у вас есть любые побочные эффекты, которые беспокоят вас или не проходят. Для получения дополнительной информации обратитесь к своему лечащему врачу или фармацевту. Позвоните своему врачу для получения медицинской консультации относительно побочных эффектов. Вы можете сообщить о побочных эффектах в FDA по телефону 1-800-FDA-1088.

Как мне хранить ДЕЙБЬЮ?

- Храните ДЕЙБЬЮ в холодильнике при температуре от 36°F до 46°F (от 2°C до 8°C). **Не замораживать**.
- Храните ДЕЙБЬЮ в вертикальном положении.
- Плотно закрывайте крышку с механизмом защиты от детей.

Храните ДЕЙБЬЮ и все лекарства в недоступном для детей месте.

Общая информация о безопасном и эффективном применении ДЕЙБЬЮ.

Лекарства иногда назначают для целей, не перечисленных в Информации для пациента. Не применяйте ДЕЙБЬЮ для состояния, для которого он не был назначен. Не давайте ДЕЙБЬЮ другим людям, даже если у них есть те же симптомы, что и у вас. Это может навредить им. Вы можете попросить у своего фармацевта или лечащего врача информацию о ДЕЙБЬЮ, предназначенную для медицинских работников.

Каков состав ДЕЙБЬЮ?

Действующее вещество: трофинетид

Неактивные ингредиенты: краситель Красный очаровательный AC (FD&C Red No. 40), мальтитол, метилпарабен натрия, пропилпарабен натрия, очищенная вода, ароматизатор клубники и сукралоза.

Маркетинг: Acadia Pharmaceuticals Inc., Сан-Диего, Калифорния 92130 США
ДЕЙБЬЮ является товарным знаком Acadia Pharmaceuticals Inc.
©2024 Acadia Pharmaceuticals Inc. Все права защищены.
Для получения дополнительной информации посетите www.daybue.com или позвоните по телефону 1-844-422-2342.

Эта Информация для пациента была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration). Одобрена 09/2024