

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЗОЛГЕНСМА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-007675

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Золгенсма®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:
онасемноген абепарвовек.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инфузий.

СОСТАВ:

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: онасемноген абепарвовек $2,0 \times 10^{13}$ вектор-геномов (вг);

вспомогательные вещества: трометамин, магния хлорид, натрия хлорид, полоксамер 188, хлористоводородная кислота, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ: от прозрачного до слегка опалесцирующего, от бесцветного до слегка белого цвета раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Код АТХ: M09AX09

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Онасемноген абепарвовек — это генотерапевтический препарат, предназначенный для введения функциональной копии гена выживания моторных нейронов 1 (SMN1) в трансдуцированные клетки для устранения моногенной первопричины спинальной мышечной атрофии (СМА). Ожидается, что благодаря внедрению в моторные нейроны альтернативного источника экспрессии белка SMN, препарат обеспечит выживание и корректное функционирование трансдуцированных моторных нейронов.

Онасемноген абепарвовек представляет собой не реплицирующийся рекомбинантный аденоассоциированный вирусный (AAV) вектор, который использует капсид аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9) для доставки стабильного, полностью функционального трансгена человеческого SMN. Установлено, что капсид AAV9 способен проникать через гематоэнцефалический барьер и трансдуцировать моторные нейроны. Ген SMN1, содержащийся в онасемноген абепарвовекке, предназначен для того, чтобы персистировать в ядре трансдуцированных клеток в виде эписомальной ДНК, ожидается,

что он будет стабильно экспрессироваться на протяжении длительного времени в постмитотических клетках. Способность вируса AAV9 вызывать заболевание у человека неизвестна. Трансген вводится в клетки-мишени в виде самокомплементарной двухцепочечной молекулы. Экспрессия трансгена регулируется конститутивным промотором (гибрид промотора гена куриного β -актина и энхансера транскрипции цитомегаловируса), который обеспечивает постоянную и устойчивую экспрессию белка SMN. Описанный механизм действия подкреплён данными доклинических исследований и данными по биораспределению в организме человека.

Фармакодинамика

Фармакодинамические исследования не применимы для препаратов генной терапии.

Фармакокинетика

Распределение

Оценка биораспределения была проведена у двух пациентов, которые умерли через 5,7 и 1,7 месяцев соответственно после инфузии препарата онасемноген абепарвоэка в дозе $1,1 \times 10^{14}$ вг/кг. В обоих случаях максимальное содержание векторной ДНК было обнаружено в печени. Векторная ДНК была также обнаружена в селезенке, сердце, поджелудочной железе, паховых лимфатических узлах, скелетных мышцах, периферических нейронах, почках, легких, кишечнике, гонадах, спинном мозге, головном мозге и тимусе. Иммуноокрашивание на белок SMN выявило генерализованную экспрессию SMN в моторных нейронах спинного мозга, нейронах и глиальных клетках головного мозга, а также в сердце, печени, скелетных мышцах и других изученных тканях.

Элиминация

Исследования выделения вектора онасемноген абепарвоэка оценивали количество вектора, выводимого из организма со слюной, мочой и калом.

Онасемноген абепарвоэков обнаруживался в биологическом материале в постинфузионном периоде. Онасемноген абепарвоэков выводился главным образом с калом, причем основная часть препарата выводилась в течение 30 дней после его применения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат показан для применения у:

- пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) с биаллельной мутацией в гене SMN1 и клиническим диагнозом СМА 1-го типа или
- пациентов со СМА с биаллельной мутацией гена SMN1 и не более чем с тремя копиями гена SMN2.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к онасемноген абепарвовексу или к любому из вспомогательных веществ.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Золгенсма® у пациентов с нарушениями функции почек, с нарушениями функции печени (в частности, у пациентов с повышенной концентрацией билирубина, не связанной с желтухой новорожденных), у недоношенных новорожденных до достижения ими возраста, соответствующего гестационному возрасту доношенного ребенка.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Данные о применении препарата Золгенсма® в период беременности или лактации отсутствуют. В исследованиях репродуктивной и эмбриофетальной токсичности у животных препарат Золгенсма® не изучался.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение должно начинаться и проводиться в клинических центрах под наблюдением врача, имеющего опыт ведения пациентов со СМА.

Перед применением препарата Золгенсма® необходимо провести следующие лабораторные исследования:

- тест на определение содержания антител к AAV9 с использованием соответствующего валидированного метода исследования;
- оценка функции печени: определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и концентрации общего билирубина;
- клинический анализ крови (включая концентрацию гемоглобина и количество тромбоцитов);
- тест на тропонин I;
- оценка концентрации креатинина.

Необходимость тщательного мониторинга функции печени, количества тромбоцитов и концентрации тропонина I после инфузии, а также необходимость назначения терапии глюкокортикостероидами должны учитываться при определении сроков лечения онасемноген абепарвовексом (см. раздел «*Особые указания*»).

В случае острых или хронических неконтролируемых активных инфекций лечение следует отложить до тех пор, пока инфекция не разрешится или не будет контролироваться (см. раздел «*Особые указания*»).

Режим дозирования

Препарат Золгенсма® предназначен только для однократной внутривенной инфузии.

Номинальная доза онасемноген абепарволека, которую получит пациент, составляет $1,1 \times 10^{14}$ вг/кг. Общий вводимый объем препарата Золгенсма® определяется массой тела пациента, согласно информации, указанной в таблице 1.

Таблица 1 содержит рекомендуемые дозы для пациентов с массой тела от 2,6 до 21,0 кг.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы в зависимости от массы тела пациента

Диапазон массы тела пациента (кг)	Доза (вг)	Общий вводимый объем ¹ (мл)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

¹ - количество флаконов в наборе и необходимое количество наборов зависит от массы тела пациента; объем дозы рассчитан исходя из верхней границы диапазона массы тела пациента

Доза онасемноген абепарвоека и точное количество флаконов, необходимых для каждого пациента, рассчитывается в зависимости от массы тела пациента (см. таблицу 1 и таблицу 2).

Таблица 2. Варианты конфигурации упаковки

Масса тела пациента (кг)	Флакон объемом 5,5 мл ^a	Флакон объемом 8,3 мл ^b	Общее количество флаконов в упаковке
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9
13,6 – 14,0	2	8	10
14,1 – 14,5	1	9	10
14,6 – 15,0	0	10	10
15,1 – 15,5	2	9	11
15,6 – 16,0	1	10	11
16,1 – 16,5	0	11	11
16,6 – 17,0	2	10	12
17,1 – 17,5	1	11	12
17,6 – 18,0	0	12	12
18,1 – 18,5	2	11	13
18,6 – 19,0	1	12	13
19,1 – 19,5	0	13	13
19,6 – 20,0	2	12	14
20,1 – 20,5	1	13	14
20,6 – 21,0	0	14	14

^a – Номинальная концентрация во флаконе – 2×10^{13} вг/мл, извлекаемый объем не менее 5,5 мл.

^b – номинальная концентрация во флаконе – 2×10^{13} вг/мл, извлекаемый объем не менее 8,3 мл.

Иммуномодулирующая терапия

После инфузии препарата Золгенсма® у пациентов будет возникать иммунный ответ на капсидные белки вектора на основе аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9) (см. раздел «*Особые указания*»). Это может привести к повышению активности печеночных трансаминаз, повышению концентрации тропонина I или снижению количества тромбоцитов (см. разделы «*Побочное действие*» и «*Особые указания*»). Для ослабления иммунного ответа рекомендуется иммуномодуляция глюкокортикостероидами. По возможности график вакцинации пациента следует скорректировать с учетом сопутствующего применения глюкокортикостероидов в пре- и постинфузионном периоде применения препарата Золгенсма® (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*»).

До начала иммуномодулирующей терапии и до введения препарата Золгенсма® пациент должен быть обследован на наличие признаков активного инфекционного заболевания любой этиологии.

За 24 часа до инфузии онасемноген абепарвовека рекомендуется начать иммуномодулирующую терапию в соответствии с графиком, приведенным в таблице 3. Отклонения от этих рекомендаций остаются на усмотрение лечащего врача (см. раздел «*Особые указания*»).

Таблица 3. Иммуномодулирующий режим в пре- и постинфузионном периоде применения препарата Золгенсма®

Преинфузионный период	За 24 часа инфузии препарата Золгенсма®	Преднизолон перорально из расчета 1 мг/кг/сут (или эквивалентная доза другого глюкокортикостероида)
Постинфузионный период	В течение 30 дней после инфузии препарата Золгенсма® (включая день инфузии)	Преднизолон перорально из расчета 1 мг/кг/сут (или эквивалентная доза другого глюкокортикостероида)
	В течение следующих 28 дней	Дозу системного глюкокортикостероида следует снижать постепенно, не следует резко прекращать терапию данными препаратами.
	Для пациентов с незначительными изменениями (клинические показатели в пределах нормы; концентрация общего билирубина, активность АЛТ и АСТ ниже 2×ВГН (верхняя граница нормы) по	Постепенное снижение дозы преднизолона (или эквивалентной дозы другого глюкокортикостероида), например, в течение 2 недель по 0,5 мг/кг/сут, затем 2 недели по 0,25 мг/кг/сут.

	окончании 30-дневного периода).	
	Или Для пациентов с нарушением функции печени по окончании 30-дневного постинфузионного периода: продолжить терапию, пока активность АЛТ и АСТ не снизятся до уровня ниже 2×ВГН, а другие показатели не вернуться в нормальные диапазоны, после чего следует постепенно снижать дозу глюкокортикостероида в течение следующих 28 дней или более при необходимости.	Системные глюкокортикостероиды (эквивалентно преднизолону перорально из расчета 1 мг/кг/сут). Дозу системного глюкокортикостероида следует снижать постепенно, не следует резко прекращать терапию данными препаратами.
	Функцию печени следует контролировать как минимум в течение 3 месяцев после инфузии препарата Золгенсма® (см. раздел «Особые указания»).	

При отсутствии адекватного ответа на терапию глюкокортикостероидом в дозе, эквивалентной пероральной дозе преднизолона 1 мг/кг/сут, следует проконсультировать пациента у детского гастроэнтеролога или гепатолога. При непереносимости глюкокортикостероидов при их приеме внутрь, может быть рассмотрено внутривенное введение (см. раздел «Особые указания»).

В случае применения альтернативного глюкокортикостероида вместо преднизолона лечащему врачу следует руководствоваться вышеизложенными принципами терапии с использованием того же подхода к постепенному снижению дозы по прошествии 30 дней после инфузии препарата Золгенсма®.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Безопасность и эффективность препарата Золгенсма® у пациентов данной группы не установлены. Следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Золгенсма® у пациентов данной группы. Коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

В клинических исследованиях не изучено применение препарата у пациентов с активностью АСТ и АЛТ или общей концентрацией билирубина (за исключением обусловленной желтухой новорожденных) более чем в 2 раза превышающих ВГН. Следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Золгенсма® у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы «*Особые указания*» и «*Побочное действие*»). Коррекция дозы препарата не требуется.

Генотип 0SMN1/1SMN2

У пациентов с биаллельной мутацией в гене SMN1 и одной копией гена SMN2 коррекция дозы препарата не требуется.

Анти-AAV9 антитела

Не требуется коррекция дозы у пациентов с исходным титром анти-AAV9 антител превышающем 1:50 (см. раздел «*Особые указания*»).

Пациенты в возрасте младше 18 лет

Безопасность и эффективность онасемноген абепарвовека у недоношенных новорожденных до достижения полного гестационного возраста не установлены. Данные по применению препарата у данной категории пациентов отсутствуют. Следует тщательно оценить возможность применения препарата в связи с возможным негативным влиянием глюкокортикостероидов на их неврологическое развитие.

Опыт применения препарата у пациентов 2 лет и старше или с массой тела выше 13,5 кг ограничен. Безопасность и эффективность онасемноген абепарвовека у данной группы пациентов не установлены.

Способ применения

Препарат Золгенсма® предназначен исключительно для однократной внутривенной инфузии с использованием инфузионного шприцевого насоса.

Меры предосторожности при применении

Препарат Золгенсма® содержит генетически модифицированные вирусные частицы. При обращении с препаратом необходимо соблюдать следующие меры предосторожности:

- Подготовку препарата к инфузии следует проводить с соблюдением правил асептики.
- Следует использовать средства индивидуальной защиты (включая перчатки, защитные очки, лабораторный халат и нарукавники) во время подготовки препарата и последующей его инфузии. При наличии порезов или царапин на коже медицинскому персоналу не следует проводить каких-либо манипуляций с препаратом.
- Пролитую часть препарата следует убрать при помощи абсорбирующей марлевой салфетки, поверхность обработать дезинфицирующим раствором (хлорсодержащим), а затем спиртовыми салфетками.

- Все использованные для очистки средства следует утилизировать в двойном пакете в соответствии с требованиями по утилизации биологических отходов. Все материалы, которые могли быть в контакте с онасемноген абепарвокеком (например, флакон, все материалы, используемые для инфузии, включая стерильные салфетки и иглы), должны быть утилизированы в соответствии с требованиями по утилизации биологических отходов.
- Следует избегать случайного контакта с онасемноген абепарвокеком. При попадании на кожу пораженный участок следует тщательно промыть водой с мылом в течение не менее 15 минут. При попадании в глаза их необходимо тщательно промыть водой в течение не менее 15 минут.

Получение и размораживание флаконов

- Препарат транспортируется в условиях глубокой заморозки (≤ -60 °C). Немедленно после получения флаконы с препаратом в оригинальной упаковке необходимо поместить в холодильник с температурой 2 °C – 8 °C.
- Терапию препаратом Золгенсма[®] необходимо провести в течение 14 дней с момента получения препарата.
- Перед введением препарат необходимо разморозить. Не используйте препарат Золгенсма[®] до полного размораживания.
- После размораживания препарат необходимо извлечь из холодильника в день инфузии.
- Для размораживания набора до 9 флаконов в холодильнике требуется около 12 часов. Для размораживания набора до 14 флаконов в холодильнике требуется около 16 часов.
- Альтернативно при необходимости немедленного введения возможно размораживание препарата при комнатной температуре. Для размораживания набора до 9 флаконов при комнатной температуре (20 °C – 25 °C) требуется около 4 часов. Для размораживания набора до 14 флаконов при комнатной температуре (20 °C – 25 °C) требуется около 6 часов.
- Перед тем, как набрать необходимый объем препарата в шприц, аккуратно перемешайте раствор, осторожно вращая флакон. **Не встряхивать.**
- В случае изменения цвета или обнаружения перед введением каких-либо частиц в размороженном растворе, не используйте препарат.
- Непосредственно перед введением наберите полный объем дозы препарата в шприц. Перед в/в введением препарата необходимо удалить пузырьки воздуха из шприца. Препарат вводят при помощи инфузионного шприцевого насоса.
- После размораживания препарат необходимо ввести как можно раньше.

- Шприц, содержащий необходимый объем препарата, следует использовать в течение 8 часов. Если подготовленный шприц с раствором не использован в течение 8 часов, его следует утилизировать.
- **Не замораживать повторно.**

Инструкция по проведению внутривенной инфузии

- Установите основной катетер в периферическую вену верхней или нижней конечности.
- Рекомендовано установить второй в/в («запасной») катетер на случай закупоривания основного катетера.
- Перед введением препарата шприцевой насос необходимо запрограммировать для промывки катетера физиологическим раствором либо выполнить это действие вручную.
- Препарат Золгенсма® следует вводить внутривенно медленно в течение не менее 60 минут. Не вводите препарат путем быстрой внутривенной или болюсной инъекции.
- После завершения инфузии следует промыть инфузионную магистраль физиологическим раствором.
- Неиспользованный остаток препарата и все отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями по утилизации биологических отходов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата изучена в открытых клинических исследованиях у 99 пациентов, получивших препарат в рекомендованной дозе ($1,1 \times 10^{14}$ вг/кг). Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), отмечавшихся после инфузии препарата, были повышение активности печеночных трансаминаз (24,2 %), гепатотоксичность (9,1 %), рвота (8,1 %) и пирексия (5,1 %).

Табличные данные о нежелательных реакциях

НР, связанные с применением препарата, которые отмечены у всех пациентов, получивших внутривенную инфузию онасемноген абепарвовета, перечислены ниже. НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты их встречаемости. Внутри каждой категории частоты НР представлены в порядке уменьшения степени их важности. Частота встречаемости оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 4. Табличный перечень нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто	Тромбоцитопения
Неизвестно	Тромботическая микроангиопатия ¹⁾
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Рвота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Гепатотоксичность ²⁾
Неизвестно	Острая печеночная недостаточность ¹⁾
Неизвестно	Острое поражение печени ¹⁾
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Часто	Пирексия
<i>Лабораторные и инструментальные исследования</i>	
Очень часто	Повышение активности «печеночных» ферментов ³⁾
Часто	Повышение концентрации тропонина ⁴⁾
Часто	Повышение концентрации тропонина Т
Часто	Снижение количества тромбоцитов

¹⁾ НР, связанные с терапией, которые отмечены вне клинических исследований, в том числе в пострегистрационном периоде.

²⁾ Гепатотоксичность включает стеатогепатоз и патологическое повышение активности трансаминаз.

³⁾ Увеличение активности «печеночных» ферментов включает: повышение активности АЛТ, повышение содержания аммиака, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение показателей «печеночных» тестов и повышение активности трансаминаз.

⁴⁾ Повышение концентрации тропонина включает повышение концентрации тропонина и повышение концентрации тропонина I.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В клинических исследованиях у 31 % пациентов, получивших препарат в рекомендуемой дозе, отмечено повышение активности трансаминаз >2×ВГН (в ряде случаев >20 ВГН). У таких пациентов отсутствовали какие-либо клинические проявления, ни у одного не отмечено клинически значимого повышения концентрации билирубина. Как правило, на фоне применения преднизолона повышение активности трансаминаз разрешалось без клинических последствий (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Вне клинических исследований, в том числе при применении в пострегистрационном периоде, зарегистрированы случаи развития признаков и симптомов острой печеночной недостаточности (например, желтуха, коагулопатия, энцефалопатия) в течение 2 месяцев после применения препарата, несмотря на применение глюкокортикостероидов до и после инфузии. Согласно полученной информации, в случаях развития острой печеночной

недостаточности проводили коррекцию режима дозирования глюкокортикостероидов с последующим разрешением состояния.

Преходящая тромбоцитопения

В клинических исследованиях после инфузии препарата зарегистрировано неоднократное преходящее снижение среднего количества тромбоцитов относительно исходного уровня (4,0 %); как правило, этот показатель восстанавливался в течение двух недель. Снижение количества тромбоцитов было более выраженным в течение первой недели после инфузии.

Повышение концентрации тропонина I

После инфузии препарата Золгенсма[®] отмечалось повышение уровня тропонина I (3,0 %) до 0,2 мкг/л. В программе клинических исследований у пациентов, получивших лечение онасемноген абепарвокеком, клинически значимых нарушений со стороны сердца не наблюдалось (см. раздел «*Особые указания*»).

Иммуногенность

Титр антител к AAV9 в ходе клинических исследований оценивали как в пре-, так и в постинфузионном периоде (см. раздел «*Особые указания*»). В клинических исследованиях препарата Золгенсма[®] все пациенты до лечения имели титр антител к AAV9 на уровне 1:50 или ниже. Среднее увеличение титра антител к AAV9 относительно исходного уровня наблюдалось у всех пациентов в различных временных точках, кроме одной, что отражает нормальный ответ организма на чужеродный вирусный антиген. У некоторых пациентов титр антител к AAV9 был выше предела количественного определения, однако у большинства таких пациентов не отмечалось развития потенциально клинически значимых НР. Таким образом, какой-либо взаимосвязи между высоким титром антител к AAV9 и вероятностью развития НР или показателями эффективности установлено не было.

В клиническом исследовании AVXS-101-CL-101 у 16 пациентов был проведен скрининговый тест на титр антител к AAV9: у 13 пациентов титр был ниже 1:50, и они были включены в исследование; у трех пациентов титр был выше 1:50, у двух из них при повторном анализе, проведенном после прекращения грудного вскармливания, титр был ниже 1:50, и они также были включены в исследование. Информация о необходимости отказа от грудного вскармливания матерям с возможной серопозитивностью к AAV9 антителам отсутствует. До введения препарата Золгенсма[®] титр антител к AAV9 у всех пациентов был ниже 1:50; при этом впоследствии у них было выявлено увеличение титра антител к AAV9 от минимум 1:102 400 до более чем 1:819 200.

Обнаружение антител в значительной степени зависит от чувствительности и специфичности анализа. Кроме того, частота обнаружения антител (в том числе нейтрализующих) может зависеть от целого ряда факторов, в том числе: метод анализа,

процедура обработки образца, момент времени взятия образца, применение иных лекарственных препаратов и основного заболевания.

Ни у одного из пациентов, получивших препарат Золгенсма[®], иммунного ответа на трансген выявлено не было.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных по передозировке препарата Золгенсма[®] в клинических исследованиях получено не было. В случае системного иммунного ответа рекомендуется скорректировать дозу преднизолона и тщательно наблюдать за лабораторными показателями (включая биохимические и гематологические показатели) и клиническим состоянием пациента (см. раздел «*Особые указания*»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились. Препарат Золгенсма[®] нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Опыт применения препарата у пациентов, получающих гепатотоксичные препараты или использующих гепатотоксичные вещества, ограничен. Безопасность применения онасемноген абепарволека у данной категории пациентов не установлена.

Опыт применения препарата в сочетании с другими препаратами для лечения СМА ограничен.

Вакцинация

По возможности график вакцинации пациента следует скорректировать с учетом введения глюкокортикостероида до и после инфузии препарата Золгенсма[®] (см. раздел «*Способ применения и дозы*» и «*Особые указания*»). Рекомендуется проведение сезонной вакцинации против респираторно-синцитиального вируса. Пациентам, получающим глюкокортикостероиды в иммуносупрессивных дозах (например, преднизолон в дозе 20 мг или 2 мг/кг массы тела либо другой глюкокортикостероид в эквивалентной дозе ежедневно на протяжении ≥ 2 недель), не следует вводить живые вакцины, такие как тривакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи и вакцина против ветряной оспы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Предсуществующий иммунитет к AAV9

Образование анти-AAV9 антител может наблюдаться на фоне естественного воздействия вируса. В ряде исследований, направленных на изучение распространенности антител к AAV9 в общей популяции, установлена низкая частота предшествующего контакта с AAV9 вирусом в педиатрической популяции. Следует оценить содержание антител к AAV9 у пациентов до инфузии препарата Золгенсма®. Повторное тестирование может быть выполнено, если титр антител к AAV9 превышает 1:50. Эффективность и безопасность применения препарата Золгенсма® у пациентов с уровнем анти-AAV9 антител выше 1:50 неизвестна (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Спинальная мышечная атрофия в поздней стадии

Поскольку СМА вызывает прогрессирующее и необратимое повреждение моторных нейронов, польза применения препарата Золгенсма® у симптоматических пациентов зависит от степени тяжести заболевания на момент лечения, при этом раннее начало терапии имеет потенциально более высокую эффективность.

Несмотря на то, что у пациентов со СМА на поздних стадиях развитие крупной моторики не достигнет уровня здоровых сверстников, такие пациенты могут получить клиническую пользу от заместительной генной терапии, эффективность которой зависит от степени развития заболевания на момент лечения. Лечащий врач должен учитывать, что польза от терапии значительно снижается у пациентов с выраженной мышечной слабостью и дыхательной недостаточностью, у пациентов, находящихся на постоянной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и у пациентов, не способных глотать.

У пациентов со СМА на поздней стадии, которым требуется жизнеобеспечение с постоянной ИВЛ, без способности полноценно развиваться, соотношение польза/риск препарата не установлено.

Иммуногенность

Иммунный ответ к капсиду AAV9 произойдет после инфузии онасемноген абепаровека, включая образование антител против капсида AAV9, несмотря на иммуномодулирующую терапию, описанную в разделе «Способ применения и дозы», и опосредованный Т-клетками иммунный ответ.

При применении препарата Золгенсма® отмечались случаи системного иммунного ответа, в том числе иммуноопосредованной гепатотоксичности, в основном проявлявшейся увеличением активности АЛТ и АСТ, а в некоторых случаях – в виде острого тяжелого поражения печени или острой печеночной недостаточности. Иммуноопосредованная гепатотоксичность может требовать коррекции схемы применения глюкокортикостероидов, в том числе более длительного применения, увеличения дозы или

более длительного периода постепенной отмены (см. раздел «Способ применения и дозы» и подразделы ниже «Гепатотоксичность» и «Иммуномодулирующая терапия»).

Гепатотоксичность

- Введение AAV-вектора может приводить к повышению активности трансаминаз, что может вызывать серьезные последствия.
- Отмечались случаи острого тяжелого поражения печени и острой печеночной недостаточности (см. раздел «Побочное действие»).
- У пациентов с сопутствующим нарушением функции печени или острым вирусным инфекционным заболеванием печени может увеличиваться риск острого тяжелого поражения печени / острой печеночной недостаточности (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- У всех пациентов перед проведением инфузии необходимо провести клиническое и лабораторное обследование для оценки функции печени (определение активности АСТ, АЛТ и концентрации общего билирубина (см. раздел «Способ применения и дозы»)).
- С целью сокращения возможного риска повышения активности трансаминаз у всех пациентов рекомендовано проведение коррекции глюкокортикостероидами до и после введения препарата Золгенсма® (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Следует контролировать функцию печени в течение по меньшей мере 3 месяцев после инфузии (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Риски и пользу, связанные с применением препарата Золгенсма® у пациентов с нарушением функции печени, следует тщательно сопоставлять с рисками, которым подвергается пациент в отсутствие терапии.

Активность АСТ и АЛТ и концентрацию общего билирубина следует контролировать еженедельно в течение 30 дней после инфузии препарата Золгенсма®, и далее каждые две недели в течение последующих 60 дней или более вплоть до окончания периода постепенного снижения дозы глюкокортикостероида. Постепенную отмену преднизолона не следует рассматривать до снижения активности АСТ/АЛТ ниже уровня 2×ВГН.

Тромбоцитопения

В клинических исследованиях препарата Золгенсма® отмечались случаи транзиторного снижения количества тромбоцитов, некоторые из которых удовлетворяли критериям тромбоцитопении (см. раздел «Побочное действие»). В большинстве случаев минимальное количество тромбоцитов отмечалось в первую неделю после инфузии препарата. Количество тромбоцитов следует определять до инфузии препарата Золгенсма® и далее регулярно контролировать: еженедельно в течение первого месяца и один раз в две недели в течение второго и третьего месяцев вплоть до возвращения количества тромбоцитов к

исходному.

Тромботическая микроангиопатия

В пострегистрационном периоде отмечены случаи тромботической микроангиопатии (ТМА). ТМА характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией. Также наблюдалось острое поражение почек. Возникновение случаев ТМА регистрировали в течение недели после применения препарата Золгенсма®. В некоторых случаях одновременная активация иммунной системы (например, в результате инфекции, вакцинации) признана способствующим фактором.

Тромбоцитопения является ключевым признаком ТМА, в связи с чем необходимо контролировать количество тромбоцитов (см. подраздел «Тромбоцитопения»), наряду с другими признаками и симптомами, такими как артериальная гипертензия, образование кожных и подкожных кровоизлияний, судороги или уменьшение количества выделяемой мочи. В случае, если данные признаки и симптомы возникают на фоне тромбоцитопении, следует провести дальнейшую диагностическую оценку с целью выявления гемолитической анемии и нарушения функции почек.

При выявлении клинических признаков, симптомов и/или лабораторных показателей ТМА следует незамедлительно проконсультировать пациента у детского гематолога и/или детского нефролога с целью подбора терапии ТМА согласно клиническим показаниям.

Тропонин I

После инфузии препарата Золгенсма® отмечались случаи повышения концентрации сердечного тропонина I (см. раздел «Побочное действие»). У некоторых пациентов увеличение концентрации тропонина I может указывать на повреждение ткани миокарда. На основании этих результатов и кардиотоксичности, отмеченной в доклинических исследованиях у мышей, концентрацию тропонина I следует определять до инфузии препарата Золгенсма® и контролировать в течение по меньшей мере последующих 3 месяцев вплоть до возвращения данного показателя в пределы нормы для пациентов со СМА. При необходимости следует рассмотреть вопрос о консультации у специалиста-кардиолога.

Иммуномодулирующая терапия

Не следует начинать иммуномодулирующую терапию на фоне активной инфекции, как острой (например, острая респираторная инфекция или острый гепатит), так и неконтролируемой хронической инфекции (например, хронический гепатит В в активной фазе) (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Иммуномодулирующий режим (см. раздел «Способ применения и дозы») также может оказывать влияние на иммунный ответ к сопутствующим инфекциям (например,

респираторным), что может привести к их более тяжелому клиническому течению.

Терапию препаратом Золгенсма[®] следует отложить у пациентов с сопутствующим инфекционным заболеванием до его разрешения или до достижения контроля над инфекцией. Рекомендовано уделять особое внимание диагностике и активной терапии инфекционных заболеваний соответственно. Рекомендовано проведение своевременной сезонной профилактики респираторно-синцитиальных вирусных инфекций. По возможности график вакцинации пациента следует скорректировать с учетом применения глюкокортикостероидов в пре- и постинфузионном периоде применения препарата Золгенсма[®] (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*»).

Лечащему врачу следует помнить о возможном развитии надпочечниковой недостаточности в случае продолжительного применения глюкокортикостероида или при увеличении его дозы.

Выделение онасемноген абепарвоэка

Временное выделение онасемноген абепарвоэка происходит, главным образом, с продуктами жизнедеятельности. Лицам, осуществляющим уход, и семьям пациентов следует рекомендовать следующие инструкции по правильному обращению с испражнениями пациента:

- В течение как минимум одного месяца после введения препарата следует тщательно соблюдать гигиену рук после непосредственного контакта с продуктами жизнедеятельности пациента.
- Одноразовые подгузники можно плотно упаковывать в двойные пластиковые пакеты и утилизировать вместе с бытовыми отходами.

Содержание натрия

Препарат содержит 4,6 мг натрия на 1 мл, что эквивалентно 0,23 % от рекомендуемого ВОЗ максимального суточного потребления натрия (=2 г) для взрослого человека. Каждый флакон объемом 5,5 мл содержит 25,3 мг натрия, каждый флакон объемом 8,3 мл содержит 38,2 мг натрия.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Золгенсма[®] не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 5,5 или 8,3 мл раствора для инфузий в стерильный, бесцветный пластиковый флакон Crystal Zenith из циклоолефинового полимера объемом 10 мл, укупоренный серой резиновой пробкой из хлорбутила, обкатанной алюминиевым колпачком с пластиковой

отщелкивающейся крышкой («flip-off» устройство) светло-зеленого цвета. На горлышке флакона расположен стикер с описанием маркировки флакона на русском языке.

Набор из 2-14 флаконов по 5,5 мл и/или 8,3 мл в картонную подложку для флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную, на которую нанесен стикер.

Варианты конфигурации наборов:

Флакон объемом 5,5 мл	Флакон объемом 8,3 мл
0	2
2	1
1	2
0	3
2	2
1	3
0	4
2	3
1	4
0	5
2	4
1	5
0	6
2	5
1	6
0	7
2	6
1	7
0	8
2	7
1	8
0	9
2	8
1	9
0	10
2	9
1	10
0	11
2	10
1	11
0	12
2	11
1	12
0	13
2	12
1	13
0	14

NPI approved on 22-Feb-2022

CDS v1.5 07-Jun-2021

Допускается наличие контроля первичного вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше минус 60 °С.

Хранить в оригинальной картонной упаковке до момента использования.

После получения хранить в холодильнике при температуре 2 °С – 8 °С.

Не замораживать повторно.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре не выше минус 60 °С.

Транспортировка осуществляется с использованием сухого льда SAVSU Evo или сухого льда с пассивной изоляцией (PIDIS) с системой GPS и термодатчиком (TMD) (предоставляется поставщиком транспортных услуг).

Сухой лед SAVSU Evo и PIDIS поддерживают целостность продукта и температуру не выше минус 60 °С.

СРОК ГОДНОСТИ

1 год.

После получения использовать в течение 14 дней.

Подготовленный к инфузии шприц с необходимым объемом препарата использовать в течение 8 часов.

Не применять препарат по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель (все стадии производства)

Новартис Генные Терапии, Инк., США, 1940 ЮЭСДжи Драйв, г. Либертивилл, штат Иллинойс (IL) 60048, США / Novartis Gene Therapies, Inc., 1940 USG Drive, Libertyville, Illinois 60048, USA

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

тел. +7 (495) 967 12 70

факс +7 (495) 967 12 68

www.novartis.ru

