

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Золгенсма, $2,0 \times 10^{13}$ вектор-геномов/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Онасемноген абепарвовек – это генотерапевтический препарат, который экспрессирует белок выживаемости мотонейронов (SMN). Это нереплицирующийся рекомбинантный вектор на основе аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9), содержащий кДНК человеческого гена SMN под контролем энхансера цитомегаловируса/гибридного промотора куриного β -актина.

Онасемноген абепарвовек производится в эмбриональных клетках почки человека по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: онасемноген абепарвовек.

Каждый мл раствора содержит $2,0 \times 10^{13}$ вектор-геномов (вг) онасемноген абепарвовек. Каждый флакон содержит не менее 5,5 или 8,3 мл раствора для инфузий. Общее количество флаконов и комбинация объемов наполнения флаконов в каждой упаковке подбирается исходя из индивидуальных рекомендаций по дозированию для каждого пациента в зависимости от массы тела (см. разделы 4.2 и 6.5).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

От прозрачного до слегка опалесцирующего, от бесцветного до слегка белого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Золгенсма показан для применения у пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) с биаллельной мутацией в гене SMN1.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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), концентрации общего билирубина, альбумина, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО);
- 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.

В связи с повышенным риском развития серьезного системного иммунного ответа, перед инфузией препарата Золгенсма рекомендуется, чтобы общее состояние здоровья пациентов было клинически стабильным (например, пациент имеет необходимый уровень гидратации

и соответствующий статус питания, у него отсутствуют инфекционные изменения).

В случае острых или хронических неконтролируемых активных инфекций лечение следует отложить до тех пор, пока инфекция не разрешится или состояние пациента не станет клинически стабильным (см. разделы 4.2 и 4.4).

Режим дозирования

Препарат Золгенсма предназначен только для однократной внутривенной инфузии.

Номинальная доза онасемноген абепаровека, 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

Диапазон массы тела пациента (кг)	Доза (мг)	Общий вводимый объем ¹ (мл)
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 абепарволека 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 ^а	Флакон объемом 8,3 мл ^б	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 – $2,0 \times 10^{13}$ вг/мл, извлекаемый объем не менее 5,5 мл.

^b – номинальная концентрация во флаконе – $2,0 \times 10^{13}$ 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). Это может привести к повышению активности печеночных трансаминаз, повышению концентрации тропонина I или снижению количества тромбоцитов. 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.

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

За 24 часа до инфузии онасемноген абепарвовета рекомендуется начать иммуномодулирующую терапию в соответствии с графиком, приведенным в таблице 3.

Отклонения от этих рекомендаций остаются на усмотрение лечащего врача.

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

Преинфузионный период	За 24 часа до 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 окончании 30-дневного периода).	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 преднизолона перорально.
	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 (например, общий билирубин) не вернуться в нормальные диапазоны, после чего следует постепенно снижать дозу глюкокортикостероида в течение следующих	Системные глюкокортикостероиды (эквивалентно преднизолону перорально из расчета 1 мг/кг/сут). Дозу системного глюкокортикостероида следует снижать постепенно, не следует резко прекращать терапию данными препаратами.

	28 дней или более при необходимости.	
--	--------------------------------------	--

Следует контролировать функцию печени путем оценки уровней АЛТ, АСТ и общего билирубина через регулярные интервалы времени в течение как минимум 3 месяцев после инфузии препарата Золгенсма (еженедельно в первый месяц и в течение всего периода снижения дозы глюкокортикостероида, затем каждые 2 недели в течение следующего месяца) и в других случаях при наличии клинических показаний. Следует незамедлительно провести клиническую оценку и осуществлять тщательное наблюдение за пациентами с ухудшением результатов анализа показателей функции печени и (или) признаками или симптомами острой формы заболевания (см. раздел 4.4).

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

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 нарушением 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 нарушением функции печени

В клинических исследованиях не изучено применение препарата у пациентов с активностью аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) или общей концентрацией билирубина (за исключением обусловленной желтухой новорожденных) более чем в 2 раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН) или с положительным тестом на гепатит В или гепатит С. Следует соблюдать осторожность при

рассмотрении вопроса о применении препарата Золгенсма у пациентов с нарушением функции печени. 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, превышающим 1:50.

Дети

Безопасность и эффективность онасемноген абепарвоэка 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 абепарвоэка у данной группы пациентов не установлены.

Способ применения

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к онасемноген абепарвоэку или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

С целью улучшения прослеживаемости биологических препаратов следует записывать наименование и номер серии введенного препарата.

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.

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 генозаместительной терапии, эффективность которой зависит от степени тяжести 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 и опосредованный Т-клетками иммунный ответ.

Гепатотоксичность

Случаи иммуноопосредованной гепатотоксичности в основном проявлялись увеличением активности АЛТ и/или АСТ. При применении онасемноген абепаровека, обычно в течение

2 месяцев после инфузии и несмотря на применение глюкокортикостероидов до или после инфузии, сообщалось о случаях острого тяжелого поражения печени и острой печеночной недостаточности, включая летальные исходы.

Иммуноопосредованная гепатотоксичность может требовать коррекции схемы применения глюкокортикостероидов, в том числе более длительного применения, увеличения дозы или более длительного периода постепенной отмены (см. раздел 4.2).

- Введение AAV-вектора может приводить к повышению активности трансаминаз, что может вызывать серьезные последствия.
- Отмечались случаи острого тяжелого поражения печени и острой печеночной недостаточности при применении препарата Золгенсма. Сообщалось о случаях острой печеночной недостаточности с летальным исходом.
- У пациентов с сопутствующим нарушением функции печени или острым вирусным инфекционным заболеванием печени может увеличиваться риск острого тяжелого поражения печени / острой печеночной недостаточности.
- У всех пациентов перед проведением инфузии необходимо провести клиническое и лабораторное обследование для оценки функции печени (определение активности АСТ, АЛТ, концентрации общего билирубина, альбумина, протромбинового времени, АЧТВ и МНО).
- С целью сокращения возможного риска повышения активности трансаминаз у всех пациентов рекомендовано проведение коррекции глюкокортикостероидами до и после введения препарата Золгенсма.
- Следует контролировать функцию печени (активность АСТ, АЛТ, концентрацию общего билирубина) в течение по меньшей мере 3 месяцев после инфузии и в любых других случаях при наличии клинических показаний (см. раздел 4.2).
- Следует незамедлительно провести клиническую оценку и осуществлять тщательное наблюдение за пациентами с ухудшением результатов анализа показателей функции печени и (или) признаками или симптомами острой формы заболевания.
 - При подозрении на поражение печени рекомендуется проведение оперативной консультации с детским гастроэнтерологом или гепатологом, корректировка рекомендованной схемы применения иммуномодулирующей терапии и дальнейшее

обследование (например, определение уровня альбумина, протромбинового времени, АЧТВ и МНО).

- Риски и пользу, связанные с применением препарата Золгенсма, следует тщательно сопоставить при принятии решения о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени.

Уровни АСТ, АЛТ и общего билирубина следует контролировать еженедельно в течение месяца после инфузии препарата Золгенсма и в течение периода снижения дозы глюкокортикостероидов. Если пациент находится в клинически стабильном состоянии, а результаты его лабораторных исследований - в пределах нормы в конце периода снижения дозы глюкокортикостероидов, следует продолжать контролировать функцию печени каждые две недели в течение еще одного месяца. Постепенную отмену преднизолона не следует рассматривать до снижения активности АСТ/АЛТ ниже уровня $2 \times \text{ВГН}$ (см. раздел 4.2).

Тромбоцитопения

Случаи непродолжительного снижения числа тромбоцитов, некоторые из которых соответствовали критериям тромбоцитопении, наблюдались в клинических исследованиях онасемноген абепаровека. В большинстве случаев наиболее низкие значения количества тромбоцитов наблюдались в течение первой недели после инфузии онасемноген абепаровека.

В пострегистрационном периоде наблюдались случаи снижения количества тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$ в течение трех недель после введения онасемноген абепаровека.

Количество тромбоцитов следует определять до инфузии препарата Золгенсма и осуществлять тщательный мониторинг в течение трех недель после инфузии и регулярно после этого; как минимум один раз в неделю в первый месяц и один раз в две недели во второй и третий месяцы до восстановления исходного уровня тромбоцитов.

Тромботическая микроангиопатия

В пострегистрационном периоде отмечены случаи тромботической микроангиопатии (ТМА). Возникновение случаев ТМА регистрировали, как правило, в течение первых двух недель после применения препарата Золгенсма (см. раздел 4.8). ТМА характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией. Также наблюдалось острое поражение почек. В некоторых случаях одновременная активация иммунной

системы (например, в результате инфекции, вакцинации) признана способствующим фактором.

Рекомендуется обращать пристальное внимание на признаки и симптомы ТМА, так как ТМА может привести к опасным для жизни последствиям или летальным исходам.

Тромбоцитопения является ключевым признаком ТМА, в связи с чем необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов на предмет значительного снижения в течение первых трех недель после инфузии и регулярно после этого, 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 незамедлительно 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. Лица, осуществляющие уход, должны быть проинформированы о признаках и симптомах ТМА и предупреждены о необходимости срочного обращения за медицинской помощью при появлении таких симптомов.

Тропонин I

После инфузии препарата Золгенсма отмечались случаи повышения концентрации сердечного тропонина I. 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.

Теоретический риск онкогенности в результате интеграции вектора

Существует теоретический риск онкогенности по причине интеграции ДНК вектора AAV в геном.

Препарат Золгенсма состоит из нереплицирующегося вектора AAV9, ДНК которого

сохраняется в виде эписомальной ДНК. Редкие случаи интеграции вирусного вектора в ДНК человека возможны при использовании рекомбинантного AAV. Клиническая значимость отдельных событий интеграции неизвестна, но признано, что отдельные события интеграции потенциально могут способствовать риску онкогенности.

Системный иммунный ответ

В связи с повышенным риском развития серьезного системного иммунного ответа перед инфузией препарата Золгенсма рекомендуется, чтобы общее состояние здоровья пациентов было клинически стабильным (например, пациент имеет необходимый уровень гидратации и соответствующий статус питания, у него отсутствуют инфекционные изменения). Не следует начинать 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), до тех пор, пока инфекция не разрешится, и состояние пациента не станет клинически стабильным (см. раздел 4.2 и 4.4).

Иммуномодулирующий режим (см. раздел 4.2) также может оказывать влияние на иммунный ответ к инфекциям (например, респираторным), что может привести к более тяжелому клиническому течению инфекций. Пациенты с инфекциями были исключены из участия в клинических исследованиях с применением препарата Золгенсма.

Рекомендовано уделять особое внимание профилактике, мониторингу и терапии инфекционных заболеваний до и после инфузии препарата Золгенсма.

Рекомендуется проведение своевременной сезонной профилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). По возможности график вакцинации пациента следует скорректировать с учетом применения глюкокортикостероидов в пре- и постинфузионном периоде применения препарата Золгенсма.

Лечащий врач должен знать о возможности развития недостаточности надпочечников, связанной с более длительным лечением или применением повышенной дозы глюкокортикостероидов.

Выделение онасемноген абепаровека

Временное выделение онасемноген абепаровека 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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 4,6 мг натрия на 1 мл. Каждый флакон объемом 5,5 мл содержит 25,3 мг натрия, каждый флакон объемом 8,3 мл содержит 38,2 мг натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 абепарововека 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 4.4). 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Данные о применении препарата Золгенсма в период лактации отсутствуют.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

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). Среди указанных 99 пациентов, наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), отмечавшимися после инфузии препарата, были повышение уровня печеночных ферментов (24,2 %), гепатотоксичность (9,1 %), рвота (8,1 %), тромбоцитопения (6,1 %), повышение уровня тропонина (5,1 %) и пирексия (5,1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, связанные с применением препарата, которые отмечены у пациентов, получивших внутривенную инфузию онасемноген абепарвоэка в рекомендованной дозе в пяти открытых клинических исследованиях, 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

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Тромбоцитопения ¹⁾
Неизвестно	Тромботическая микроангиопатия ²⁾
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	Рвота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Гепатотоксичность ³⁾
Неизвестно	Острая печеночная недостаточность ^{2,4)}
Неизвестно	Острое поражение печени ²⁾
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Пирексия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Повышение уровня печеночных ферментов ⁵⁾
Часто	Повышение концентрации тропонина ⁶⁾

¹⁾ Тромбоцитопения включает тромбоцитопению и снижение числа тромбоцитов.

²⁾ НР, связанные с терапией, которые отмечены вне клинических исследований, в том числе в пострегистрационном периоде.

³⁾ Гепатотоксичность включает стеатогепатоз и патологическое повышение активности трансаминаз.

⁴⁾ Включая летальные исходы.

⁵⁾ Повышение уровня печеночных ферментов включает: повышение активности АЛТ, повышение содержания аммиака, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня печеночных ферментов, повышение показателей «печеночных» тестов и повышение активности трансаминаз.

⁶⁾ Повышение концентрации тропонина включает повышение концентрации тропонина, повышение концентрации тропонина Т и тропонина I (случаи отмечены вне клинических исследований, в том числе в пострегистрационном периоде).

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 $> 2 \times \text{ВГН}$ (в ряде случаев $> 20 \text{ ВГН}$).

У таких пациентов отсутствовали какие-либо клинические проявления, ни у одного

пациента не отмечено клинически значимого ~~повышения концентрации билирубина~~. Как правило, на фоне применения преднизолона повышение активности трансаминаз разрешалось без клинических последствий (см. раздел 4.2 и 4.4).

Вне клинических исследований, в том числе при применении в пострегистрационном периоде, зарегистрированы случаи развития признаков и симптомов острой печеночной недостаточности (например, желтуха, коагулопатия, энцефалопатия), как правило, в течение 2 месяцев после применения препарата, несмотря на применение глюкокортикостероидов до и после инфузии. Сообщалось о случаях острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

Преходящая тромбоцитопения

В клинических исследованиях после инфузии препарата зарегистрировано неоднократное преходящее снижение среднего количества тромбоцитов относительно исходного уровня, в некоторых случаях соответствующее критериям тромбоцитопении (6,1 %); 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 до 0,2 мкг/л. В программе клинических исследований у пациентов, получивших лечение онасемноген абепаровеком, клинически значимых нарушений со стороны сердца не наблюдалось (см. раздел 4.4).

Иммуногенность

Титр антител к AAV9 в ходе клинических исследований оценивали как в пре-, так и в постинфузионном периоде (см. раздел 4.4). 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.

Прочие особые популяции

Масса тела от 8,5 кг до 21 кг включительно

Безопасность препарата Золгенсма оценивалась в пострегистрационном клиническом исследовании (COAV101A12306) у 24 пациентов с массой тела от 8,5 до 21 кг включительно (медианная масса: 15,8 кг). На момент введения препарата возраст пациентов находился в диапазоне от приблизительно 1,5 до 9 лет. 1 из 24 пациентов был младше 2 лет в момент введения препарата (медианный возраст: 4,9 лет). Пациенты имели от 2 до 4 копий гена SMN2. До начала терапии препаратом Золгенсма, 21 пациент прекратил предыдущее лечение нусинерсеном или рисдипламом. Типы наблюдаемых нежелательных реакций соответствовали таковым в пяти открытых исследованиях.

Повышение активности АСТ или АЛТ $> 2 \times$ ВГН наблюдалось у большинства пациентов (23/24). Эти пациенты были клинически бессимптомными, и не наблюдалось повышения уровня билирубина. Повышение активности АСТ и АЛТ купировали глюкокортикостероидами, обычно с пролонгированным действием и/или в более высокой дозе (см. раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении).

Преходящее снижение количества тромбоцитов, отвечающее критериям тромбоцитопении, наблюдалось у 20 из 24 пациентов (см. раздел 4.8 Нежелательные реакции, «Преходящая тромбоцитопения»).

Сообщения 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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства

здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M09AX09.

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. 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 нереплицирующийся 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. Редкие случаи интеграции вирусного вектора в ДНК человека возможны при использовании рекомбинантного AAV (см. раздел 4.4). 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.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамические исследования не применимы для препаратов генной терапии.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность применения препарата Золгенсма у детей со СМА с биаллельными мутациями в гене SMN1 оценивалась в 3 открытых неконтролируемых клинических исследованиях.

Исследование III фазы AVXS-101-CL-303 у пациентов со СМА

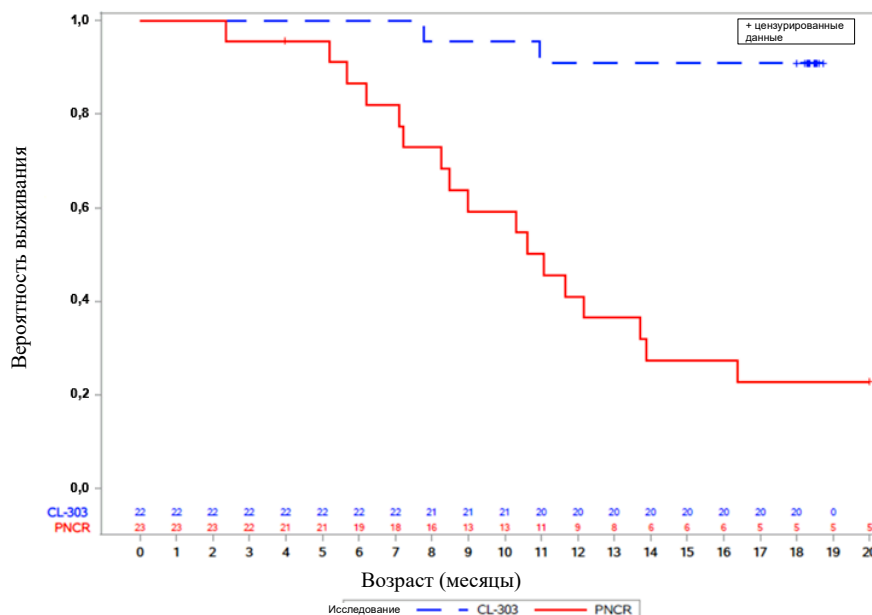
AVXS-101-CL-303 (исследование CL-303) – это завершённое открытое неконтролируемое исследование III фазы по оценке применения препарата Золгенсма внутривенно в терапевтической дозе ($1,1 \times 10^{14}$ вг/кг). В исследование были включены 22 пациента на ранней стадии развития СМА и 2 копиями гена SMN2. До начала терапии препаратом Золгенсма ни одному из 22 пациентов не требовалась неинвазивная вентиляция лёгких (НИВЛ), а также пациенты не нуждались в парентеральном питании. Средняя оценка двигательных навыков (по шкале CHOP-INTEND – шкала оценки нервно-мышечных нарушений новорожденных детской больницы Филадельфии) на исходном уровне составляла 32,0 (в диапазоне от 18 до 52). На момент начала терапии средний возраст 22 пациентов составил 3,7 месяца (в диапазоне от 0,5 до 5,9 месяца).

Из 22 пациентов, включённых в исследование, 21 пациенту не требовалась постоянная вентиляции лёгких (бессобытийная выживаемость) до возраста $\geq 10,5$ месяца, 20 пациентов дожили до возраста ≥ 14 месяцев (дополнительная конечная точка первичной

эффективности), и 20 пациентов дожили без каких-либо событий до возраста 18 месяцев. Три пациента не завершили участие в исследовании, из них у 2 пациентов развились нежелательные реакции (смерть или необходимость в постоянной вентиляции легких). Таким образом, показатель бессобытийной выживаемости (доля пациентов, которые были живы и не нуждались в постоянной вентиляции легких) в возрасте 14 месяцев составил 90,9 % (95 % ДИ 79,7–100,0 %) (см. рисунок 1).

Рисунок 1. Продолжительность периода до смертельного исхода или потребности в постоянной вентиляции легких (в месяцах) в исследовании CL-303

График Каплана–Мейера для представления данных о бессобытийной выживаемости (с указанием числа пациентов в группе риска)



PNCR — когортное исследование естественного течения заболевания, проведенное центрами клинических исследований нейромышечных заболеваний у детей.

У 14 пациентов в исследовании CL-303, которые достигли этапа самостоятельного сидения в течение не менее 30 секунд на любом визите в течение периода исследования, медиана возраста на момент первого проявления этого навыка составила 12,6 месяцев (в диапазоне от 9,2 до 18,6 месяцев). У 13 пациентов (59,1 %) был подтвержден навык самостоятельного сидения в течение не менее 30 секунд на контрольном визите в возрасте 18 месяцев (комбинированная основная конечная точка, $p < 0,0001$). Один пациент достиг навыка самостоятельного сидения в течение 30 секунд в возрасте 16 месяцев, но этот навык не был

подтвержден при контрольном визите в возрасте 18 месяцев. В таблице 5 обобщены видеодокументированные основные двигательные навыки, достигнутые пациентами в исследовании CL-303.

Таблица 5 Медиана времени до видеодокументированного достижения основных двигательных навыков участниками исследования CL 303

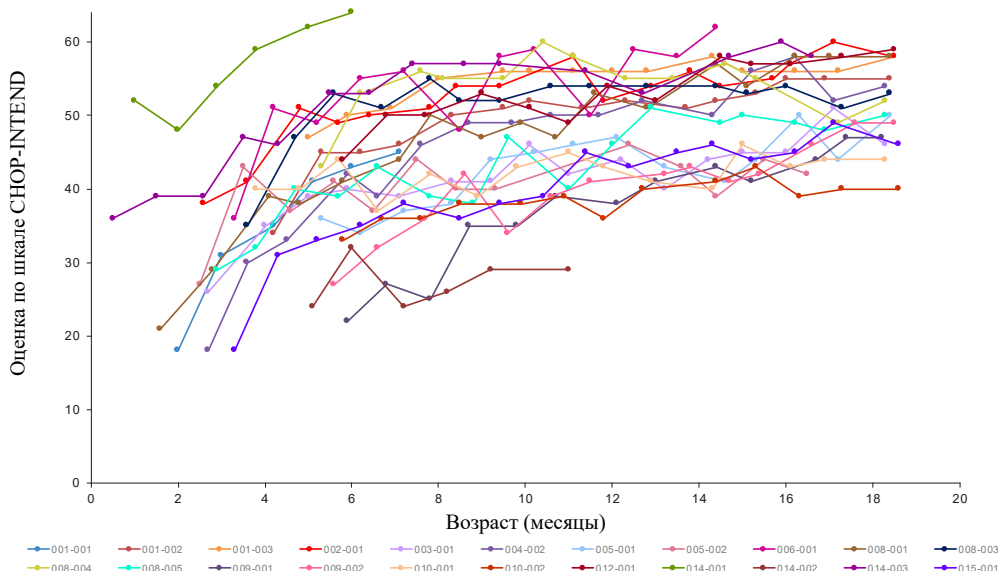
Видеодокументированный основной двигательный навык	Число пациентов, достигших основного двигательного навыка, n/N (%)	Медиана возраста на момент достижения основного двигательного навыка (месяцы)	95 % доверительный интервал
Удержание положения головы	17/20* (85,0)	6,8	(4,77, 7,57)
Переворот со спины на бок	13/22 (59,1)	11,5	(7,77–14,53)
Самостоятельное сидение в течение 30 секунд	14/22 (63,6)	12,5	(10,17–15,20)
Самостоятельное сидение в течение не менее 10 секунд	14/22 (63,6)	13,9	(11,00–16,17)

* Согласно клинической оценке, у 2 пациентов отмечен навык удержания головы на исходном уровне.

Один пациент (4,5 %) также достиг навыка самостоятельной ходьбы при поддержке к 12,9 месяцам. С учетом естественного течения болезни пациенты, отвечавшие критериям включения в исследование, предположительно не должны были приобрести способность самостоятельно сидеть, и лишь 25 % этих пациентов предположительно могли дожить (т. е. жить без потребности в постоянной вентиляции легких) до возраста старше 14 месяцев. Кроме того, 18 из 22 пациентов не нуждались в искусственной вентиляции легких в возрасте 18 месяцев.

Также наблюдалось улучшение двигательной функции согласно результатам оценки по шкале CHOP-INTEND (см. рисунок 2). Двадцать один пациент (95,5 %) достиг оценки по шкале CHOP-INTEND ≥ 40 баллов, 14 пациентов (63,6 %) - ≥ 50 , и 9 пациентов (40,9 %) - ≥ 58 . Пациенты со СМА 1-го типа, не получающие лечение, практически никогда не достигают оценки по шкале CHOP-INTEND ≥ 40 .

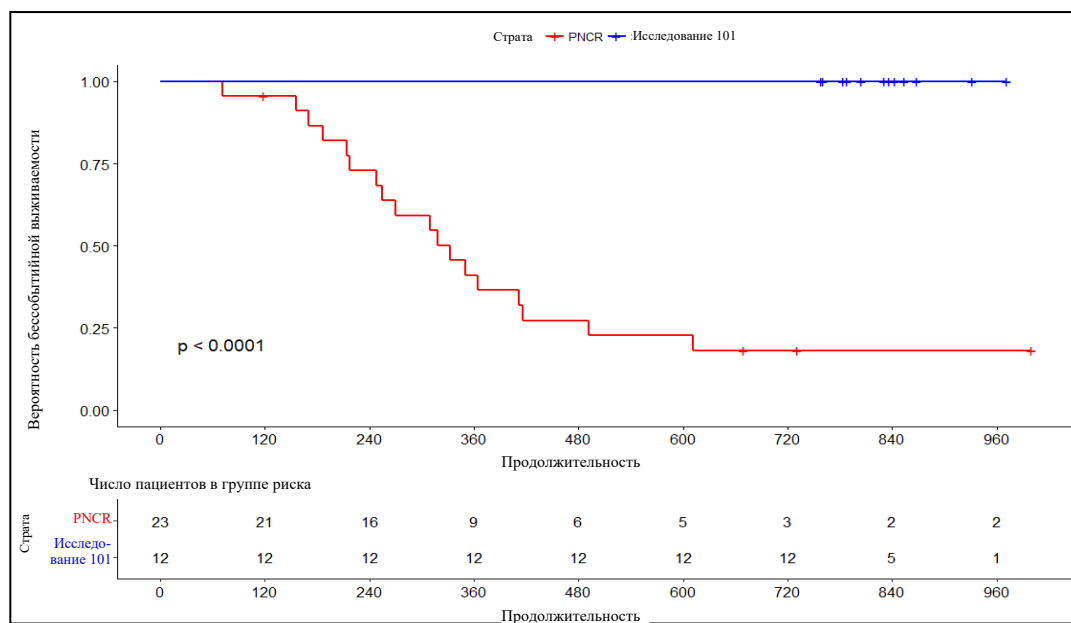
Рисунок 2. Оценка двигательной функции по шкале CHOP-INTEND в исследовании CL-303
(N = 22)



Исследование I фазы AVXS-101-CL-101 у пациентов со СМА

Результаты исследования CL-303 подтверждены результатами исследования AVXS-101-CL-101 (исследование CL-101 I фазы у пациентов со СМА 1-го типа), в котором проводилась оценка применения препарата Золгенсма при однократном введении в виде внутривенной инфузии у 12 пациентов с массой тела от 3,6 до 8,4 кг (в возрасте от 0,9 до 7,9 месяца). К 14 месяцам жизни критериям бессобытийной выживаемости (выживаемость без потребности в постоянной вентиляции легких) соответствовали все пациенты, прошедшие активное лечение, и 25 % пациентов из когорты естественного течения заболевания. К концу исследования (через 24 месяца после введения препарата) критериям бессобытийной выживаемости соответствовали все пациенты, прошедшие терапию, и менее 8 % пациентов из когорты естественного течения заболевания (см. рисунок 3).

Рисунок 3. Продолжительность периода до смертельного исхода или потребности в постоянной вентиляции легких (в днях) в исследовании CL-101



PNCR — когортное исследование естественного течения заболевания, проведенное центрами клинических исследований нейромышечных заболеваний у детей.

Через 24 месяца наблюдения после введения препарата Золгенсма 10 из 12 пациентов достигли навыка самостоятельного сидения в течение ≥ 10 секунд, 9 пациентов - навыка самостоятельного сидения в течение ≥ 30 секунд, 2 пациента - навыков самостоятельного стояния и ходьбы. Наблюдение за 10 из 12 пациентов исследования CL-101 было продолжено в рамках долгосрочного исследования (на протяжении периода до 6,6 года после введения препарата).

AVXS-101-CL-304 — исследование III фазы у пациентов со СМА на досимптоматической стадии

Исследование CL-304 - это завершенное многоцентровое открытое неконтролируемое исследование III фазы по оценке применения препарата Золгенсма при однократном введении новорожденным в возрасте до 6 недель со СМА на досимптоматической стадии, имеющим две (когорта 1, $n = 14$) или три (когорта 2, $n = 15$) копии гена выживания моторных нейронов 2 (SMN2).

Когорта 1

14 пациентов с 2 копиями гена SMN2, получавших лечение, находились под наблюдением до возраста 18 месяцев. Все пациенты выжили без развития осложнений до возраста ≥ 14 месяцев и не нуждались в постоянной вентиляции легких.

Все 14 пациентов достигли навыка самостоятельного сидения в течение не менее 30 секунд при каждом визите до 18-месячного возраста (первичная конечная точка эффективности) в возрасте от 5,7 до 11,8 месяца, при этом 11 из 14 пациентов достигли навыка самостоятельного сидения в возрасте 279 дней или ранее (99-й перцентиль возраста на момент достижения данного навыка). Девять пациентов достигли навыка самостоятельной ходьбы (64,3 %). Все 14 пациентов достигали оценки по шкале CHOP-INTEND ≥ 58 при каждом визите до 18-месячного возраста. Во время исследования ни один из пациентов не нуждался в искусственной вентиляции легких или какой-либо поддержке с кормлением.

Когорта 2

15 пациентов с 3 копиями гена SMN2, получавших лечение, находились под наблюдением до возраста 24 месяца. Все пациенты выжили без развития осложнений до 24-месячного возраста и не нуждались в постоянной вентиляции легких.

Все 15 пациентов достигли навыка самостоятельного стояния в течение не менее 3 секунд (первичная конечная точка эффективности) в возрасте от 9,5 до 18,3 месяцев, при этом 14 из 15 пациентов достигли навыка самостоятельного стояния в возрасте 514 дней или ранее (99-й перцентиль возраста на момент достижения данного навыка). Четырнадцать пациентов (93,3%) могли самостоятельно пройти не менее пяти шагов. Все 15 пациентов достигли > 4 баллов по шкале тестов общей и мелкой моторики Бейли-III в пределах 2 стандартных отклонений от среднего значения для возраста при любом посещении в возрасте до 24 месяцев после исходного визита. Во время исследования ни один из пациентов не нуждался в искусственной вентиляции легких или какой-либо нутритивной поддержке.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Оценка биораспределения была проведена у двух пациентов, которые умерли через 5,7 и 1,7 месяцев соответственно после инфузии препарата онасемноген абепаровека 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 абепарвоэкса оценивали количество вектора, выводимого из организма со слюной, мочой и калом.

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

5.3. Данные доклинической безопасности

После внутривенного введения препарата новорожденным мышам наблюдалось широкое распределение вектора и трансгена в организме с максимальной экспрессией в сердце, печени, легких, скелетной мускулатуре и значительной экспрессией в головном и спинном мозге. В базовых токсикологических исследованиях на 3-месячных мышах основными органами-мишенями токсического действия были сердце и печень. Связанные с введением онасемноген абепарвоэкса изменения со стороны желудочков сердца включали дозозависимое воспаление, отек и фиброз. В предсердиях наблюдались признаки воспаления, тромбоза, дегенерации/некроза миокарда и фиброплазии.

Большинство смертельных исходов, связанных с применением онасемноген абепарвоэкса, были связаны с тромбозом предсердий при применении дозы $2,4 \times 10^{14}$ вг/кг. Причины остальных смертельных исходов не установлены, хотя у этих особей были выявлены микроскопические признаки дистрофии/регенерации в сердце.

Изменения со стороны печени у мышей включали гепатоцеллюлярную гипертрофию, активацию клеток Купфера и рассеянный гепатоцеллюлярный некроз. В долгосрочных исследованиях токсичности при внутривенном и интратекальном (не показанном к применению) введении онасемноген абепарвоэкса нечеловекообразным приматам в

ювенильном периоде, обнаружены изменения в печени, в том числе одноклеточный некроз гепатоцитов и гиперплазия овальных клеток, которые демонстрировали частичную или полную обратимость.

Исследования генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности для онасемноген абепарвовета не проводились.

В исследовании токсичности, проведенном на нечеловекообразных приматах в ювенильном периоде на протяжении 6 месяцев, однократное клинически рекомендованное внутривенное введение онасемноген абепарвовета с и без применения глюкокортикостероидов приводило к острому воспалению мононуклеарных клеток от минимальной до легкой степени и нейрональной дегенерации в ганглиях дорсальных корешков и тройничного нерва, а также к дегенерации аксонов и/или глиозу спинного мозга. Спустя 6 месяцев эти непрогрессирующие признаки были полностью разрешены в ганглиях тройничного нерва и частично разрешены (снижение частоты и/или степени тяжести) в ганглиях дорсальных корешков и спинном мозге. После интратекального введения онасемноген абепарвовета (не показанном к применению) эти острые непрогрессирующие проявления были отмечены с минимальной или средней степенью тяжести у нечеловекообразных приматов в ювенильном периоде, с частичным или полным разрешением спустя 12 месяцев. Эти результаты у нечеловекообразных приматов не имели корреляции с клиническими наблюдениями, поэтому клиническая значимость этого наблюдения у людей неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Трометамин

Магния хлорид

Натрия хлорид

Полоксамер 188

Хлористоводородная кислота

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, ~~данный лекарственный препарат не~~ следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

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

Допускается наличие контроля первичного вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

После инфузии препарата Золгенсма отмечается временное выделение вектора, главным образом с продуктами жизнедеятельности. Необходимо сообщать лицам, осуществляющим уход за пациентом, о необходимости соблюдения правил утилизации кала пациентов.

- При непосредственном контакте с продуктами жизнедеятельности пациента в течение по меньшей мере 1 месяца после инфузии препарата Золгенсма необходимо соблюдать надлежащую гигиену рук.
- Одноразовые подгузники следует запечатывать в одноразовые пакеты для мусора и утилизировать с обычными бытовыми отходами.

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 в стерильных условиях.
- 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 абепаровеком (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 онкогенным абенваровиком. 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 ($\leq -60^{\circ}\text{C}$). Немедленно после получения флаконы с препаратом в оригинальной упаковке необходимо поместить в холодильник с температурой $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.
- 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 ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) требуется около 4 часов. Для размораживания набора до 14 флаконов при комнатной температуре ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) 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 приблизительно 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в
Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001462)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 28 ноября 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Золгенсма доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>