

Инструкция по применению – выборочная информация

Эта выборочная информация не включает всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного использования ЗОЛГЕНСМА. См. ниже полную инструкцию по применению ЗОЛГЕНСМА

ЗОЛГЕНСМА (onasemnogene aberparvovec-xioi)

Суспензия для внутривенного введения

Первоначальная регистрация в США: 2019

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОСТРОЕ ТЯЖЕЛОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

См. полную инструкцию по применению для получения полной информации.

- **Острое тяжелое поражение печени и повышение aminотрансфераз возможно после введения ЗОЛГЕНСМА (5.1)**
- **Пациенты с имеющимися поражениями печени могут быть в группе риска (8.6)**
- **Перед инфузией необходимо оценить функцию печени всех пациентов с помощью клинического исследования и лабораторных тестов (в т.ч., на уровень aminотрансфераз (AST) и аланин-aminотрансфераз (ALT), общего билирубина и протромбиновое время). Назначить системные кортикостероиды всем пациентам до и после инфузии ЗОЛГЕНСМА. Продолжать мониторинг функции печени не менее 3 месяцев после инфузии (2.1) (2.3).**

ПОКАЗАНИЯ

ЗОЛГЕНСМА (onasemnogene aberparvovec-xioi) является аденовирусно-ассоциированным векторным генным препаратом, предназначенным для лечения педиатрических пациентов в возрасте моложе 2 лет со спинальной мышечной атрофией (СМА) с би-аллельными мутациями в гене выживаемости мотонейронов 1 (SMN1) (1).

Ограничения использования:

- Безопасность и эффективность повторного использования ЗОЛГЕНСМА не были оценены в клинических испытаниях (1, 6.1)
- Использование ЗОЛГЕНСМА у пациентов с уже прогрессировавшей СМА (а именно, с полным параличом конечностей, постоянной зависимостью от ИВЛ) не было оценено клинически (1, 14)

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ЗОЛГЕНСМА в виде инфузии предназначена только для однократного применения (2).

- Рекомендованная доза ЗОЛГЕНСМА составляет 1.1×10^{14} векторных геномов (vg) на кг массы тела.
- ЗОЛГЕНСМА вводится как внутривенная инфузия продолжительностью 60 минут (2.1, 2.3)
- За 1 день до инфузии ЗОЛГЕНСМА назначить системные кортикостероиды в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона в сутки и продолжать применять их в общей сложности в течение 30 дней. В конце 30-дневного периода лечения системными кортикостероидами проверить функцию печени с помощью клинического обследования и лабораторного тестирования. Для пациентов с незначительными отклонениями снизить дозу кортикостероидов на период еще 28 дней. Если отклонения функции печени сохраняются, продолжать применение системных кортикостероидов (в дозе,

эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона в сутки) до того, как отклонения станут незначительными, затем снизить дозу кортикостероидов на период еще 28 дней. В случае если пациент не отвечает адекватно на эквивалент 1 мг/кг массы тела преднизолона в сутки, проконсультироваться со специалистом (2.1).

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКИ

ЗОЛГЕНСМА выпускается в форме суспензии для внутривенной инфузии во флаконах для однократного использования.

ЗОЛГЕНСМА поставляется в упаковке, содержащей от 2 до 9 флаконов, как комбинации флаконов 2 объемов (5.5 мл или 8.3 мл). Концентрация вещества во всех флаконах составляет 2.0×10^{13} векторных геномов (vg) на мл. Объем экстрагируемого вещества в каждом флаконе ЗОЛГЕНСМА составляет не менее 5.5 мл или 8.3 мл.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Не выявлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Тромбоцитопения: мониторинг уровня тромбоцитов перед введением ЗОЛГЕНСМА, а также еженедельно в течение одного месяца после инфузии и один раз в 2 недели в течение второго и третьего месяца, пока количество тромбоцитов не придет в норму (2.3, 5.2)
- Повышение тропонина-і: мониторинг уровня тропонина-і до введения ЗОЛГЕНСМА а также еженедельно в течение одного месяца после инфузии и ежемесячно в течение второго и третьего месяца, пока количество тропонина-і не придет в норму (2.3, 5.3)

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто встречающимися побочными действиями ($\geq 5\%$) были повышение аминотрансфераз и рвота (6)

Для того, чтобы сообщить о подозрении на побочные реакции, свяжитесь с AveXis по телефону 1 833-828-3947 или FDA по телефону 1-800-FDA-1088 или на сайте www.fda.gov/medwatch.

ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Применение у детей: использование ЗОЛГЕНСМА у недоношенных детей до достижения полного гестационного возраста не рекомендовано, поскольку сопутствующее лечение кортикостероидами может негативно повлиять на развитие нервной системы. Отложите лечение ЗОЛГЕНСМА до достижения полного гестационного возраста (8.4).

См. 17 для информирования пациентов

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ: СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОСТРОЕ ТЯЖЕЛОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Оглавление

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОСТРОЕ ТЯЖЕЛОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ	4
1 ПОКАЗАНИЯ.....	4
2 РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ.....	4
2.1 Режим дозирования.....	4
2.2 Приготовление.....	6
2.3 Лабораторное тестирование и мониторинг для оценки безопасности	6
3 ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКИ	6
4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	7
5 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	7
5.1. Острое тяжелое поражение печени и повышение аминотрансфераз	7
5.2 Тромбоцитопения	7
6 ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ	7
6.1 Клинические испытания	8
6.2 Иммуногенность.....	8
7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ДЕЙСТВУЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ	9
8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ	9
8.1 Беременность	9
8.2 Кормление грудью	9
8.4 Применение у детей	9
8.6 Нарушения функции печени.....	9
11 ОПИСАНИЕ.....	10
12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	10
12.1 Механизм действия.....	10
12.2 Фармакодинамика	10
12.3 Фармакокинетика	10
13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ.....	10
13.1 Онкогенез, мутагенез, влияние на фертильность	10
13.2 Доклиническая токсикология и фармакология	10
14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ	11
16 ФОРМА ВЫПУСКА, УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ	12
16.1 Форма выпуска	12
16.2 Условия хранения и использования	13
17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ	13

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОСТРОЕ ТЯЖЕЛОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

- Острое тяжелое поражение печени и повышение аминотрансфераз возможно после введения ЗОЛГЕНСМА (5.1)
- Пациенты с имеющимися поражениями печени могут быть в группе риска (8.6)
- Перед инфузией необходимо оценить функцию печени всех пациентов с помощью клинического исследования и лабораторных тестов (в т.ч., на уровень аминотрансфераз (AST) и аланин-аминотрансфераз (ALT), общего билирубина и протромбиновое время). Назначить системные кортикостероиды всем пациентам до и после инфузии ЗОЛГЕНСМА. Продолжать мониторинг функции печени не менее 3 месяцев после инфузии (2.1) (2.3).

1 ПОКАЗАНИЯ

ЗОЛГЕНСМА (onasemnogene aberavovoc-xioi) является аденовирусно-ассоциированным векторным генным препаратом, предназначенным для лечения педиатрических пациентов в возрасте моложе 2 лет со спинальной мышечной атрофией (СМА) с би-аллельными мутациями в гене выживаемости мотонейронов 1 (SMN1) (1).

Ограничения использования:

- Безопасность и эффективность повторного использования ЗОЛГЕНСМА не были оценены в клинических испытаниях [см. раздел *Побочные действия* (6.2)].
- Использование ЗОЛГЕНСМА у пациентов с уже прогрессировавшей СМА (а именно, с полным параличом конечностей, постоянной зависимостью от ИВЛ) не было оценено клинически [см. раздел *Клинические испытания* (14)]

2 РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Только для однократного применения в виде инфузии.

2.1 Режим дозирования

Рекомендованная доза ЗОЛГЕНСМА составляет 1.1×10^{14} векторных геномов (vg) на кг массы тела.

Таблица 1: Дозирование

Вес пациента (кг)	Дозировка вещества ¹ (мл)
2.6 – 3.0	16,5
3.1 – 3.5	19,3
3.6 – 4.0	22,0
4.1 – 4.5	24,8
4.6 – 5.0	27,5
5.1 – 5.5	30,3
5.6 – 6.0	33,0
6.1 – 6.5	35,8
6.6 – 7.0	38,5
7.1 – 7.5	41,3
7.6 – 8.0	44,0
8.1 – 8.5	46,8

¹ Дозировка вещества рассчитывается на основе верхней границы диапазона веса для педиатрических пациентов младше 2 лет с массой тела от 2.6 до 13.5 кг.

8.6 – 9.0	49,5
9.1 – 9.5	52,3
9.6 – 10.0	55,0
10.1 – 10.5	57,8
10.6 – 11.0	60,5
11.1 – 11.5	63,3
11.6 – 12.0	66,0
12.1 – 12.5	68,8
12.6 – 13.0	71,5
13.1 – 13.5 ²	74,3

- До начала инфузии ЗОЛЕНГСМА
 - Оцените функцию печени [см. Предупреждение, Лабораторное тестирование и мониторинг для оценки безопасности (2.3), Меры предосторожности (5.1) и Применению у некоторых групп пациентов (8.6)].
 - Оцените уровень тромбоцитов и тропонина-і [см. Лабораторное тестирование и мониторинг для оценки безопасности (2.3) и Меры предосторожности (5.2 и 5.3)]
 - Проведите предварительную проверку наличия антител против вируса AAV9 [см. Лабораторное тестирование и мониторинг для оценки безопасности (2.3) и Побочные действия (6.2)].
- За 1 день до инфузии ЗОЛЕНГСМА начните применять системные кортикостероиды в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона в сутки и продолжать применять их в общей сложности в течение 30 дней.
- Применяйте ЗОЛЕНГСМА в виде однократной внутривенной инфузии через внутривенный катетер.

При проведении инфузии следуйте указаниям:

1. Введите в вену обычно в периферическую вену конечности) первичный катетер. Рекомендуется введение вторичного катетера.
 2. Запрограммируйте шприцевую помпу для физиологического раствора или заполните ручную физиологическим раствором
 3. Введите ЗОЛЕНГСМА как медленную инфузию в течение 60 минут. НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДЛЯ БОЛЮСНОГО ВВЕДЕНИЯ.
 4. Промойте линию физиологическим раствором после завершения инфузии.
- Наблюдайте функцию печени с помощью клинического исследования и лабораторного тестирования на регулярной основе [см. Лабораторное тестирование и мониторинг для оценки безопасности (2.3)].
 - В конце 30-дневного периода лечения системными кортикостероидами проверьте функцию печени на основе клинического осмотра и оценки уровня ALT, AST, общего билирубина и протромбинового времени.
 - Для пациентов с незначительными отклонениями (нормальные показатели клинического исследования, нормальные показатели общего билирубина и протромбинового времени, уровни ALT и AST в пределах 2-кратного превышения верхней границы нормы снизить дозу кортикостероидов на период еще 28 дней. [см. Меры предосторожности (5.1)].
 - Если отклонения функции печени сохраняются, продолжать применение системных кортикостероидов (в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела

² Дозировка вещества для педиатрических пациентов младше 2 лет с массой тела равной или превышающей 13.6 кг потребует комбинирования наборов ЗОЛЕНГСМА.

преднизолона в сутки) до того, как и ALT, и AST не достигнут показателей в пределах 2-кратного превышения верхней границы нормы и все остальные показатели не придут в норму, затем снизить дозу кортикостероидов на период еще 28 дней.

- В случае если пациент не отвечает адекватно на эквивалент 1 мг/кг массы тела преднизолона в сутки, проконсультироваться со специалистом(-ами).

2.2 Приготовление

- Перед использованием разморозить содержимое набора ЗОЛЕНГСМА в течение приблизительно 12 часов в холодильнике или в течение приблизительно 4 часов при комнатной температуре. Если препарат размораживается в холодильнике, достаньте его и поместите в комнатную температуру в день применения.
- После разморозки ЗОЛЕНГСМА становится прозрачной или слегка мутной жидкостью, бесцветной или беловатой, без видимых частиц. До начала инфузии проверьте флаконы визуально на предмет наличия посторонних включений или изменения цвета.
- НЕ ВСТРЯХИВАЙТЕ.
- Наберите необходимое количество вещества из всех флаконов в шприц, удалите воздух, закройте колпачком и доставьте шприц при комнатной температуре в место проведения инфузии пациенту.
- Используйте ЗОЛЕНГСМА в течение 8 часов после наполнения шприца. Уничтожьте содержащий вещество шприц, если препарат не был введен в течение 8 часов.
- НЕ ЗАМОРАЖИВАЙТЕ ПОВТОРНО.

2.3 Лабораторное тестирование и мониторинг для оценки безопасности

Проведите предварительную проверку наличия антител к вирусу AAV9 до инфузии ЗОЛЕНГСМА. В случае обнаружения антител к вирусу AAV9 в количестве >1:50 можно провести повторное тестирование [см Режим дозирования (2.1)].

Проведите следующие исследования до введения и далее в соответствии со следующими указаниями [см. Меры предосторожности (5.1, 5.2, 5.3)]:

- Функция печени (клиническое обследование, AST, ALT, общий билирубин, протромбиновое время) еженедельно в течение первого месяца после инфузии, через неделю в течение 2го и 3го месяца, пока отклонения не станут незначительными (нормальные показатели клинического обследования, общего билирубина и протромбинового времени, уровни AST и ALT в пределах 2-кратного превышения верхней границы нормы)
- Уровень тромбоцитов еженедельно в течение первого месяца после инфузии, через неделю в течение 2го и 3го месяца, пока уровень тромбоцитов не придет в норму.
- Уровень тропонина-і еженедельно в течение первого месяца после инфузии, ежемесячно в течение 2го и 3го месяца, пока уровень тропонина-і не придет в норму.

3 ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКИ

ЗОЛЕНГСМА выпускается в виде суспензии для внутривенной инфузии.

ЗОЛЕНГСМА выпускается в виде наборов, содержащих от 2 до 9 флаконов. Флаконы представлены 2 объемов: 5.5 мл и 8.3 мл.

ЗОЛЕНГСМА имеет номинальную концентрацию 2.0×10^{13} vg/мл, каждый флакон содержит действующего вещества не менее 5.5 мл или 8.3 мл.

Дозировка вводимого вещества определяется на основе массы тела пациента, рекомендуемая доза для педиатрических пациентов составляет 1.1×10^{14} vg/кг.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Отсутствуют.

5 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1. Острое тяжелое поражение печени и повышение аминотрансфераз

При применении ЗОЛЕНГСМА может возникнуть острое тяжелое поражение печени. До введения ЗОЛЕНГСМА у пациента с младенческой формой СМА были повышенные показатели ALT и AST неизвестной этиологии (при нормальных показателях гамма-глутамил трансферазы (GGT), общего билирубина и протромбинового времени). Пациент получил лечение в рамках программы расширенного доступа в США. Пациент получил кортикостероиды в дозе, эквивалентной пероральному преднизолону 1 мг/кг/сутки в течение примерно 30 дней, после чего доза была снижена еще на 14 дней. Примерно через 7 недель после получения лечения ЗОЛЕНГСМА у пациента началась желтуха. Лабораторные тесты подтвердили острое тяжелое поражение печени, уровень AST превысил норму примерно в 80 раз, ALT – в 45 раз, общий билирубин – в 4 раза, протромбиновое время в плазме – в 4 раза. Биопсия печени показала массивную дегенерацию гепатоцитов и массивный смешанный воспалительный инфильтрат (содержащий в основном CD8-позитивные Т-лимфоциты). Пациент вернулся к нормальным показателям после лечения кортикостероидами.

Применение ЗОЛЕНГСМА может привести к повышению уровня аминотрансфераз. У двух (2/44) пациентов в клинических испытаниях наблюдалось повышение уровня ALT и AST до 48-кратного превышения нормы. Этим пациентам, которые не имели других симптомов и имели нормальный уровень общего билирубина, были назначены системные кортикостероиды, и все показатели пришли в норму без клинических последствий.

Прежде, чем вводить ЗОЛЕНГСМА, необходимо оценить функцию печени с помощью клинического обследования и лабораторного тестирования (печеночные аминотрансферазы [ALT, AST], общий билирубин, протромбиновое время). Продолжайте следить за функцией печени не менее 3 месяцев после введения ЗОЛЕНГСМА (еженедельно в течение первого месяца, через неделю в течение второго и третьего месяца, пока отклонения не станут незначительными). [См. Лабораторное тестирование и мониторинг для оценки безопасности (2.3)] Назначайте системные кортикостероиды до и после введения ЗОЛЕНГСМА [см. Применение (2.1)].

5.2 Тромбоцитопения

В клинических испытаниях было замечено временное повышение уровня сердечного тропонина-і (до 0,176 мкг/л) после введения ЗОЛЕНГСМА. Клиническое значение этих показателей не известно. Тем не менее, в исследованиях на животных была замечена кардиотоксичность [см. Коксикология и фармакология в испытаниях на животных (13.2)]. Наблюдайте за уровнем тропонина-і до введения ЗОЛЕНГСМА и в течение не менее 3 месяцев после (еженедельно в течение первого месяца, затем ежемесячно в течение второго и третьего месяца, пока уровень тропонина-і не придет в норму) [см. Лабораторное тестирование и мониторинг для оценки безопасности (2.3)].

6 ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Наиболее частыми побочными действиями (частота $\geq 5\%$) были повышение аминотрансфераз и рвота.

6.1 Клинические испытания

Поскольку клинические испытания проводились при широком разнообразии условий, уровень побочных действий, наблюдавшихся при клинических испытаниях, не может напрямую сравниваться с уровнем побочных действий в испытаниях другого продукта и может не отражать уровень побочных действий, наблюдаемых в клинической практике.

Описанные в данном разделе данные по безопасности отражают результаты применения ЗОЛГЕНСМА в четырех открытых клинических испытаниях, проведенных в США, включая одно завершенное исследование, два продолжающихся исследования и одно продолжающееся наблюдательное исследование, служащее продолжением завершенного исследования. Общее количество пациентов со СМА, получивших лечение ЗОЛГЕНСМА, составляет 44 человека, при этом 41 пациент получил рекомендованную дозу или выше, 3 пациента получили более низкую дозу. Возраст пациентов в момент инфузии был от 0.3 месяца до 7.9 месяцев (вес от 3.0 до 8.4 кг).

Наиболее частые побочные действия (с частотой более 5%), наблюдавшиеся в 4 исследованиях, суммарно показаны в таблице 2.

Таблица 2: Побочные действия после лечения ЗОЛГЕНСМА (N=44)

Побочные действия	Пациенты n (%)
Повышение aminотрансфераз ³⁴ (>ВГН)	12 (27,3%)
Рвота	3 (6.8%)

ВГН – верхняя граница нормы.

У одного пациента, участвующего в продолжающемся клиническом испытании за пределами США через 12 дней после введения ЗОЛГЕНСМА была вначале обнаружена дыхательная недостаточность и обнаружены в выделениях дыхательных путей респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и парагрипп. У пациента были приступы серьезной гипотензии и судорог, а также была обнаружена лейкоэнцефалопатия (дефект белого вещества мозга) примерно через 30 дней после введения ЗОЛГЕНСМА. Пациент скончался после прекращения поддержки жизненных функций через 52 дня после введения ЗОЛГЕНСМА.

6.2 Иммуногенность

В клинических испытаниях ЗОЛГЕНСМА критерием включения был базовый уровень антител к вирусу AAV9 ниже или равный 1:50, измеряемый с помощью enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Примеры контактов с AAV9 были редкими. Безопасность и эффективность ЗОЛГЕНСМА у пациентов с титрами антител к вирусу AAV9 выше 1:50 не были изучены. Проведите оценку уровня антител к вирусу AAV9 до введения ЗОЛГЕНСМА. В случае если титры выше 1:50, возможно повторное тестирование [см. Применение (2.1), лабораторное тестирование и мониторинг для оценки безопасности (2.3)].

После введения ЗОЛГЕНСМА повышение титров антител к вирусу AAV9 наблюдалось у всех пациентов. В завершенном клиническом испытании титры антител к вирусу AAV9 достигли у каждого пациента уровня как минимум 1:102,400, у большинства пациентов превысили 1:819,200. Повторное назначение ЗОЛГЕНСМА в присутствии высоких титров антител к AAV9 не было изучено.

³ Повышение aminотрансфераз включает повышение аланин-аминотрансферазы (ALT) и/или аспартат-аминотрансферазы (AST).

⁴ В завершенном клиническом испытании один пациент (первый пациент, участвовавший в этом испытании) был включен в испытание до изменения протокола с рекомендацией назначать преднизолон до и после инфузии ЗОЛГЕНСМА.

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ДЕЙСТВУЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Если возможно, приведите календарь вакцинации пациента, чтобы сделать возможным одновременное назначение кортикостероидов до и после инфузии ЗОЛГЕНСМА [см. Применение (2.1)]. Некоторые вакцины, такие как вакцины для профилактики кори, паротита и краснухи и ветряной оспы, противопоказаны пациентам, принимающим дозу стероидов, существенно подавляющую иммунитет (т.е. >2 недель после дня получения дозы 20 мг или 2мг/кг массы тела преднизолона или эквивалента). Сезонная профилактика RSV не является препятствием. (General Best Practice Guidelines for Immunization [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf], eds2017)

8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

8.1 Беременность

Оценка риска

Данные о применении ЗОЛГЕНСМА у беременных женщин отсутствуют. Испытаний влияния ЗОЛГЕНСМА на репродуктивную функцию и развитие плода у животных не проводилось.

В общей популяции в Соединенных Штатах ожидаемый риск тяжелых врожденных дефектов и невынашивания в случае клинически наблюдавшихся беременностей составляет от 2% до 4% и от 15% до 20% соответственно.

8.2 Кормление грудью

Нет данных о проникновении ЗОЛГЕНСМА в грудное молоко, его воздействие на младенца или на выработку молока. Влияние грудного вскармливания на развитие и здоровье ребенка должны рассматриваться в контексте клинической потребности в ЗОЛГЕНСМА и любых побочных действий ЗОЛГЕНСМА или состояния матери на вскармливаемого грудью ребенка.

8.4 Применение у детей

Использование ЗОЛГЕНСМА у недоношенных детей до достижения полного гестационного возраста не рекомендовано, поскольку сопутствующее лечение кортикостероидами может негативно повлиять на развитие нервной системы. Отложите лечение ЗОЛГЕНСМА до достижения полного гестационного возраста.

Данные о необходимости ограничения грудного вскармливания у матерей, которые могут иметь высокий показатели антител к вирусу AAV9.

Безопасность ЗОЛГЕНСМА исследовалась на педиатрических пациентах, получавших инфузию ЗОЛГЕНСМА в возрасте от 0,3 до 7,9 месяцев (с массой тела от 3,0 до 8,4 кг) [см. Побочные действия (6)].

Эффективность ЗОЛГЕНСМА исследовалась на педиатрических пациентах, получавших инфузию ЗОЛГЕНСМА в возрасте от 0,5 до 7,9 месяцев (с массой тела от 3,6 до 8,4 кг) [см. Клинические испытания (14)].

8.6 Нарушения функции печени

Один пациент, получавший ЗОЛГЕНСМА, испытал острое тяжелое поражение печени, у этого пациента был повышен уровень аминотрансфераз до введения ЗОЛГЕНСМА. В клинических испытаниях повышение уровня аминотрансфераз отмечалось у пациентов после инфузии ЗОЛГЕНСМА [см. Предупреждение].

11 ОПИСАНИЕ

ЗОЛГЕНСМА является суспензией для внутривенного введения, содержащей аденовирусно-ассоциированный векторный генный препарат. Это рекомбинантный само-комплементарный вирус AAV9, содержащий трансген, кодирующий белок, который обеспечивает выживаемость мотонейронов человека (SMN), под контролем цитомегаловирусного энхансера/куриного β -actin гибридного промотора.

ЗОЛГЕНСМА имеет номинальную концентрацию $2,0 \times 10^{13}$ vg/мл. Каждый флакон содержит объем вещества не менее 5,5мл или 8,3мл и неактивные вещества: 20mM Tris (pH 8.0), 1 mM магния хлорида ($MgCl_2$), 200 mM натрия хлорида (NaCl) и 0.005% полоксамера 188. ЗОЛГЕНСМА упакована как стерильная суспензия и не содержит консервантов.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

ЗОЛГЕНСМА является рекомбинантной AAV9-вирусной генной терапией, предназначенной для доставки копии гена, кодирующего человеческий белок SMN. Причиной СМА является би-аллельная мутация гена SMN1, что приводит к недостаточной экспрессии белка SMN. Внутривенное применение ЗОЛГЕНСМА, которое приводит к клеточной трансдукции и экспрессии белка SMN, наблюдалось в двух клинических испытаниях на людях [см. Фармакокинетика (12.3)].

12.2 Фармакодинамика

Клинически релевантных данных по фармакодинамике ЗОЛГЕНСМА не существует.

12.3 Фармакокинетика

Векторная ДНК выделялась после введения ЗОЛГЕНСМА со слюной, мочой и калом, причем концентрация векторной ДНК, найденной в кале, была выше, чем в слюне и в моче. Концентрация векторной ДНК в слюне в 1 день после инфузии была низкой и снизилась до неопределяемого уровня в течение 3 недель. В моче концентрация векторной ДНК была очень низкой и снизилась до неопределяемого уровня в течение 1-2 недель. В кале концентрация векторной ДНК была намного выше, чем в слюне и в моче в течение 1-2 недель после инфузии и снизилась до неопределяемого уровня в течение 1-2 месяцев после инфузии.

Биологическое распределение было изучено на 2 пациентах, умерших через 5.7 и 1.7 месяца после введения ЗОЛГЕНСМА в дозировке 1.1×10^{14} vg/кг. В обоих случаях было обнаружено, что наиболее высокая концентрация векторной ДНК была в печени. Кроме того, векторная ДНК была обнаружена в селезенке, сердце, поджелудочной железе, паховых лимфатических узлах, скелетных мышцах, периферических нервах, почках, легких, кишечнике, спинном мозге, головном мозге и вилочковой железе. Иммуноокрашивание белка SMN показало генерализованную экспрессию SMN в спинальных мотонейронах, нейрональных и глиальных клетках головного мозга, а также в мышцах сердца, в печени, в скелетных мышцах и в других рассмотренных тканях.

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Онкогенез, мутагенез, влияние на фертильность

Исследований на животных для оценки влияния ЗОЛГЕНСМА на онкогенез, мутагенез и фертильность, не проводилось.

13.2 Доклиническая токсикология и фармакология

В токсикологических исследованиях, проведенных на новорожденных мышах, наблюдалась дозозависимая кардио- и гепатотоксичность после введения ЗОЛГЕНСМА. Связанные с введением ЗОЛГЕНСМА изменения в миокардии при дозах 7.9×10^{13} vg/кг и выше включали слабое

моноклеарное клеточное воспаление, сочетающееся с отеком, невыраженным фиброзом и точечной дегенерацией/регенерацией клеток миокарда. Дополнительные кардиологические исследования при дозировке 1.5×10^{14} vg/кг и выше показали слабо-умеренный артериальный тромбоз и артериальную дилатацию от легкой до выраженной степени. Печеночные исследования показали гипертрофию гепатоцитов, активацию клеток Купфера, перинуклеарную вакуолизацию и точечный гепатоцеллюлярный некроз. Токсичное поражение целевых органов – сердца и печени – приводило к гибели при дозировке 2.4×10^{14} vg/кг и выше, примерно в 2.2 раза выше рекомендуемой терапевтической дозы.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Эффективность ЗОЛГЕНСМА у пациентов в возрасте до 2 лет с диагнозом СМА с би-аллельной мутацией гена SMN1 оценивалась в открытом клиническом исследовании без разделения на группы (продолжающемся) и открытом клиническом исследовании без разделения на группы и исследованием результата повышения дозировки. Пациенты испытали появление клинических симптомов, соответствующих диагнозу СМА, в возрасте младше 6 месяцев. У всех пациентов была генетически подтвержденная би-аллельная делеция гена SMN1, 2 копии гена SMN2 и отсутствие модификации с.859G>C экзона 7 гена SMN2 (что является предиктором более мягкого фенотипа). Все пациенты до начала исследования имели титры антител к AAV9 $\leq 1:50$, в соответствии с показаниями ELISA. В обоих испытаниях ЗОЛГЕНСМА вводила в виде однократной внутривенной инфузии.

Эффективность оценивалась на основании выживаемости и достижения показателей двигательной активности, таких как способность сидеть без поддержки. Выживаемость определялась как время от рождения до смерти либо до нахождения на постоянной вентиляции легких. Постоянная вентиляция определяется как потребность в инвазивной вентиляции (трахеостома) или потребность в респираторной поддержке в течение 16 или более часов в день (включая неинвазивную вентиляционную поддержку) непрерывно в течение 14 или более дней в отсутствие острого прекращающегося заболевания, включая периоперационную вентиляцию. Кроме того, эффективность оценивалась с точки зрения использования вентиляции, нутриционной поддержки и по шкале CHOP-INTEND (Тест Неврологических Нарушений у Младенцев Детской Больницы Филадельфии). CHOP-INTEND используется для оценки двигательных навыков у пациентов с младенческой формой СМА.

В продолжающемся клиническом испытании был набран 21 пациент (10 мальчиков и 11 девочек) с младенческой формой СМА. До лечения ЗОЛГЕНСМА ни один из пациентов не нуждался в неинвазивной дыхательной поддержке и все пациенты могли питаться исключительно перорально (т.е. не нуждались в неоральном питании). Средний показатель CHOP-INTEND до начала лечения составлял 31.0 (диапазон от 18 до 47). Все пациенты получили 1.1×10^{14} vg/кг ЗОЛГЕНСМА. Средний возраст пациентов на момент начала лечения составил 3.9 месяца (диапазон от 0.5 до 5.9 месяцев).

На момент получения промежуточных результатов в марте 2019 года 19 пациентов были живы и не нуждались в постоянной вентиляции (т.е. демонстрировали выживаемость без событий) и продолжали участие в испытании, один пациент умер в возрасте 7.8 месяцев в результате прогрессирования заболевания, еще один пациент прекратил участие в исследовании в возрасте 11.9 месяцев. 19 пациентов, продолживших участие в исследовании, были в возрасте от 9.4 до 18.5 месяцев. К моменту получения промежуточных результатов 13 из 19 пациентов, продолживших участие в исследовании, достигли возраста 14 месяцев без потребности в постоянной вентиляции, достигнув одной из основных конечных точек испытания. Помимо выживания, оценка другой основной конечной точки показала, что 10 из 21 пациента (47.6%) смогли сидеть без поддержки в течение ≥ 30 секунд в возрасте от 9.2 до 16.9 месяцев (средний

возраст 12.2 месяца). Учитывая естественное течение заболевания, пациенты, соответствовавшие критериям набора, не смогли бы сидеть без поддержки, и только около 25% этих пациентов смогла бы выжить (то есть выжить без потребности в постоянной вентиляции легких) к возрасту 14 месяцев. Кроме того, 16 из 19 пациентов не нуждались в дневном использовании неизвазивной вентиляционной поддержки.

Сравнение результатов продолжающегося клинического испытания с доступными данными о естественном течении заболевания у пациентов с младенческой формой СМА обеспечивает первичные доказательства эффективности ЗОЛГЕНСМА.

В завершеном клиническом испытании участвовали 15 пациентов (6 мальчиков и 9 девочек) с младенческой формой СМА, 3 были включены в группу с низкой дозировкой и 12 – с высокой дозировкой. К моменту начала лечения средний возраст пациентов в группе с низкой дозировкой был 6.3 месяца (от 5.9 до 7.2 месяцев), в группе с высокой дозировкой – 3.4 месяца (от 0.9 до 7.9 месяцев). Дозировка, полученная пациентами в группе с низкой дозировкой, равнялась примерно 1/3 дозировки, полученной пациентами в группе с высокой дозировкой. Однако точная дозировка ЗОЛГЕНСМА, полученная пациентами в ходе законченного клинического испытания, неясна в связи с изменением метода измерения концентрации ЗОЛГЕНСМА и с тем, что концентрация ЗОЛГЕНСМА падает со временем. Ретроспективная оценка дозировки в группе с высокой дозировкой составляет от 1.1×10^{14} до 1.4×10^{14} vg/кг.

Через 24 месяца после введения ЗОЛГЕНСМА один пациент из группы с низкой дозировкой достиг конечной точки постоянной вентиляции, все 12 пациентов из группы с высокой дозировкой были живы без постоянной вентиляции. Ни один из пациентов в группе с низкой дозировкой не был способен сидеть без поддержки, стоять или ходить; в группе с высокой дозировкой 9 из 12 пациентов (75.0%) могли сидеть без поддержки в течение 30 и более секунд, и 2 пациента (16.7%) могли стоять и ходить без помощи. Сравнение результатов группы с низкой дозировкой и результатами группы с высокой дозировкой показывают зависимость эффективности от дозировки и поддерживают эффективность ЗОЛГЕНСМА.

16 ФОРМА ВЫПУСКА, УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

16.1 Форма выпуска

ЗОЛГЕНСМА поставляется в замороженном виде ($\leq -60^{\circ}\text{C}$ [-76°F]) во флаконах по 10 мл с двумя объемами заполнения (5.5 мл или 8.3 мл).

ЗОЛГЕНСМА поставляется в модифицируемых наборах для удобства подбора дозы для каждого пациента [см Форма выпуска и дозировка (2.1)], каждый набор содержит:

- От 2 до 9 флаконов ЗОЛГЕНСМА (см. ниже)
- Одну спиртовую салфетку на флакон

Размеры наборов и Национальные Лекарственные Коды (NDC) представлены в таблице 3.

Таблица 3: Размеры наборов ЗОЛГЕНСМА

Вес пациента (кг)	Наборы ЗОЛГЕНСМА			Номер NDC
	Флакон 5.5мл ⁵	Флакон 8.3мл ⁶	Всего флаконов в наборе	

⁵ Номинальная концентрация вещества во флаконе 2.0×10^{13} vg/мл, содержание вещества во флаконе не менее 5.5 мл.

⁶ Номинальная концентрация вещества во флаконе 2.0×10^{13} vg/мл, содержание вещества во флаконе не менее 8,3 мл.

2.6 – 3.0	0	2	2	71894-120-02
3.1 – 3.5	2	1	3	71894-121-03
3.6 – 4.0	1	2	3	71894-122-03
4.1 – 4.5	0	3	3	71894-123-03
4.6 – 5.0	2	2	4	71894-124-04
5.1 – 5.5	1	3	4	71894-125-04
5.6 – 6.0	0	4	4	71894-126-04
6.1 – 6.5	2	3	5	71894-127-05
6.6 – 7.0	1	4	5	71894-128-05
7.1 – 7.5	0	5	5	71894-129-05
7.6 – 8.0	2	4	6	71894-130-06
8.1 – 8.5	1	5	6	71894-131-06
8.6 – 9.0	0	6	6	71894-132-06
9.1 – 9.5	2	5	7	71894-133-07
9.6 – 10.0	1	6	7	71894-134-07
10.1 – 10.5	0	7	7	71894-135-07
10.6 – 11.0	2	6	8	71894-136-08
11.1 – 11.5	1	7	8	71894-137-08
11.6 – 12.0	0	8	8	71894-138-08
12.1 – 12.5	2	7	9	71894-139-09
12.6 – 13.0	1	8	9	71894-140-09
13.1 – 13.5	0	9	9	71894-141-09

16.2 Условия хранения и использования

- Продукт поставляется в замороженном виде ($\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$ [$-76\text{ }^{\circ}\text{F}$]) в прозрачных флаконах.
- После получения немедленно поместите набор в холодильник и храните при температуре от $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($36\text{ }^{\circ}\text{F}$ до $46\text{ }^{\circ}\text{F}$).
- ЗОЛЕНГСМА стабильна в течение 14 дней после получения при хранении при температуре от $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($36\text{ }^{\circ}\text{F}$ до $46\text{ }^{\circ}\text{F}$).
- **НЕ ЗАМОРАЖИВАЙТЕ.**
- Необходимо использовать в течение 14 дней после получения.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Острое тяжелое поражение печени и повышение аминотрансфераз

Проинформируйте родителей о том, что ЗОЛЕНГСМА может повысить уровень печеночных энзимов и вызвать острое поражение печени. Проинформируйте родителей о том, что пациенты будут получать лечение пероральными кортикостероидами до и после инфузии ЗОЛЕНГСМА и будут проходить регулярные анализы крови для отслеживания функции печени. Посоветуйте родителям немедленно обратиться к врачу, если цвет кожи или белков глаз пациента приобретет желтый оттенок или если пациент пропустит дозу кортикостероида, в том числе в результате рвоты.

Вакцинация до и после инфузии ЗОЛЕНГСМА

Посоветуйте родителям проконсультироваться со своим врачом для того, чтобы убедиться, что календарь вакцинации пациента не нуждается в корректировке в связи с необходимостью приема кортикостероидов. Проинформируйте родителей, что при возможности календарь вакцинаций должен быть приведен в соответствие с необходимостью приема кортикостероидов. Рекомендуются профилактика против репираторно-синцитиального вируса. Пожалуйста, проконсультируйтесь с врачом.

Родителям необходимо знать, что вирусная респираторная инфекция (например, простуда, грипп или бронхиолит) до или после инфузии ЗОЛЕНГСМА может привести к более тяжелым последствиям. Посоветуйте родителям обращать внимание на возможные признаки вирусной респираторной инфекции, такие как кашель, хрипы, чихание, выделения из носа, боль в горле или повышенная температура. Родителям необходимо проинформировать своего врача в случае появления любого из этих симптомов.

Тромбоцитопения

Проинформируйте родителей, что ЗОЛЕНГСМА может понизить количество тромбоцитов в крови и повысить риск появления синяков и кровотечений. Посоветуйте родителям обратить внимание врача в случае если у пациента появляются неожиданные синяки и кровотечения.

Выведение вектора

Временное выведение вектора ЗОЛЕНГСМА происходит в основном через фекалии. Посоветуйте родителям способы правильного обращения с фекалиями пациента: рекомендованные процедуры включают упаковку использованных подгузников в мешки для мусора для последующей утилизации с обычным мусором. Дайте инструкции родителям и членам семей по поводу необходимой гигиены рук после прямого контакта с фекалиями пациента. Этим предосторожностям необходимо следовать в течение месяца после инфузии ЗОЛЕНГСМА.

Произведено, упаковано, продается

AveXis, Inc.

2275 Half Day Road, Suite 200

Bannockburn, IL 60015 USA

U.S. License No. 2104

SMA001-E19-ZOL-CPI-US