

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лантесенс, 2,4 мг/мл, раствор для интратекального введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нусинерсен.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 12 мг нусинерсена (в виде натриевой соли).

Каждый мл содержит 2,4 мг нусинерсена (в виде натриевой соли).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для интратекального введения.

Прозрачный, бесцветный раствор, свободный от нерастворенных частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лантесенс показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) 5q у взрослых и детей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Лантесенс может инициировать только врач с опытом лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).

Решение о лечении должно быть основано на индивидуализированной экспертной оценке ожидаемой пользы лечения для конкретного индивида по сравнению с потенциальным риском лечения препаратом Лантесенс. Пациенты с выраженной гипотонией и дыхательной недостаточностью, у которых лечение нусинерсеном не было изучено, могут не получить клинически значимую пользу из-за тяжелой недостаточности гена выживаемости мотонейронов (SMN).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 12 мг (5 мл) на одно применение.

Лечение препаратом Лантесенс следует начать как можно раньше после установления диагноза. Нагрузочные дозы вводятся в первый день лечения (день 0), в 14-й, 28-й и 63-й день. После этого поддерживающую дозу препарата следует вводить 1 раз в 4 месяца.

Длительность лечения

Информация об эффективности длительного лечения для данного лекарственного препарата отсутствует. Необходимость продолжения терапии следует пересматривать регулярно и анализировать на индивидуальной основе в зависимости от клинической картины пациента и ответа на лечение.

Пропущенные или отсроченные дозы

Если введение нагрузочной или поддерживающей дозы отсрочено или пропущено, препарат Лантесенс следует вводить в соответствии со схемой, представленной в Таблице 1.

Таблица 1: Рекомендации по отсроченной или пропущенной дозе

Отсроченная или пропущенная доза	Расчет времени введения дозы
Нагрузочная доза	
Отсроченную или пропущенную нагрузочную дозу необходимо ввести как можно раньше; интервал между введениями должен составлять не менее 14 дней; введение последующих доз продолжают через установленные интервалы от введения последней дозы. Например, если 3-ю нагрузочную дозу вводят с опозданием на 30 дней в 58-й день (вместо исходного графика в 28-й день), то 4-ю нагрузочную дозу следует вводить через 35 дней в 93-й день (вместо оригинальной схемы введения на 63-й день), а поддерживающую дозу – через 4 месяца после введенной дозы.	
Поддерживающая доза	Расчет времени введения дозы
От > 4 до < 8 месяцев после введения последней дозы	Отсроченную поддерживающую дозу вводят как можно раньше, а затем следующую поддерживающую дозу вводят в первоначально запланированную дату, при условии, что эти две дозы вводят с интервалом не менее 14 дней*;
От ≥ 8 до < 16 месяцев после введения последней дозы	Пропущенную дозу вводят как можно раньше, а затем следующую дозу – через 14 дней*;
От ≥ 16 до < 40 месяцев после введения последней дозы	Пропущенную дозу вводят как можно раньше, а затем следующую дозу – через 14 дней, после чего вводят 3-ю дозу через 14 дней*;
≥ 40 месяцев после введения последней дозы	Необходимо ввести все нагрузочные дозы через установленные интервалы (0-й, 14-й, 28-й и 63-й день)*.
*затем, после выполнения вышеуказанных рекомендаций, поддерживающую дозу следует вводить через 4 месяца после введения последней дозы и повторять введение через каждые 4 месяца.	

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Опыт применения у пожилых пациентов старше 65 лет отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

Нусинерсен не изучался у пациентов с нарушением функции почек. Безопасность и эффективность у пациентов с нарушением функции почек не была установлена, и они должны находиться под тщательным наблюдением.

Пациенты с нарушением функции печени

Нусинерсен не изучался у пациентов с нарушением функции печени. Нусинерсен не метаболизируется ферментной системой цитохрома P450 печени, поэтому маловероятно, что потребуются коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы 4.5 и 5.2).

Способ применения

Для интратекального введения путем люмбальной пункции.

Введение препарата должны проводить медицинские работники, имеющие опыт выполнения люмбальной пункции.

Препарат Лантесенс вводят путем интратекальной болюсной инъекции в течение 1–3 минут, используя иглу для спинальной анестезии. Инъекцию нельзя выполнять на участках кожи, на которых имеются признаки инфекции или воспаления. Перед введением препарата Лантесенс рекомендуется извлечь объем спинномозговой жидкости (СМЖ), эквивалентный объему вводимого препарата Лантесенс.

Для введения препарата Лантесенс может потребоваться седация, если это показано по клиническому состоянию пациента.

Инструкции по подготовке лекарственного препарата и введению дозы представлены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Процедура люмбальной пункции

В ходе процедуры люмбальной пункции существует риск развития нежелательных реакций (например, головная боль, боль в спине, рвота; см. раздел 4.8). Потенциальные сложности при использовании данного пути введения могут наблюдаться у пациентов младшего детского возраста и у субъектов со сколиозом. По усмотрению врача, у этих пациентов может рассматриваться использование ультразвука или других методов визуализации для помощи при интратекальном введении препарата Лантесенс.

Тромбоцитопения и нарушения свертываемости крови

Тромбоцитопения и нарушения свертываемости крови, включая острую тяжелую тромбоцитопению, наблюдались после применения других антисмысловых олигонуклеотидов для подкожного или внутривенного введения. При наличии клинических показаний перед применением препарата Лантесенс рекомендуется проводить лабораторные тесты на количество тромбоцитов и свертываемость крови.

Нефротоксичность

Нефротоксичность наблюдалась после применения других антисмысловых олигонуклеотидов для подкожного и внутривенного введения. При наличии клинических показаний рекомендуется проводить определение белка в моче (предпочтительно в образце первой порции утренней мочи). При устойчиво повышенной концентрации белка в моче следует рассмотреть проведение дальнейшей оценки функции почек.

Гидроцефалия

Сообщалось о случаях гидроцефалии, не связанной с менингитом или кровоизлиянием у пациентов, получавших нусинерсен, в рамках пострегистрационных исследований. Некоторым пациентам устанавливали вентрикулоперитонеальный шунт. У пациентов с нарушением уровня сознания нужно рассмотреть проведение обследования на наличие гидроцефалии. Польза и риски применения нусинерсена у пациентов с установленным вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время не изучены, и продолжение лечения следует тщательно проанализировать.

Вспомогательные вещества

Натрий

Содержание натрия составляет менее 1 ммоль (23 мг) на флакон препарата объемом 5 мл, т.е. препарат практически не содержит натрия.

Калий

Содержание калия составляет менее 1 ммоль (39 мг) на флакон препарата объемом 5 мл, т.е. препарат практически не содержит калия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинических исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось. Нусинерсен метаболизируется нуклеазами, а не ферментами цитохрома P450. Результаты исследований *in vitro* говорят о том, что нусинерсен не является индуктором или ингибитором метаболизма, опосредованного системой цитохрома P450.

Результаты исследований *in vitro* говорят о низкой вероятности взаимодействия нусинерсена с другими препаратами на уровне конкуренции за связывание с белками плазмы крови или за использование транспортных систем, либо в связи с ингибированием активности транспортных систем.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении нусинерсена у женщин во время беременности отсутствуют. Должна быть проведена оценка соотношения пользы и риска лечения нусинерсеном у женщин детородного возраста или женщин во время беременности.

Лактация

Данные о применении нусинерсена у женщин в период грудного вскармливания отсутствуют.

Фертильность

В токсикологических исследованиях на животных не обнаружено влияния на репродуктивные органы, фертильность мужских или женских особей, развитие эмбриона и плода.

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

Нусинерсен не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), связанными с применением нусинерсена, были головная боль, рвота и боль в спине.

Безопасность нусинерсена оценивали в клинических исследованиях (КИ) на основании двух КИ III фазы у младенцев (CS3B) и детей (CS4) со СМА, одним исследованием II фазы у младенцев и детей со СМА (CS7) и открытыми исследованиями, включая младенцев на предсимптоматической стадии (CS5) с установленным диагнозом наследственной СМА и младенцев и детей со СМА. В исследование CS11 были включены пациенты с дебютом заболевания в младенческом и более позднем возрасте, включая пациентов, завершивших исследования CS3B, CS4 и CS12. Из 352 пациентов, получавших нусинерсен в течение максимум 5 лет, 271 пациент получал лечение в течение, как минимум, одного года.

Табличное резюме нежелательных реакций

Оценка безопасности применения нусинерсена приводится на основании данных клинических исследований и пострегистрационного наблюдения. Нежелательные реакции, связанные с применением нусинерсена, обобщены в Таблице 2.

Оценку нежелательных реакций проводят на основании следующих данных о частоте развития НР: очень часто ($\geq 1/10$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 2: Нежелательные реакции, связанные с применением нусинерсена

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Нежелательная реакция	Категория частоты
Инфекции и инвазии	Менингит	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность**	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль* Асептический менингит	Очень часто Неизвестно
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота*	Очень часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине*	Очень часто

* Нежелательные реакции, которые рассматриваются как связанные с процедурой люмбальной пункции. Эти реакции можно считать проявлениями постпункционного синдрома. Об этих нежелательных реакциях сообщалось в КИ CS4 (дебют СМА в более позднем возрасте); их частота была, как минимум, на 5% выше у пациентов, получавших нусинерсен (n=84), по сравнению с пациентами группы контроля, получавшими плацебо.

** например, ангиоэдема, крапивница и сыпь.

Случаи сообщений о гидроцефалии поступали в рамках пострегистрационного мониторинга (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

Наблюдались нежелательные реакции, связанные с введением нусинерсена путем люмбальной пункции. Большинство подобных реакций зарегистрировано в течение 72 часов после процедуры. Частота возникновения и степень тяжести этих явлений соответствует ожидаемой частоте нежелательных явлений, возникающих при выполнении люмбальной пункции. В рамках клинических исследований нусинерсена не наблюдалось

серьезных осложнений, связанных с люмбальной пункцией, таких как серьезные инфекции.

Некоторые нежелательные реакции, часто сопровождаемые люмбальную пункцию (например, головная боль и боль в спине), невозможно оценить в популяции детей первого года жизни, получавших нусинерсен, из-за ограниченных коммуникативных возможностей данной возрастной группы.

Иммуногенность

Иммуногенные реакции на нусинерсен оценивали у 346 пациентов по содержанию антилекарственных антител (АЛА) в образцах плазмы крови до и после введения препарата. В целом, АЛА выявлялись только у 15/346 (4%) пациентов, из которых у 4 АЛА носили транзиторный характер, у 5 наблюдалась персистирующая реакция, у 6 реакцию на момент окончания наблюдения невозможно было отнести к транзиторным или персистирующим. Влияние иммуногенности на безопасность формально не было проанализировано по причине малого количества пациентов с АЛА. Анализ индивидуальных данных по безопасности пациентов, у которых были выявлены АЛА в ходе лечения нусинесеном, не выявил нежелательных явлений, представляющих интерес.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Контактные данные уполномоченных организаций государств – членов ЕАЭС, где планируется регистрация препарата, представлены ниже:

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 17 242-00-29

Факс.: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcip@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

В рамках клинических исследований не сообщалось о случаях передозировки, сопровождающихся нежелательными реакциями.

Лечение

В случае передозировки препарата Лантесенс пациенту или его представителю следует обратиться за медицинской помощью при появлении любых признаков или симптомов, свидетельствующих о развитии нежелательных реакций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M09AX07.

Лантесенс является воспроизведенным лекарственным препаратом.

Механизм действия

Нусинерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид (АСО), предназначенный для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА), представляющей собой прогрессирующее нервно-мышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, причиной которого являются мутации в длинном плече хромосомы 5q. Эти мутации приводят к утрате функции гена SMN1 (survival motor neuron 1), следствием чего является дефицит белка SMN. За выработку белка SMN отвечает также ген SMN2, однако количество функционального белка, образуемого при участии SMN2, низкое. Тяжесть СМА зависит от возраста дебюта заболевания и количества копий гена SMN2.

Нусинерсен увеличивает долю транскриптов информационной мРНК с включением экзона 7 гена выживаемости мотонейронов 2 (SMN2), связываясь с интронным сайленсером сплайсинга (Intronic splice silencing site - ISS-N1), расположенным в интроне 7 предшественника мРНК гена SMN2. Связываясь с ним, АСО вытесняет факторы сплайсинга, в норме подавляющие его. Вытеснение этих факторов приводит к сохранению экзона 7 в мРНК гена SMN2; следовательно, при выработке мРНК гена SMN2 может происходить ее трансляция в белок SMN с полной длиной цепи и сохраненной функциональной активностью.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамические эффекты соответствуют биологическим эффектам нусинерсена. Образцы тканей спинного мозга в грудных отделах, полученные при вскрытии младенцев, получавших терапию, содержали более высокие уровни матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) SMN2 с экзоном 7, по сравнению с младенцами с СМА, не получавшими такую терапию.

5.2. Фармакокинетические свойства

У пациентов детского возраста с диагнозом СМА определяли фармакокинетику нусинерсена после однократных и многократных интратекальных инъекций.

Абсорбция

Инtrateкальные инъекции нусинерсена в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) обеспечивают полное распределение нусинерсена по всей ЦСЖ в ткани центральной нервной системы (ЦНС), являющиеся мишенями его терапевтического действия.

Средние остаточные концентрации нусинерсена в ЦСЖ увеличивались примерно в 1,4–3 раза после многократного введения, достигая равновесного состояния примерно в течение 24 месяцев. При дополнительных введениях препарата после достижения равновесного состояния дальнейшего накопления в ЦСЖ или в тканях ЦНС не ожидается.

После инtrateкального введения нусинерсена остаточные концентрации в плазме крови были относительно низки по сравнению с остаточными концентрациями в ЦСЖ. Медиана значений T_{max} в плазме крови составляла от 1,7 до 6,0 часов. Наблюдалось примерно пропорциональное дозе увеличение средних значений C_{max} и площади под кривой концентрация-время (AUC) в плазме в пределах изученного диапазона доз. После многократных введений не наблюдалось признаков кумуляции со стороны показателей, отражающих системные уровни в плазме (C_{max} и AUC).

Распределение

Данные вскрытия пациентов (n=3) показывают, что нусинерсен, вводимый инtrateкально, широко распределяется в ЦНС, достигая терапевтических концентраций в тканях спинного мозга, представляющих собой терапевтическую мишень. Присутствие нусинерсена было также продемонстрировано в нейронах и прочих клеточных популяциях спинного и головного мозга, а также в периферических тканях, в частности, в скелетных мышцах, печени и в почках.

Биотрансформация

Нусинерсен медленно метаболизируется под воздействием гидролиза, опосредованного экзонуклеазами (3' и 5'); он не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов цитохрома P450.

Элиминация

Средний расчетный терминальный период полувыведения из ЦСЖ составляет 135–177 дней. Наиболее вероятный основной способ выведения – экскреция нусинерсена и его метаболитов с мочой.

Взаимодействия

Исследования *in vitro* указывали на то, что нусинерсен не является индуктором или ингибитором окислительного метаболизма, опосредованного ферментами цитохрома P450, и поэтому не должен конкурировать с другими лекарственными препаратами за эти метаболические пути. Нусинерсен не является субстратом или ингибитором человеческих транспортных белков BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 или BSEP.

Характеристики у особых популяций пациентов

Нарушение функции почек и печени

Фармакокинетика нусинерсена у пациентов с нарушением функции почек или печени не изучена.

Половая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ говорит об отсутствии влияния пола на фармакокинетику нусинерсена.

Расовая принадлежность

Большинство изученных пациентов относились к европеоидной расе. Популяционный фармакокинетический анализ позволяет сделать вывод о том, что расовая принадлежность едва ли может влиять на фармакокинетику нусинерсена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата дигидрат

Динатрия гидрофосфат безводный

Натрия хлорид

Калия хлорид

Кальция хлорида дигидрат

Магния хлорида гексагидрат

1 М раствор натрия гидроксида

1 М раствор хлороводородной кислоты

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

Допускается хранение в оригинальной упаковке (пачке картонной) при температуре не выше 30 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2 - 8 °С не допускается.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл препарата во флаконах из бесцветного стекла I гидролитического класса, закупоренных пробками бромбутиловыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем – в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Только для однократного использования.

Инструкция по подготовке лекарственного препарата перед применением

1. Приготовление и введение препарата Лантесенс должны осуществляться в асептических условиях.
2. Необходимо визуально оценить состояние раствора до применения. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие видимых частиц. Использовать внешние фильтры не требуется.
3. Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры без использования внешних источников тепла.
4. Если флакон не был открыт, и раствор не использовался, флакон может быть помещен обратно в холодильник (см. раздел 6.4). После извлечения из холодильника и картонной пачки флакон может храниться при температуре не выше 25 °С в течение не более 30 часов.
5. Непосредственно перед применением удаляют пластиковую крышку и вставляют иглу шприца во флакон через центр обжимного колпачка для извлечения соответствующего объема препарата. Раствор разводить не требуется. Если раствор, набранный в шприц, не используется в пределах 6 часов, его следует утилизировать.
6. Неиспользованный препарат или связанные с ним отходы необходимо утилизировать в соответствии с установленными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»,

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

в Российской Федерации

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

в Республике Беларусь

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

тел. 8-820-007-33338.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лантесенс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaunion.org/>.