

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Нусилара, 12 мг, раствор для интратекального введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нусинерсен.

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

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, калий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для интратекального введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Введение препарата должно проводиться медицинскими работниками, обладающими опытом выполнения люмбальных пункций.

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать лечение препаратом Нусилара как можно раньше после постановки диагноза.

Режим введения препарата Нусилара:

- в первый день лечения (день 0), в 14, 28 и 63 день лечения (нагрузочные дозы);
- далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца (поддерживающие дозы).

Препарат Нусилара должен применяться постоянно и длительно. Необходимость в продолжении терапии должна оцениваться лечащим врачом на основании клинического состояния пациента.

Пропущенные или отсроченные дозы

Если нагрузочная или поддерживающая доза отсрочена или пропущена, препарат Нусилара следует вводить в соответствии со схемой, приведенной в Таблице 1.

Таблица 1: Рекомендации по отсроченной или пропущенной дозе

Отсроченная или пропущенная доза	Режим введения дозы
Нагрузочная доза	
Введите отсроченную или пропущенную нагрузочную дозу как можно ранее с интервалом между дозами не менее 14 дней; продолжите введение последующих доз через предписанные интервалы от последней дозы. Например, если третья нагрузочная доза вводится на 30 дней позже, в 58 день (вместо исходного графика в 28 день), то четвертую нагрузочную дозу следует вводить через 35 дней в 93 день (вместо исходного графика в 63 день) с последующим введением поддерживающей дозы через 4 месяца после введенной дозы.	
Поддерживающая доза	Режим введения дозы
От >4 до <8 месяцев после введения последней дозы	- Введите как можно ранее отсроченную поддерживающую дозу; затем - Следующая поддерживающая доза вводится в первоначально запланированную дату, если эти две дозы вводятся с интервалом не менее 14 дней*;
От ≥8 до <16 месяцев после введения последней дозы	Введите как можно ранее пропущенную дозу и затем следующую дозу через 14 дней*;
От ≥16 до <40 месяцев после введения последней дозы	Введите как можно ранее пропущенную дозу и затем следующую дозу через 14 дней, а затем третью дозу через 14 дней*;
≥40 месяцев после введения последней дозы	Введите все нагрузочные дозы в соответствии с предписанными интервалами (дни 0, 14, 28 и 63)*.
*затем, после выполнения приведенных выше рекомендаций, поддерживающую дозу следует вводить через 4 месяца после введения последней дозы и повторять ее каждые 4 месяца.	

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Опыт применения у пожилых пациентов старше 65 лет отсутствует.

Пациенты с нарушениями функции почек

Применение нусинерсена у пациентов с нарушениями функции почек не изучалось.

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение нусинерсена у пациентов с нарушениями функции печени не изучалось. Препарат Нусилара не метаболизируется ферментной системой цитохрома P450, в связи с чем маловероятно, чтобы при нарушении функции печени потребовалась коррекция дозы (см. разделы 4.5 и 5.2).

Дети

Эффективность и безопасность применения нусинерсена изучалась у детей в возрасте от 0 до 17 лет.

Способ применения

Препарат Нусилара предназначен для интратекального введения путем люмбальной пункции.

Препарат Нусилара вводится посредством болюсной интратекальной инъекции в течение 1-3 минут с использованием иглы для спинальной анестезии. Инъекцию нельзя проводить на участках кожи с признаками инфекций или воспаления. Перед введением препарата Нусилара рекомендуется удалить объем спинномозговой жидкости (СМЖ), эквивалентный объему вводимого препарата Нусилара.

В зависимости от клинического состояния пациента для введения препарата Нусилара может потребоваться седация. Для контроля при интратекальном введении препарата Нусилара можно использовать ультразвук (или другие методы визуализации), особенно у пациентов младшего возраста и у пациентов, имеющих сколиоз (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к нусинерсену или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Процедура люмбальной пункции

Процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций (НР), таких как, головная боль, боль в спине, рвота (см. раздел 4.8). Потенциальные сложности могут возникнуть при введении пациентам раннего возраста и пациентам со сколиозом. По решению врача могут быть использованы ультразвуковой или иные методы визуализации для облегчения интратекального введения препарата Нусилара.

Тромбоцитопения и нарушение свертываемости крови

После подкожного или внутривенного введения других антисмысловых олигонуклеотидов (АСО) наблюдались случаи тромбоцитопении и случаи нарушения свертываемости крови, включая острую тяжелую тромбоцитопению. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и

показателей свертываемости крови перед введением препарата Нусилара.

Нефротоксичность

Нефротоксичность наблюдалась после подкожного или внутривенного введения других АСО. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). В случае стабильного повышения содержания белка в моче рекомендуется дальнейшее обследование.

Гидроцефалия

У пациентов, получавших нусинерсен в пострегистрационном периоде, зарегистрированы случаи открытой гидроцефалии, не связанной с менингитом или кровотечением. Некоторым пациентам был имплантирован вентрикулоперитонеальный шунт. Пациентов со сниженным уровнем сознания необходимо обследовать на предмет развития гидроцефалии. Преимущества и риски лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны, и необходимо тщательно оценить необходимость в продолжении лечения.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон объемом 5 мл, то есть практически не содержит натрия.

Калий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль калия (39 мг) на флакон объемом 5 мл, то есть практически не содержит калия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинических исследований взаимодействия не проводилось.

Результаты исследований *in vitro* говорят о том, что нусинерсен не является индуктором или ингибитором метаболизма, опосредованного ферментами 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 беременных женщин 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 оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Безопасность нусинерсена оценивалась в двух клинических исследованиях III фазы с участием младенцев (CS3B) и детей (CS4) со СМА, а также в ходе одного клинического исследования II фазы с участием младенцев и детей со СМА (CS7) и открытых исследований с участием младенцев с генетически диагностированным СМА до появления симптомов заболевания (CS5), а также младенцев и детей со СМА. В исследование CS11 были включены пациенты с дебютом заболевания в младенческом и более позднем возрасте, включая пациентов, которые завершили клинические исследования CS3B, CS4 и CS12. Из 352 пациентов, получавших нусинерсен на протяжении максимум до 5 лет, 271 пациент получал его в течение как минимум 1 года.

Табличное резюме нежелательных реакций

Оценка безопасности нусинерсена основывается на результатах, полученных у пациентов в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения. Нежелательные реакции, связанные с применением нусинерсена, приведены в таблице 2.

Нежелательные реакции изложены по классам систем органов и согласно категориям частоты, основываясь на следующей классификации частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2: Нежелательные реакции, связанные с применением нусинерсена

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

* нежелательные реакции, которые расценивались как связанные с процедурой люмбальной пункции. Эти нежелательные реакции могут быть расценены как проявления постпункционного синдрома. Эти нежелательные реакции сообщались в группе CS4 (поздняя манифестация СМА) с частотой, по крайней мере, на 5% выше у пациентов, получавших нусинерсен (n = 84), по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо.

**, например, ангиодема, крапивница и сыпь

Случаи сообщения о гидроцефалии наблюдались в пострегистрационных условиях (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

Зарегистрированы нежелательные реакции, связанные с введением нусинерсена посредством люмбальной пункции. Большинство подобных реакций зарегистрировано в течение 72 часов после процедуры. Частота возникновения и степень тяжести подобных явлений соответствует прогнозируемой частоте нежелательных явлений, возникающих при выполнении люмбальной пункции. Серьезные осложнения люмбальной пункции, например, серьезные инфекции, в клинических исследованиях нусинерсена не наблюдались.

Некоторые нежелательные реакции, часто сопровождающие люмбальную пункцию (например, головная боль и боль в спине), невозможно оценить в популяции младенцев, которым вводится нусинерсен, ввиду ограниченных коммуникативных возможностей данной возрастной группы.

Иммуногенность

Иммуногенные реакции на нусинерсен изучались у 346 пациентов, у которых проводилась оценка образцов плазмы, взятых до и после введения препарата, на содержание антилекарственных антител (АЛА). В целом, частота формирования АЛА была низкой, лишь 15 (4%) пациентов были классифицированы как в целом АЛА-положительные, из них у 4 наблюдались транзиторные реакции, у 5 наблюдались персистирующие реакции, а у 6 пациентов реакции не могли быть классифицированы как транзиторные или персистирующие на момент прекращения сбора данных. Влияние иммуногенности на профиль безопасности не было формально проанализировано по причине малого количества пациентов с АЛА. Однако, были проанализированы индивидуальные данные по безопасности для АЛА-положительных случаев, возникших во время применения нусинерсена, представляющих интерес.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@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, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки, сопровождающихся нежелательными реакциями, в клинических исследованиях не было.

Лечение

В случае передозировки препаратом Нусилара пациенту или его представителю следует дать указания 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 препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы; прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Код АТХ: M09AX07

Механизм действия

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

Нусинерсен увеличивает долю транскриптов матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) с включением экзона 7 гена SMN2, связываясь с интронным сайленсером сплайсинга (intronic splice silencing site – ISS N1), расположенным в интроне 7 предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена SMN2. Связываясь с ним, АСО вытесняет факторы сплайсинга, в норме подавляющие его. Вытеснение этих факторов приводит к сохранению экзона 7 в мРНК SMN2. После синтеза мРНК 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые пациенты

Данные реальной клинической практики подтверждают эффективность нусинерсена у взрослых пациентов со СМА II и III типа, которая заключалась в улучшении или стабилизации двигательной функции (расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE), тест 6-минутной ходьбы (6MWT), пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей (RULM)) в течение 14 месяцев наблюдения у пациентов разного возраста и с разной степенью прогрессирования заболевания. Напротив, опубликованные исследования, оценивающие естественное прогрессирование заболевания, показывают снижение двигательной функции с течением времени у пациентов со СМА, не получающих лечение.

Клинические данные 7 субъектов со СМА II или III типа, достигшие возраста ≥ 18 лет, в исследовании CS2 / CS12 / SHINE, которые наблюдались в течение 5,3-6,8 лет, соответствовали результатам в реальной клинической практике.

Данные о безопасности у пациентов взрослого возраста согласуются с известным профилем безопасности нусинерсена и профилем сопутствующих заболеваний, связанных с основным заболеванием (СМА).

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 дополнительном введении 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 часа. 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

Согласно материалам вскрытия пациентов ($n=3$), отмечается широкое распределение нусинерсена, введенного инtrateкально, в ЦНС, с достижением терапевтических концентраций в тканях спинного мозга, представляющих собой терапевтическую мишень. Кроме того, продемонстрировано наличие нусинерсена 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.

Особые группы пациентов

Почечная или печеночная недостаточность

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

Пол

Популяционный фармакокинетический анализ говорит об отсутствии влияния пола на

фармакокинетику нусинерсена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия дигидрофосфата дигидрат

натрия гидрофосфат безводный

натрия хлорид

калия хлорид

кальция хлорид дигидрат

магния хлорида гексагидрат

натрия гидроксид (для коррекции pH)

хлороводородная кислота (для коррекции pH)

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.

Особые временные условия хранения

Допускается флакон хранить при температуре не выше 25°C в течение не более 30 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °C) в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

Не замораживать.

Особые временные условия хранения препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл препарата помещают во флаконы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона или по 1 флакону в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Только для одноразового использования.

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед введением

1. Необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы. Использовать внешние фильтры не требуется.
2. Приготовление и введение препарата Нусилара должны осуществляться в асептических условиях.
3. Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры, не прибегая к внешним источникам тепла.
4. Если флакон не был открыт и раствор не использовался, флакон может быть возвращен в холодильник. При извлечении из холодильника и картонной пачки допускается хранить флакон при температуре не выше 25°C в течение не более 30 ч.
5. Непосредственно перед введением центр пробки флакона протыкают иглой шприца и извлекают требуемый объем раствора. Раствор не следует разводить. В случае, если раствор не использовался 6 ч после его набора в шприц, раствор следует утилизировать.
6. Для введения препарата Нусилара может потребоваться седация, если это показано на основании клинического состояния пациента.
7. Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного метода визуализации) контроля при интратекальном введении препарата Нусилара, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом.
8. Перед введением препарата Нусилара рекомендуется извлечь объем ЦСЖ, эквивалентный вводимому объему препарата Нусилара.
9. Препарат Нусилара вводится интратекально болюсно на протяжении 1-3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию на тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса.
10. Все неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПК-137»

Адрес: 124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проезд 5557-й, д. 2

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Беларусь, Республике
Казахстан направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

Адрес: 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1,
помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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