

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spinraza 12 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 5 ml флакон съдържа нусинерсен натрий, еквивалентен на 12 mg нусинерсен (nusinersen). Всеки ml съдържа 2,4 mg нусинерсен.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър и безцветен разтвор с рН приблизително 7,2.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Spinraza е показан за лечението на 5q спинална мускулна атрофия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Spinraza трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на спинална мускулна атрофия (СМА).

Решението да се предприеме лечение трябва да се основава върху индивидуализираната експертна оценка на очакваните ползи от лечението за конкретното лице, съпоставена с потенциалния риск от лечението с Spinraza. Пациентите с изразена хипотония и респираторна недостатъчност при раждане, при които Spinraza не е проучван, може да не получат клинично значима полза поради тежък дефицит на SMN протеин.

Дозировка

Препоръчителната доза е 12 mg (5 ml) на приложение.

Лечението със Spinraza трябва да се започне колкото е възможно по-скоро след поставяне на диагнозата, с 4 натоварващи дози в Дни 0, 14, 28 и 63. След това на всеки 4 месеца трябва да се прилага поддържаща доза.

Продължителност на лечението

Липсва информация за дългосрочната ефикасност на този лекарствен продукт. Необходимостта от продължаване на терапията трябва да се преразглежда редовно и да се преценява индивидуално в зависимост от клиничната картина на пациента и неговия отговор на терапията.

Пропуснати или забавени дози

Ако натоварващата доза бъде забавена или пропусната, Spinraza трябва да се приложи колкото е възможно по-скоро, с най-малко 14 дни между дозите, и приложението да продължи с предписаната честота. Ако поддържащата доза бъде забавена или пропусната, Spinraza трябва да се приложи колкото е възможно по-скоро и приложението да продължи на всеки 4 месеца.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Spinraza не е проучен при пациенти с бъбречно увреждане. Безопасността и ефикасността при пациенти с бъбречно увреждане не са установени и те трябва да се наблюдават внимателно.

Чернодробно увреждане

Spinraza не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане. Spinraza не се метаболизира посредством ензимната система цитохром P450 в черния дроб, поради което няма вероятност да се наложи корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.5 и 5.2).

Начин на приложение

Spinraza е за интратекално приложение посредством лумбална пункция.

Лечението трябва да се прилага от медицински специалисти с опит в извършването на лумбални пункции.

Spinraza се прилага като интратекална болус инжекция в продължение на 1 до 3 минути, като се използва игла за спинална анестезия. Инжекцията не трябва да се прилага в участъци от кожата, където има признаци на инфекция или възпаление. Препоръчително е преди приложението на Spinraza да бъде изтеглен обем от цереброспиналната течност (ЦСТ), еквивалентен на обема Spinraza, който ще се инжектира.

Може да е необходимо седиране, за да се приложи Spinraza, ако това е показано от клиничното състояние на пациента.

Може да се обмисли ехография (или други техники за образна диагностика) за насочване на интратекалното приложение на Spinraza, особено при по-млади пациенти и при пациенти със сколиоза. При приготвянето и прилагането на Spinraza трябва да се използва асептична техника. Вижте указанията за употреба в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Процедурата лумбална пункция

Съществува риск от възникване на нежелани реакции при извършване на процедурата лумбална пункция (напр. главоболие, болка в гърба, повръщане; вж. точка 4.8). Потенциални трудности с този начин на приложение могат да се срещнат при много млади на възраст пациенти и пациенти със сколиоза. По преценка на лекаря може да се обмисли използване на ултразвук или други образни техники, които да подпомогнат интратекалното приложение на Spinraza.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Наблюдават се нарушения на съсирването и тромбоцитопения, включително остра тежка тромбоцитопения, след приложение на други подкожно или интравенозно прилагани антисенс

олигонуклеотиди. Ако е клинично показано, преди приложението на Spinraza се препоръчва лабораторно изследване на тромбоцитите и кръвосъсирването.

Бъбречна токсичност

След приложение на други подкожно или интравенозно прилагани антисенс олигонуклеотиди се наблюдава ренална токсичност. Ако е клинично показано, преди приложението на Spinraza се препоръчва изследване за белтък в урината (за предпочитане като се използва проба от първата сутрешна урина). При персистиращ повишен белтък в урината трябва да се обмисли допълнителна оценка.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. *In vitro* проучванията показват, че нусинерсен не е индуктор или инхибитор на CYP450-медирания метаболизъм. *In vitro* проучванията показват, че вероятността за взаимодействия с нусинерсен поради конкуренция за свързване с плазмените протеини или конкуренция със или инхибиране на транспортерите, е ниска.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на нусинерсен при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Spinraza по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали нусинерсен/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Spinraza, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

В проучванията за токсичност при животни не се наблюдават ефекти върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3). Липсват данни за потенциалните ефекти върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Spinraza не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Оценката за безопасност на Spinraza се базира върху две Фаза 3 клинични проучвания при кърмачета (CS3B) и деца (CS4) със СМА, заедно с открити проучвания, включващи предсимптоматични кърмачета, генетично диагностицирани със СМА, и кърмачета и деца със СМА. От всичките 260 пациенти, които получават Spinraza в продължение на максимум 4 години, 154 пациенти получават лечението за най-малко 1 година.

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честотата:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с процедурата лумбална пункция, които се съобщават в проучване CS4 (по-късно проявена СМА) с честота най-малко 5% по-висока при пациентите, лекувани със Spinraza, отколкото при фиктивната процедура

Системо-органен клас по MedDRA	Предпочитан термин по MedDRA	Категория по честота за Spinraza, n=84
Нарушения на нервната система	Главоболие*	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане*	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба*	Много чести

*Нежелани събития, за които се смята, че са свързани с процедурата лумбална пункция. Тези събития могат да се смятат за прояви на синдрома на пост-лумбална пункция.

Описание на подобрени нежелани реакции

Наблюдавани са нежелани реакции, свързани с приложението на Spinraza посредством лумбална пункция. Мнозинството от тях се съобщават в рамките на 72 часа след процедурата. Честотата и тежестта на тези събития са съвместими със събитията, които се очаква да възникнат при лумбалната пункция. Не са наблюдавани сериозни усложнения, например сериозни инфекции, от лумбалната пункция при клиничните изпитвания със Spinraza.

Някои нежелани събития, често свързвани с лумбалната пункция (напр. главоболие и болка в гърба), не могат да бъдат оценени при популацията кърмачета с експозиция на Spinraza поради ограничената комуникация, характерна за тази възрастова група.

Имуногенност

Имуногенният отговор на нусинерсен е определен при 148 пациенти чрез плазмени проби на и след изходното ниво, оценени за антилекарствени антитела (*anti-drug antibodies* – ADA). Общо взето, честотата на ADA е ниска, като 7 (5%) пациенти развиват възникващи при лечението ADA, при 2-ма от които те са преходни, при 2-ма се смята, че са персистиращи, и при 3-ма са непотвърдени. Няма явен ефект от развитието на ADA върху клиничния отговор, нежеланите събития или фармакокинетичния профил на нусинерсен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При клиничните проучвания не се съобщават случаи на предозиране, свързани с нежелани реакции.

В случай на предозиране трябва да се осигурят поддържащи медицински грижи, включително консултация с медицински специалист, и да се наблюдава внимателно клиничния статус на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: {група}, АТС код: {код} **все още не е определен**

Механизъм на действие

Нусинерсен представлява антисенс олигонуклеотид (ASO), който повишава дела на включване на екзон 7 в транскриптите на информационната рибонуклеинова киселина (иРНК) на моторния неврон на преживяемост 2 (*survival motor neuron* – SMN2), посредством свързване към участък за интронна супресия на сплайсинга (*intronic splice silencing site* – ISS-N1), намиращ се в интрон 7 на предшественика на информационната рибонуклеинова киселина (пре-иРНК) на SMN2. Чрез свързването ASO измества факторите на сплайсинга, които обикновено потискат самия сплайсинг. Изместването на тези фактори води до запазване на екзон 7 в иРНК на SMN2 и следователно, когато се произведе иРНК на SMN2, тя може да бъде транслирана във функционалния SMN протеин с пълна дължина.

СМА е прогресивно невромускулно заболяване, причинено от мутации в хромозомата 5q в гена SMN1. Втори ген SMN2, намиращ се в близост до SMN1, е отговорен за производство на малко количество протеин SMN. СМА се проявява като клиничен спектър от заболявания, като тежестта на заболяването е свързана с по-малък брой генни копия на SMN2 и проява на симптомите в по-ранна възраст.

Клинична ефикасност и безопасност

Симптоматични пациенти

Проява при кърмачета

Проучването CS3B (ENDEAR) е Фаза 3, рандомизирано, двойносляпо проучване с фиктивна процедура за контрола, проведено при 121 симптоматични кърмачета ≤ 7 -месечна възраст, диагностицирани със СМА (проява на симптомите преди 6-месечна възраст). CS3B е предназначено да оцени въздействието на Spinraza върху двигателната функция и преживяемостта. Пациентите са рандомизирани 2:1 или на Spinraza (според одобрената дозова схема), или на фиктивна процедура, с продължителност на лечението от 6 до 442 дни.

Медианата на възрастта на проява на клиничните признаци и симптоми на СМА е съответно 6,5 седмици и 8 седмици за лекуваните със Spinraza спрямо пациентите с фиктивна процедура, като 99% от пациентите имат 2 копия на гена SMN2 и следователно се смята, че е най-вероятно да развият СМА тип I. Медианата на възрастта, когато пациентите получават първата си доза, е 164,5 дни за лекуваните пациенти и 205 дни за фиктивната процедура. Изходните характеристики на заболяването са до голяма степен подобни при лекуваните със Spinraza пациенти и пациентите с фиктивна процедура, с изключение на това, че на изходното ниво, в сравнение с пациентите с фиктивна процедура, сред лекуваните със Spinraza пациенти има по-висок процент с парадоксално дишане (89% спр. 66%), пневмония или респираторни симптоми (35% спр. 22%), затруднения при преглъщане или хранене (51% спр. 29%) и необходимост от респираторно подпомагане (26% спр. 15%).

При окончателния анализ статистически значимо по-голям процент пациенти отговарят на дефиницията за постигнали основните етапи в двигателното развитие (*motor milestone responder*) в групата на Spinraza (51%) в сравнение с групата с фиктивна процедура (0%) ($p < 0,0001$). Времето до смърт или постоянна вентилация (≥ 16 часа вентилация/ден непрекъснато за > 21 дни в отсъствие на остро обратимо събитие или трахеостомия) е оценено като първична крайна точка. Статистически значими ефекти върху преживяемостта без събития, общата преживяемост, дела пациенти, отговарящи на дефиницията за постигнали основните етапи в двигателното развитие, и процента пациенти с най-малко 4 пункта подобрене от изходното ниво по скората от Теста за невромускулно заболяване при кърмачета на Детската болница във Филаделфия (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease – CHOP INTEND*) се наблюдават при пациентите в групата на Spinraza в сравнение с групата с фиктивна процедура (Таблица 2).

В подгрупата за ефикасност 18 пациенти (25%) от групата на Spinraza и 12 пациенти (32%) от групата с фиктивна процедура изискват постоянна вентилация. От тези пациенти, 6 (33%) от групата на Spinraza и 0 (0%) от групата с фиктивна процедура отговарят на дефинираните в протокола критерии за постигнали основните етапи в двигателното развитие.

Таблица 2: Първични и вторични крайни точки при окончателния анализ – Проучване CS3B

Параметър за ефикасност	Пациенти, лекувани със Spinraza	Пациенти с фиктивна процедура
Преживяемост		
Преживяемост без събития ² Брой пациенти, които са починали или получават постоянна вентилация Коефициент на риска (95% CI) p-стойност	31 (39%) 0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	28 (68%)
Обща преживяемост ² Брой починали пациенти Коефициент на риска (95% CI) p-стойност	13 (16%) 0,37 (0,18 – 0,77) p=0,0041	16 (39%)
Моторна функция		
Етапи в двигателното развитие ³ Дял пациенти, отговарящи на предварително дефинираните критерии за постигнали основните етапи в двигателното развитие (HINE раздел 2) ^{4,5} Дял пациенти на Ден 183 Дял пациенти на Ден 302 Дял пациенти на Ден 394 Дял пациенти с подобрене в общия скор за основни етапи в двигателното развитие Дял пациенти с влошаване в общия скор за основни етапи в двигателното развитие	37 (51%) ¹ p<0,0001 41% 45% 54% 49 (67%) 1 (1%)	0 (0%) 5% 0% 0% 5 (14%) 8 (22%)

Параметър за ефикасност	Пациенти, лекувани със Spinraza	Пациенти с фиктивна процедура
CHOP INTEND³		
Дял пациенти, получили подобрене от 4 пункта	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Дял пациенти, получили влошаване от 4 пункта	2 (3%)	17 (46%)
Дял пациенти с каквото и да е подобрене	53 (73%)	1 (3%)
Дял пациенти с каквото и да е влошаване	5 (7%)	18 (49%)

¹CS3B е спряно след положителен статистически анализ на първичната крайна точка при междинния анализ (статистически значим по-голям процент пациенти отговарят на дефиницията за постигнали основните етапи в двигателното развитие в групата на Spinraza (41%) в сравнение с групата с фиктивна процедура (0%), p<0,0001).

²При окончателния анализ преживяемостта без събития и общата преживяемост са оценени с използване на популацията с намерение за лечение (*Intent to Treat population*) (ITT Spinraza n=80; Фиктивна процедура n=41).

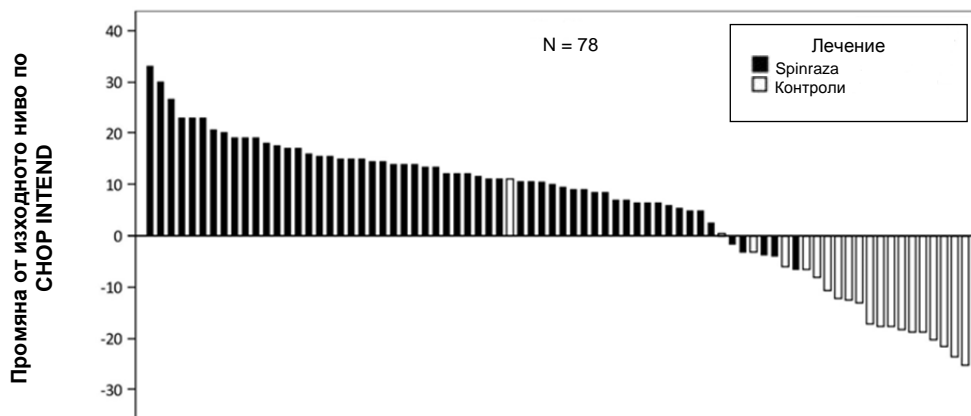
³При окончателния анализ са проведени анализи CHOP INTEND и на основните етапи в двигателното развитие, като е използвана подгрупата за ефикасност (Spinraza n=73; Фиктивна процедура n=37).

⁴Оценен при по-късната от визитите по проучването на Ден 183, Ден 302 и Ден 394.

⁵Според Неврологичния преглед на кърмачета по Хамърсмит (*Hammersmith Infant Neurological Examination – HINE*) раздел 2: ≥ 2 пункта увеличение [или максимален скор] в способността за ритане ИЛИ ≥ 1 пункт увеличение в основните етапи в двигателното развитие за контрол на главата, обръщане, седене, пълзене, стоене в изправено положение или ходене И подобрене в повечето категории на основните етапи в двигателното развитие отколкото влошаване, дефинирани като отговарящи при този първичен анализ.

Степента на подобрене според CHOP INTEND е показана на Фигура 1 (промяна от изходния скор за всеки участник).

Фигура 1: Промяна в CHOP INTEND от изходното ниво до по-късната от визитите по проучването на Ден 183, Ден 302 и Ден 394 – Проучване Endear /CS3B (Подгрупа за ефикасност (Efficacy Set – ES))



Бележка 1: Най-късите стълбчета на линия 0 показват стойност 0.

Бележка 2: От всичките 110 пациенти в подгрупата за ефикасност, 29 са починали (13 (18%) на Spinraza и 16 (43%) контроли) и 3 се оттеглят по причина, различна от смърт (2 (3%) на Spinraza и 1 (3%) от контролите) и следователно не са включени в този анализ на ES.

Тези резултати са подкрепени от едно открито Фаза 2 проучване при симптоматични пациенти, диагностицирани със СМА (CS3A). Медианата на възрастта при проява на клиничните признаци и симптоми е 56 дни и пациентите имат или 2 генни копия на SMN2 (n=17), или 3 генни копия на SMN2 (n=2) (броят генни копия на SMN2 е неизвестен за 1 пациент). Смята се, че има най-голяма вероятност пациентите в това проучване да развият тип I СМА. Медианата на възрастта при първата доза е 162 дни.

По времето на планирания междинен анализ пациентите в проучването имат медиана на времето на проучване от 670 дни. Първичната крайна точка е делът на пациентите, които се подобряват в една или повече категории от основните етапи в двигателното развитие (според HINE раздел 2: ≥ 2 пункта увеличение [или максимален скор] в способността за ритане или волево хващане или ≥ 1 пункт увеличение в основните етапи в двигателното развитие за контрол на главата, обръщане, седене, пълзене, стоене в изправено положение или ходене). Към този момент 13 от 20 пациенти (65%) достигат първичната крайна точка с устойчиво подобрене на средното постижение в основните етапи в двигателното развитие с течение на времето. Устойчиво подобрене на средния скор по CHOP INTEND се наблюдава от изходното ниво до ден 694 (средна промяна 16,90). Общо взето, 11 от 20 пациенти (55%) достигат крайната точка на повишение в общия скор по CHOP INTEND от ≥ 4 пункта от последната им визита по проучването преди заключване на данните.

По-късна проява

Проучване CS4 (CHERISH) е Фаза 3, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с фиктивна процедура проучване, проведено при 126 симптоматични пациенти с по-късно проявена СМА (проява на симптомите след 6-месечна възраст). Пациентите са рандомизирани 2:1 или на Spinraza (на които са приложени 3 натоварващи дози и поддържащи дози на всеки 6 месеца), или на фиктивна процедура, с продължителност на лечението от 170 до 470 дни. Медианата на възрастта при скрининга е 3 години, а медианата на възрастта при проявата на клиничните признаци и симптоми на СМА е 11 месеца. Болшинството пациенти (88%) имат 3 генни копия на SMN2 (8% имат 2 копия, 2% имат 4 копия, а 2% имат неизвестен брой копия). За пациентите в това проучване се смята, че е най-вероятно да развият СМА тип II или III. Характеристиките на заболяването на изходно ниво са общо взето подобни с изключение на дисбаланс в дела на пациентите, които изобщо постигат способността да стоят в изправено положение без подкрепа (13% от пациентите в групата на Spinraza и 29% в групата с фиктивна процедура) или да ходят с подкрепа (24% от пациентите в групата на Spinraza и 33% в групата с фиктивна процедура).

Проведен е междинен анализ, след като всички пациенти са завършили своята оценка на Месец 6 и най-малко 39 пациенти са завършили своята оценка на Месец 15, вижте Таблица 3. Първичната крайна точка, оценена при междинния анализ, е промяна от изходния скор на Месец 15 по Разширената скала за функционално двигателно развитие Хамърсмит (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE*). Първичният анализ е проведен в популацията ITT (Spinraza: n=84; фиктивна процедура: n=42), а данните по HFMSE след изходното ниво за пациенти без визита на Месец 15 са приписани, като е използван множествен метод за приписване на значения на липсващи данни. При лекуваните със Spinraza пациенти се наблюдава статистически значимо подобрене спрямо скор по HFMSE на изходното ниво в сравнение с пациентите с фиктивна процедура. Един анализ на подгрупата пациенти от популацията ITT, които имат наблюдавани стойности на Месец 15, демонстрира последователни, статистически значими резултати. Дескриптивните резултати от допълнителните функционални мерки, включително ревизирания модул тест за горен крайник и достигане на основен етап в двигателното развитие по критериите на C3O, са описани в Таблица 3.

Започването на лечение по-бързо след проявата на симптоми довежда до по-ранно и по-голямо подобрене на двигателната функция, отколкото при забавено начало на лечението; и двете групи обаче получават полза в сравнение с фиктивната процедура.

Таблица 3: Първични и вторични крайни точки при междинния анализ – Проучване CS4¹

	Пациенти, лекувани със Spinraza	Пациенти с фиктивна процедура
Скор по HFMSE Промяна от изходното ниво в общия скор по HFMSE на 15 месеца ^{1,2} Дял пациенти, които постигат най-малко 3 пункта подобрене от изходното ниво ^{1,3}	4,0 (95% CI: 2,9; 5,1) p=0,0000002 57,3%	-1,9 (95% CI: -3,8; 0,0) 20,5%
RULM⁵ Средна промяна от изходното ниво до Месец 15 в общия скор за Ревизирания модул за горен крайник ^{1,2,3}	3,7	0,3
Основни етапи в двигателното развитие по СЗО Дял пациенти, които постигат който и да е нов основен етап в двигателното си развитие на 15 месеца ^{3,4}	17,1	10,5

¹CS4 е спряно след положителен статистически анализ на първичната крайна точка

²Средна стойност по метода на най-малките квадрати

³Не е статистически тествано при междинния анализ

⁴Достигането на основен етап в развитието по СЗО е оценено чрез използване на популацията от Подгрупата за междинна ефикасност (*Interim Efficacy Set* - IES, Spinraza n=35; Фиктивна процедура n=19); когато липсват данни, анализите се базират върху приписаните стойности на данните.

⁵RULM (Ревизиран модул на горен крайник (Revised upper limb module))

Тези резултати са подкрепени от 2 открити проучвания (проучване CS2 и проучване CS12). Анализът включва 28 пациенти, които получават първа доза в проучване CS2, и след това са прехвърлени във фазата на продължение, проучване CS12. Проучванията включват пациенти, които са на възраст от 2 до 15 години при първата доза. От 28-те пациенти 3 са най-малко на 18-годишна възраст при последната им визита по проучването. Един от 28 пациенти има 2 генни копия на SMN2, 21 имат 3 копия, а 6 имат 4 копия.

Пациентите са оценени в продължение на 3-годишен период на лечение. Трайно подобрене се наблюдава при пациенти с тип II, със средно подобрене от изходния скор по HFSME от 12,3 (SD 5,46; n=6), със среден общ скор 35,3 (SD 12,58) след 1050 дни на лечение, без да се наблюдава плато. Пациентите със СМА тип III показват средно подобрене от изходния скор по HFSME от 1,6 (SD 3,91; n=7), със среден общ скор 53,0 (SD 9,22) след 1050 дни.

Шестминутният тест за ходене (6MWT, *6 minute walk test*) е проведен само с амбулаторни пациенти. При тези пациенти след 1050 дни се наблюдава средно подобрене от 96,7 метра (SD 42,36; n=6), при средно разстояние за 6MWT от 278,2 метра (SD 157,58). Двама амбулаторни пациенти (тип III), които преди това са били зависими, постигат независимост при ходене, а един неамбулаторен пациент (тип II) постига независимост при ходене.

Предсимптоматични кърмачета

Проучване CS5 (NURTURE) е открито проучване при предсимптоматични кърмачета, генетично диагностицирани със СМА, които са включени на 6-седмична възраст или по-малки. Смята се, че за пациентите в това проучване имат най-голяма вероятност да развият СМА тип I или II. Медианата на възрастта при първата доза е 19 дни.

При междинния анализ 18 от 20-те пациенти са направили визитата на Ден 64, с което съставят Подгрупата за ефикасност (2 генни копия на SMN2, n=13; 3 генни копия на SMN2, n=5). Медианата на времето на проучване е 317,5 дни. Първичната крайна точка, оценена при

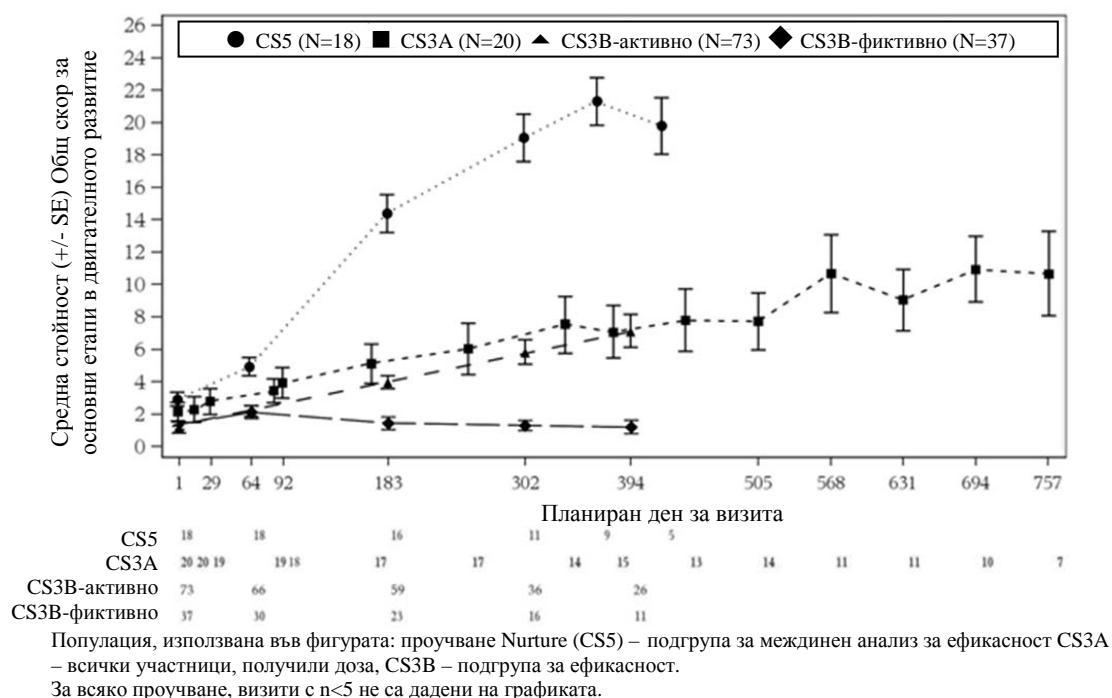
междинния анализ, е времето до настъпване на смърт или респираторна интервенция (дефинирана като инвазивна или неинвазивна вентилация в продължение на ≥ 6 часа/ден непрекъснато за ≥ 7 последователни дни ИЛИ трахеостомия). При планирания междинен анализ нито един пациент не е достигнал първичната крайна точка смърт или респираторна интервенция.

Пациентите постигат основни етапи в развитието, неочаквани при СМА тип I или II и по-съвместими с нормалното развитие. В сравнение с изходното ниво подобрения в основните етапи в двигателното развитие по HINE достигат 16 пациенти (89%) в подгрупата за ефикасност при междинния анализ. Дванадесет пациенти седят независимо, 9 стоят в изправено положение със или без подкрепа, а 6 ходят със или без подкрепа. Шестнадесет пациенти (89%) показват ≥ 4 пункта подобрение в общия скор по CHOP INTEND, 7 от които постигат максималния общ скор по CHOP INTEND от 64. Един участник (6%) отбелязва ≥ 4 пункта понижение в общия скор по CHOP INTEND.

Делът на пациентите, развиващи клинично проявена СМА, е оценен сред пациенти, които достигат визитата на Ден 365 при междинния анализ (n=9). Дефинираните в протокола критерии за клинично проявена СМА включват коригирано спрямо възрастта тегло под петия персентил по СЗО, понижение от 2 или повече персентила по основната крива тегло-растеж, поставянето на перкутанна гастростомна тръба, и/или неспособност за постигане на очакваните за възрастта основни етапи в развитието по критериите на СЗО (независимо седене, стоене в изправено положение с помощ и пълзене на ръце и колене). Пет пациенти (56%) наддават на тегло и постигат основни етапи в развитието по критериите на СЗО, съвместими с нормалното развитие. Въпреки че 4 пациенти (44%) (всеки с 2 генни копия на SMN2) отговарят на определените в протокола критерии, тези пациенти наддават на тегло и постигат основни етапи в развитието по критериите на СЗО, включително независимо седене, несъвместимо със СМА тип I.

Едно сравнение на достигането на основен етап в двигателното развитие сред пациентите със симптоматична СМА с проява в детска възраст и с предсимптоматична СМА е показано на Фигура 2.

Фигура 2: Промяна в основните етапи в двигателното развитие по HINE спрямо дните на проучване за проучване CS3B (лекувани и с фиктивна процедура), CS3A и CS5



5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на нусинерсен при еднократна доза и многократни дози, прилагани посредством интратекална инжекция, е определена при педиатрични пациенти, диагностицирани със СМА.

Абсорбция

Интратекалното инжектиране на нусинерсен в ЦСТ позволява нусинерсен да бъде изцяло наличен за разпределение от ЦСТ към прицелните тъкани на централната нервна система (ЦНС). Средните най-ниски концентрации на нусинерсен в ЦСТ кумулират приблизително 1,4 до 3 пъти след многократни натоварващи и поддържащи дози и достигат стационарно състояние в рамките на приблизително 24 месеца. След интратекално приложение най-ниските плазмени концентрации на нусинерсен са относително ниски в сравнение с най-ниската концентрация в ЦСТ. Медианните плазмени T_{max} стойности варират от 1,7 до 6,0 часа. Средните плазмени C_{max} и AUC стойности се повишават приблизително пропорционално на дозата в рамките на оценявания дозов диапазон. Няма кумулиране в показателите за плазмена експозиция (C_{max} и AUC) след многократни дози.

Разпределение

Данни от аутопсията на пациенти ($n=3$) показват, че нусинерсен, приложен интратекално, се разпределя широко в рамките на ЦНС, достигайки терапевтични нива в прицелните тъкани на гръбначния мозък. Наличие на нусинерсен е демонстрирано също и в невроните и други видове клетки в гръбначния и главния мозък и в периферни тъкани като скелетните мускули, черния дроб и бъбреците.

Биотрансформация

Нусинерсен се метаболизира бавно и главно посредством екзонуклеаза (3'- и 5')-медирана хидролиза и не е субстрат за, инхибитор или индуктор на CYP450 ензими.

Елиминиране

Средният терминален елиминационен полуживот в ЦСТ се изчислява на 135 до 177 дни. Основният път на елиминиране се очаква да бъде посредством екскреция чрез урината на нусинерсен и неговите метаболити.

Взаимодействия

In vitro проучванията показват, че нусинерсен не е индуктор или инхибитор на CYP450-медирания оксидативен метаболизъм и следователно не трябва да интерферира с други лекарствени продукти за тези метаболитни пътища. Нусинерсен не е субстрат или инхибитор на човешките транспортери BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 или BSEP.

Характеристики при специални популации пациенти

Бъбречно и чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на нусинерсен при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е проучена. Ефектът на чернодробна или бъбречна недостатъчност като ковариати не може да се оцени изцяло в популационния ФК модел, имайки предвид колко рядко пациентите показват клинично значима чернодробна или бъбречна недостатъчност. Популационните ФК анализи не разкриват явна корелация между чернодробните и бъбречни биохимични маркери и интериндивидуалната вариабилност.

Расова принадлежност

Болшинството от проучените пациенти са от европейската (кавказката) раса. Популационният ФК анализ предполага, че няма вероятност расовата принадлежност да повлияе ФК на нусинерсен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенеза

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на нусинерсен.

Мутагенеза

Нусинерсен не показва данни за генотоксичност.

Репродуктивна токсичност

Проведени са репродуктивни токсикологични проучвания, като е използвано подкожно приложение на нусинерсен при мишки и зайци. Не се наблюдава въздействие върху мъжкия или женския фертилитет, ембрио-феталното развитие или пре/постнаталното развитие.

Токсикология

В проучвания за токсичност при многократно приложение (14 седмици и 53 седмици), приложен интратекално на ювенилни маймуни макаци, нусинерсен се понася добре. Изключението е остър, преходен дефицит на рефлексите в долната част на гръбначния мозък, възникващ при най-високите дозови нива във всяко проучване (3 или 4 mg на доза; еквивалентни на 30 или 40 mg на интратекална доза при пациенти). Тези ефекти се наблюдават в рамките на няколко часа след приложението и като цяло отшумяват в рамките на 48 часа.

В 53-седмичното проучване с интратекално приложение при маймуни макаци не се наблюдават токсични ефекти при нива до 14 пъти над препоръчителната годишна клинична поддържаща доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев фосфат
Натриев хлорид
Калиев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Магнезиев хлорид хексахидрат
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хидрохлорна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако няма възможност за съхранение в хладилник, Spinraza може да се съхранява в оригиналната картонената опаковка, защитен от светлина, при или под 30°C за максимум 14 дни.

Преди приложение неотворените флакони Spinraza могат да се извадят от хладилника и да се поставят обратно вътре, ако е необходимо. Ако се извадят от оригиналната картонена опаковка, общото комбинирано време извън хладилника не трябва да превишава 30 часа при температура, която не надвишава 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml във флакон от стъкло тип I, със запушалка от бромбутилова гума с алуминиева обкатка и пластмасова капачка.

Вид опаковка – един флакон в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Указания за приготвяне на лекарствения продукт преди приложение

1. Преди приложението флаконът със Spinraza трябва да бъде проверен за наличие на частици. Ако бъдат забелязани частици и/или течността във флакона не е бистра и безцветна, флаконът не трябва да се използва.
2. При приготвянето на Spinraza разтвор за интратекално приложение трябва да се използват асептична техника.
3. Преди приложението флаконът трябва да се извади от хладилника и да се остави да се затопли до стайна температура (25°C), без да се използват външни източници на топлина.
4. Ако флаконът остане неотворен и разтворът не се използва, флаконът трябва да се постави обратно в хладилника (вж. точка 6.4).
5. Точно преди приложението отстранете пластмасовата капачка и вкарайте иглата на спринцовката във флакона през центъра на обкатката, за да изтеглите нужния обем. Spinraza не трябва да се разрежда. Не се налага използване на външни филтри.
6. След като се изтегли в спринцовката, ако не се използва в рамките на 6 часа, разтворът трябва да се изхвърли.
7. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1188/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Дания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оценят дългосрочната ефикасност и безопасност на нусинерсен при симптоматични пациенти със спинална мускулна атрофия, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от откритото фаза 3 разширено проучване (SHINE, CS11)	Представяне на резултатите от проучването: август 2023 г.

<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оценят дългосрочната ефикасност и безопасност на нусинерсен при предсимптоматични пациенти със спинална мускулна атрофия, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от откритото фаза 2 проучване (NURTURE (SM201))</p>	<p>Представяне на резултатите от проучването: април 2023 г.</p>
---	---

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spinraza 12 mg инжекционен разтвор
нусинерсен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки 5 ml флакон съдържа нусинерсен натрий, еквивалентен на 12 mg нусинерсен (2,4 mg/ml)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат, натриев хлорид, калиев хлорид, калциев хлорид дихидрат, магнезиев хлорид хексахидрат, натриев хидроксид, хидрохлорна киселина, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Инtrateкално приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1188/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Spinraza 12 mg инжекционен разтвор
нусинерсен
Инtrateкално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

В. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Spinraza 12 mg инжекционен разтвор

нусинерсен (nusinersen)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да получавате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Spinraza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да получите Spinraza
3. Как се прилага Spinraza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Spinraza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Spinraza и за какво се използва

Spinraza съдържа активното вещество *нусинерсен*, което принадлежи към групата лекарства, известни като *антисенс олигонуклеотиди*. Spinraza се използва за лечение на генетично заболяване, наречено *спинална (гръбначна) мускулна атрофия* (СМА).

Спиналната мускулна атрофия се причинява от недостиг на протеин, наречен *двигателен неврон на преживяемост* в организма. Резултатът от това е загуба на нервни клетки в гръбначния мозък, което довежда до слабост на мускулите в раменете, ханша, бедрата и горната част на гърба. Може също да отслабнат мускулите, използвани при дишане и преглъщане.

Spinraza действа, като помага на организма да произведе повече от протеина, наречен *двигателен неврон на преживяемост*, отколкото липсва на хората със СМА. Това намалява загубата на нервни клетки и така може да подобри силата на мускулите.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да получите Spinraza

Spinraza не трябва да се прилага:

- Ако Вие или Вашето дете сте **алергични към нусинерсен** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди на Вас или на Вашето дете да бъде приложен Spinraza.

Предупреждения и предпазни мерки

Съществува риск от възникване на нежелани реакции след прилагане на Spinraza чрез процедурата лумбална пункция (вижте точка 3). Те могат да включват главоболие, повръщане и болка в гърба. Може също да има трудности с прилагането на лекарството по този начин при много млади на възраст пациенти и пациенти със сколиоза (усукан и изкривен гръбначен стълб).

За други продукти от същата група лекарства като Spinraza е показано, че засягат кръвните клетки, които подпомагат съсирването. Преди на Вас или на Вашето дете да бъде приложен Spinraza, Вашият лекар може да реши да направи изследване на кръвта, за да провери дали кръвта Ви или кръвта на Вашето дете може да се съсирва правилно. Това може да не е необходимо всеки път, когато на Вас или на Вашето дете се прилага Spinraza.

За други продукти от същата група лекарства като Spinraza е показано, че засягат бъбреците. Преди да Ви бъде приложен Spinraza, Вашият лекар може да реши да направи изследване на урината, за да провери дали Вашите бъбреци функционират нормално. Това може да не е необходимо всеки път, когато на Вас или на Вашето дете се прилага Spinraza.

Говорете с Вашия лекар, преди на Вас или на Вашето дете да бъде приложен Spinraza.

Други лекарства и Spinraza

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство. За препоръчване е да се избягва употребата на Spinraza по време на бременност и кърмене.

Шофиране и работа с машини

Spinraza не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Spinraza съдържа малко количество натрий

Всяка доза Spinraza съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий. Той практически не съдържа натрий и може да се използва при пациенти, които са на диета с ограничено прием на натрий.

3. Как се прилага Spinraza

Обичайната доза Spinraza е 12 mg.

Spinraza се прилага:

- В първия ден от лечението, ден 0
- След това около ден 14, ден 28 и ден 63
- След това веднъж на всеки 4 месеца.

Spinraza се прилага чрез инжекция в долната част на гърба. Тази инжекция, наречена лумбална пункция, се прави, като иглата се вкарва в пространството около гръбначния мозък. Това ще бъде извършено от лекар с опит в извършването на лумбални пункции. Вие или Вашето дете може също да получите лекарство, което да Ви помогне да се отпуснете или да спите по време на процедурата.

Колко дълго да се използва Spinraza

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго на Вие или на Вашето дете трябва да се прилага Spinraza. Не спирайте лечението със Spinraza, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете.

Ако Вие или Вашето дете пропуснете инжекция

Ако Вие или Вашето дете пропуснете доза Spinraza, говорете с Вашия лекар, така че Spinraza може да бъде приложен при първа възможност.

Ако имате някакви въпроси за това как се прилага Spinraza, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции от лумбалната пункция

Когато се прилага Spinraza или скоро след това могат да възникнат нежелани реакции, свързани с лумбалната пункция. Повечето от тези нежелани реакции се съобщават в рамките на 72 часа след процедурата.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Болка в гърба
- Главоболие

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Повръщане.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Spinraza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако няма възможност за съхранение в хладилник, Spinraza може да се съхранява в оригиналната картонената опаковка, защитен от светлина, при или под 30°C за максимум 14 дни.

Неотворените флакони Spinraza могат да се извадят от хладилника и да се поставят обратно вътре, ако е необходимо. Ако се извадят от оригиналната картонена опаковка, общото време извън хладилника не трябва да превишава 30 часа при температура, която не надвишава 25°C.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Spinraza съдържа

- Активното вещество е нусинерсен.
- Всеки 5 ml флакон съдържа нусинерсен натрий, еквивалентен на 12 mg нусинерсен.
- Всеки ml съдържа 2,4 mg нусинерсен
- Другите съставки са натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат, натриев хлорид, калиев хлорид, калциев хлорид дихидрат, магнезиев хлорид хексахидрат, натриев хидроксид, хидрохлорна киселина, вода за инжекции.

Как изглежда Spinraza и какво съдържа опаковката

Spinraza е бистър, безцветен инжекционен разтвор.

Всяка картонена опаковка Spinraza съдържа един флакон.

Всеки флакон е за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Обединено кралство

Производител

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Дания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Johnson&Johnson Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

1. Преди приложението флаконът със Spinraza трябва да бъде проверен за наличие на частици. Ако бъдат забелязани частици и/или течността във флакона не е бистра и безцветна, флаконът не трябва да се използва.
2. При приготвянето на Spinraza разтвор за интратекално приложение трябва да се използват асептична техника.
3. Преди приложението флаконът трябва да се извади от хладилника и да се остави да се затопли до стайна температура (25°C), без да се използват външни източници на топлина.

4. Ако флаконът остане неотворен и разтворът не се използва, флаконът трябва да се постави обратно в хладилника.
5. Точно преди приложението отстранете пластмасовата капачка и вкарайте иглата на спринцовката във флакона през центъра на обкатката, за да изтеглите нужния обем. Spinraza не трябва да се разрежда. Не се налага използване на външни филтри.
6. Spinraza се прилага като интратекална болус инжекция в продължение на 1 до 3 минути, като се използва игла за спинална анестезия.
7. Инжекцията не трябва да се прилага в участъци от кожата, където има признаци на инфекция или възпаление.
8. Препоръчително е преди приложението на Spinraza да бъде изтеглен обем от ЦСТ, еквивалентен на обема Spinraza, който ще се инжектира.
9. След като се изтегли в спринцовката, ако не се използва в рамките на 6 часа, разтворът трябва да се изхвърли.
10. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.