

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spinraza 12 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 5 ml viaal sisaldab naatriumnusinerseeni koguses, mis vastab 12 mg nusinerseenile (*nusinersenum*).

Üks ml sisaldab 2,4 mg nusinerseeni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge ja värvitu lahus, mille pH on ligikaudu 7,2.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Spinraza on näidustatud 5q spinaalse lihasatroofia raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Spinraza'ga võib alustada ainult spinaalse lihasatroofia (*spinal muscular atrophy*, SMA) ravis kogenud arst.

Otsus ravi alustamiseks peab põhinema individuaalsel eksperthinnangul, mis kaalub iga konkreetse patsiendi puhul eeldatavat ravist saadavat kasu ning Spinraza-ravi võimalikke riske. Kaasasündinud sügava hüpotoonia ja hingamispuudulikkusega patsiendid, kelle puhul ei ole Spinraza kasutamist uuritud, ei pruugi saada ravimist raske SMN-valgu vaeguse tõttu kliiniliselt olulist kasu.

Annustamine

Soovitav annus on 12 mg (5 ml) manustamiskorra kohta.

Ravi Spinraza'ga tuleb alustada võimalikult kiiresti pärast diagnoosimist, manustades 0., 14., 28. ja 63. päeval kokku 4 küllastusannust. Seejärel tuleb manustada säilitusannus iga 4 kuu järel.

Ravi kestus

Selle ravimi pikaajalise efektiivsuse kohta ei ole teavet. Vajadust ravi jätkamiseks tuleb regulaarselt uuesti hinnata ning otsus tuleb langetada individuaalselt sõltuvalt patsiendi kliinilistest vaevustest ja ravivastusest.

Annuste vahelejäämine või edasilükkamine

Küllastusannuse edasilükkamisel või vahelejäämisel tuleb Spinraza't manustada niipea kui võimalik, jättes annuste vahele vähemalt 14 päeva, ja jätkata annustamist ettenähtud sagedusega. Säilitusannuse edasilükkamisel või vahelejäämisel tuleb Spinraza't manustada niipea kui võimalik ja jätkata annustamist iga 4 kuu järel.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Spinraza kasutamist neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Ohutus ja efektiivsus neerukahjustusega patsientidel ei ole tõestatud ja neid tuleb seetõttu hoolikalt jälgida.

Maksakahjustus

Spinraza kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Spinraza ei metaboliseeru maksas tsütokroom P450 ensüümisüsteemi kaudu ning seetõttu ei ole annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel tõenäoliselt vajalik (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Manustamisviis

Spinraza on ette nähtud intratekaalseks kasutamiseks lumbaalpunktsiooni teel.

Ravi peavad manustama lumbaalpunktsiooni tegemises kogenud tervishoiutöötajad.

Spinraza't manustatakse intratekaalse boolussüstena 1 kuni 3 minuti jooksul, kasutades spinaalanesteesia nõela. Süstet ei tohi manustada piirkonnas, kus nahal esineb infektsiooni- või põletikunähte. Enne Spinraza süstimist on soovitatav eemaldada süstitava Spinraza mahuga võrdne tserebrospinaalvedeliku kogus.

Spinraza manustamiseks võib osutuda vajalikuks sedatsioon olenevalt patsiendi kliinilisest seisundist. Eriti nooremate patsientide ning skolioosiga patsientide puhul võib kaaluda ultraheli (või muude piltuuringu meetodite) kasutamist Spinraza intratekaalse manustamise suunamiseks. Spinraza ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb kasutada aseptilisi võtteid; kasutamishüübid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lumbaalpunktsiooni protseduur

Lumbaalpunktsiooni protseduuriga kaasneb risk kõrvaltoimete tekkeks (nt peavalu, seljavalu, oksendamine; vt lõik 4.8). Ravimi manustamine selle manustamistee kaudu võib olla raskendatud väga noorte patsientide ning skolioosiga patsientide puhul. Vastavalt arsti äranägemisele saab Spinraza intratekaalsel manustamisel kaaluda assisteeriva vahendina ultraheli või muude piltuuringutehnikate kasutamist.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Pärast teiste subkutaanselt või intravenoosselt manustatavate antisenss-oligonukleotiidide manustamist on täheldatud trombotsütopeeniat ja hüübimishäireid, kaasa arvatud äge raske trombotsütopeenia. Enne Spinraza manustamist on soovitatav laboratoorselt kontrollida trombotsüüte ja hüübimisnäitajaid, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Neerutoksilisus

Pärast teiste subkutaanselt või intravenoosselt manustatavate antisenss-oligonukleotiidide manustamist on täheldatud neerutoksilisust. Kui see on kliiniliselt näidustatud, on soovitatav kontrollida valgu esinemist uriinis (eelistatult esimeses hommikus uriinis). Püsiva suurenenud valgusisalduse korral tuleb kaaluda täiendavat hindamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. *In vitro* uuringute kohaselt nusinerseen ei indutseeri ega inhibeeri CYP450 poolt vahendatud metabolismi. *In vitro* uuringute kohaselt on transporterite inhibeerimise või nendega konkureerimise tõttu või konkureerimise tõttu plasmavalkudega seandumisel vähetõenäoline koostoimete tekkimine nusinerseeniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nusinerseeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Spinraza kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas nusinerseen/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Spinraza'ga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Toksilisuse uuringutes loomadega mõju isas- või emasloomade fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3). Andmed potentsiaalse mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spinraza ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Spinraza ohutust hinnati SMA-ga imikutel (CS3B) ja lastel (CS4) läbiviidud kahe III faasi kliinilise uuringu ning geneetiliselt diagnoositud SMA-ga presüptomaatilistel imikutel ja SMA-ga imikutel ja lastel läbiviidud avatud uuringute põhjal. 260 patsiendist, kellele manustati Spinraza't kuni maksimaalselt 4 aasta jooksul, said 154 patsienti ravi vähemalt 1 aasta jooksul.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimete esinemissageduste hindamisel lähtutakse järgmistest andmetest:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Tabel 1. Uuringus CS4 (SMA hilisem algus) teatatud lumbaalpunktsiooni protseduuri kõrvaltoimed, mille esinemissagedus Spinraza'ga ravitud patsientidel oli vähemalt 5% suurem võrreldes imiteeriva kontrollrühmaga

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Spinraza esinemissageduse kategooria, n=84
Närvisüsteemi häired	Peavalu*	Väga sage
Seedetrakti häired	Oksendamine*	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Seljavalu*	Väga sage

* Kõrvaltoimed, mida peeti seotuks lumbaalpunktsiooni protseduuriga. Neid kõrvaltoimeid võib pidada lumbaalpunktsioonijärgse sündroomi tunnusteks.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Täheldatud on kõrvaltoimeid, mis olid seotud Spinraza manustamisega lumbaalpunktsiooni teel. Enamasti on neist teatatud esimese 72 protseduurile järgnenud tunni jooksul. Nende nähtude esinemissagedus ja raskusaste vastasid lumbaalpunktsiooni korral eeldatavatele nähtudele. Lumbaalpunktsiooni tõsiseid tüsistusi, näiteks tõsiseid infektsioone, Spinraza kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Mõningaid sageli lumbaalpunktsiooniga seostatavaid kõrvaltoimeid (nt peavalu ja seljavalu) ei olnud võimalik hinnata Spinraza'ga ravitud imikute populatsioonis tulenevalt eakohasest suhtlusvõime piiratusest.

Immunogeensus

Immunogeenne reaktsioon nusinerseenile tuvastati 148 patsiendil, kelle ravieelseid ja pärast ravi alustamist võetud plasmaproove hinnati ravimivastaste antikehade suhtes. Ravimivastaste antikehade esinemissagedus oli üldiselt väike, ravi ajal tekkisid ravimivastased antikehad 7 (5%) patsiendil, kellest kahel olid need mööduvad ja kahel hinnati püsivaks ning kolmel kinnitust ei leidnud. Ravimivastaste antikehade tekkimisel ei olnud ilmset mõju kliinilisele ravivastusele või kõrvaltoimete tekkimisele ega nusinerseeni farmakokineetilisele profiilile.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes kõrvaltoimetega seotud üleannustamise juhtumeid ei esinenud.

Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi, sealhulgas pidada nõu tervishoiuspetsialistiga ja jälgida hoolikalt patsiendi kliinilist seisundit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: {rühm}, ATC-kood: ei ole veel omistatud.

Toimemehhanism

Nusinerseen on antisenss-oligonukleotiid (ASO), mis suurendab 7. eksoni osakaalu ellujäämise motoneuroni 2 (*survival motor neuron 2*, SMN2) informatsiooniribonukleiinhappe (mRNA) transkriptides, seondudes introni splaissi vaigistamissaidiga (*intronic splice silencing site*, ISS-N1), mis asub SMN2 eellas-informatsiooniribonukleiin-happe (pre-mRNA) 7. intronis. Seondumisega tõrjub ASO välja splaissimisfaktorid, mis tavaliselt splaissimist supresseerivad. Nende faktorite väljatõrjumine põhjustab 7. eksoni jäämist SMN2 mRNA-sse ja seega võib SMN2 mRNA tekkimisel see transleeruda funktsionaalseks täispikkuses SMN-valguks.

SMA on progresseeruv neuromuskulaarne haigus, mis tuleneb kromosoomi 5q mutatsioonidest SMN1 geenis. SMN1 geeni lähedal paiknev teine geen - SMN2 - on vastutav SMN-valgu vähenenud tootmise eest. SMA on haiguse kliiniline spekter ning haigus on seda raskem, mida väiksem on SMN2 geenikoopiate arv ja mida nooremas vanuses sümptomid tekivad.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sümptomaatilised patsiendid

Haiguse algus imikueas

Uuring CS3B (ENDEAR) oli III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring, mis viidi läbi 121 sümptomaatilisel imikul vanuses ≤ 7 kuud, kellel oli diagnoositud SMA (sümptomid tekkisid enne 6-kuuseks saamist). CS3B eesmärk oli hinnata Spinraza toimet motoorsele funktsioonile ja elulemusele. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 kas Spinraza rühma (kinnitatud annustamisskeemiga) või imiteerivasse kontrollrühma ja ravi kestus oli 6 kuni 442 päeva.

Mediaanne vanus SMA kliiniliste tunnuste ja sümptomite tekkimisel oli Spinraza'ga ravitud patsientidel 6,5 nädalat ja imiteeriva kontrollrühma patsientidel 8 nädalat, kusjuures 99%-l patsientidest oli SMN2-geeni 2 koopiat ja seega oli neil I tüüpi SMA teke väga tõenäoline. Patsientide mediaanne vanus esimese annuse saamisel oli ravitavatel patsientidel 164,5 päeva ja imiteeriva protseduuriga kontrollrühmas 205 päeva. Haiguse ravieelsed iseärasused olid Spinraza'ga ravitavatel patsientidel ja imiteerivat protseduuri saavatel patsientidel suures osas sarnased, kuid Spinraza'ga ravitavate patsientide seas oli võrreldes imiteeriva protseduuriga kontrollrühma patsientidega suurem osakaal neil, kellel esines paradoksaalset hingamist (89% vs. 66%), kopsupõletikku või respiratoorseid sümptomeid (35% vs. 22%), neelamis- või toitmiskraskusi (51% vs. 29%) ja abistava hingamise vajadust (26% vs. 15%).

Lõppanalüüsis saavutas Spinraza rühmas ravivastusena määratletud motoorse arengutähise statistiliselt oluliselt suurem protsent patsiente (51%) kui imiteerivas kontrollrühmas (0%) ($p < 0,0001$). Esmase tulemusnäitajana hinnati aega surmani või püsiva ventileerimise alustamiseni (≥ 16 tundi pidevat ventileerimist ööpäevas > 21 päeva ägeda pöörduva nähu või trahheostoomia puudumisel). Spinraza rühma patsientidel täheldati võrreldes imiteeriva kontrollrühma patsientidega statistiliselt olulist mõju sündmusteta elulemusele, üldisele elulemusele, ravivastusena määratletud motoorse arengutähise saavutanud patsientide osakaalule ja Philadelphia Lastehaigla imikute neuromuskulaarse haiguse testi (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) skoori paranemist vähemalt 4 punkti võrra ravieelsega võrreldes (tabel 2).

Efektiivsuse andmekogumis vajas püsivat ventileerimist Spinraza rühmas 18 patsienti (25%) ja imiteerivas kontrollrühmas 12 patsienti (32%). Neist patsientidest 6 (33%) Spinraza rühmas ja 0 (0%) imiteerivas kontrollrühmas saavutasid uuringuplaanis määratletud motoorse ravivastuse arengutähise kriteeriumid.

Tabel 2. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate lõppanalüüs – uuring CS3B

Efektiivsuse parameeter	Spinraza'ga ravitud patsiendid	Imiteeriva kontrollrühma patsiendid
Elulemus		
Sündmusteta elulemus ²		
Surnud või püsivale ventileerimisele üleviidud patsientide arv	31 (39%)	28 (68%)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik)	0,53 (0,32...0,89)	
p-väärtus	p = 0,0046	
Üldine elulemus ²		
Surnud patsientide arv	13 (16%)	16 (39%)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik)	0,37 (0,18...0,77)	
p-väärtus	p = 0,0041	
Motoorne funktsioon		
Motoorsed arengutähised ³		
Eelnevalt ravivastusena määratletud motoorse arengutähise kriteeriumid saavutanute osakaal (HINE 2. jaotis) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p < 0,0001	0 (0%)
Osakaal 183. päeval	41%	5%
Osakaal 302. päeval	45%	0%
Osakaal 394. päeval	54%	0%
Motoorse arengutähise üldskoori paranemisega patsientide osakaal	49 (67%)	5 (14%)
Motoorse arengutähise üldskoori halvenemisega patsientide osakaal	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND ³		
4-punktilise paranemise saavutanute osakaal	52 (71%) p < 0,0001	1 (3%)
4-punktilise halvenemiseni jõudnute osakaal	2 (3%)	17 (46%)
Mis tahes paranemise saavutanute osakaal	53 (73%)	1 (3%)
Mis tahes halvenemiseni jõudnute osakaal	5 (7%)	18 (49%)

¹CS3B lõpetati pärast vaheanalüüsis tehtud esmase tulemusnäitaja statistilise analüüsi positiivseid tulemusi (Spinraza rühmas saavutas ravivastusena määratletud motoorse arengutähise statistiliselt oluliselt suurem protsent patsiente (41%) kui imiteerivas kontrollrühmas (0%), p < 0,0001).

² Lõppanalüüsis hinnati sündmusteta elulemust ja üldist elulemust ravikavatsusliku populatsiooni alusel (ravikavatsuslikus populatsioonis Spinraza n = 80; imiteeriv kontrollrühm n = 41).

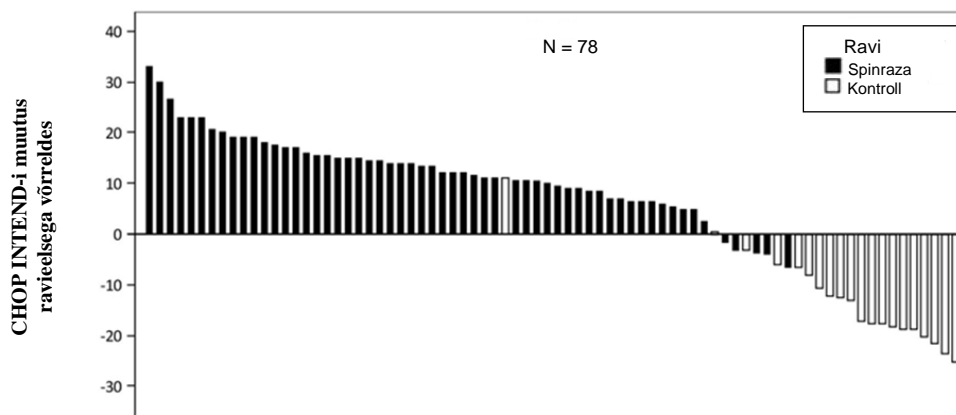
³ Lõppanalüüsis tehti CHOP INTEND-i ja motoorse arengutähise analüüsid efektiivsuse andmekogumi põhjal (Spinraza n = 73; imiteeriv kontrollrühm n = 37).

⁴ Hinnatud 183., 302. ja 394. päevale järgnenud uuringuviisidil.

⁵ Hammersmithi imikute neuroloogilise läbivaatuse (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE) 2. jaotise kohaselt: suurenemine ≥ 2 punkti võrra [või maksimaalne skoor] lõõmisvõimes VÕI suurenemine ≥ 1 punkti võrra pea liigutamise, keha pööramise, istumise, roomamise, seismise või kõndimise motoorsetes arengutähistes JA paranenud motoorsete arengutähiste kategooriaid rohkem kui halvenenud kategooriaid, mis olid määratletud selles esimeses analüüsis ravivastusena.

Paranemise ulatus CHOP INTEND-i järgi on näidatud joonisel 1 (muutus iga uuringus osaleja ravieelsest skoorist).

Joonis 1. CHOP INTEND-i muutus 183., 302. ja 394. päevale järgneval uuringuviisiidil võrreldes ravieelsega – uuring Endear /CS3B (efektiivsuse andmekogum)



Märkus 1. Lühimad tulbad 0-joonel näitavad väärtust 0.

Märkus 2. Efektiivsuse andmekogumi 110 patsiendist surid 29 (13 (18%) Spinraza rühmas ja 16 (43%) kontrollrühmas) ja 3 lõpetasid osalemise muul põhjusel kui surm (2 (3%) Spinraza rühmas ja 1 (3%) kontrollrühmas) ning ei sisaldunud seega selles efektiivsuse andmekogumi analüüsis.

Neid tulemusi toetab II faasi avatud uuring sümptomaatilistel patsientidel, kellel oli diagnoositud SMA (CS3A). Mediaanne vanus kliiniliste tunnuste ja sümptomite tekkimisel oli 56 päeva ja patsientidel oli kas kaks SMN2-geeni koopiat ($n = 17$) või kolm SMN2-geeni koopiat ($n = 2$) (ühe patsiendi SMN2-geeni koopiate arv ei olnud teada). Selles uuringus osalenud patsientidel tekkis kõige tõenäolisemalt I tüüpi SMA. Mediaanne vanus esimese annuse saamisel oli 162 päeva.

Kavandatud vaheanalüüsi ajaks oli patsientide mediaanne uuringus osalemise kestus 670 päeva. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle motoorsed arengutähised ühes või mitmes kategoorias paranesid (HINE 2. jaotise kohaselt: löömise või tahtelise haaramise võime suurenemine ≥ 2 punkti võrra [või maksimaalne skoor] VÕI motoorsete arengutähiste [nagu pea liigutamine, keha pööramine, istumine, roomamine, seismine või kõndimine] suurenemine ≥ 1 punkti võrra). Selleks ajaks olid 13 patsienti 20-st (65%) saavutanud esmase tulemusnäitaja, kusjuures motoorse arengutähise keskmine saavutamine ajas püsivalt paranes. Täheldati keskmise CHOP INTEND skoori püsivat paranemist ravieelsega võrreldes 694. päevaks (keskmine muutus 16,90). Kokku 11 patsienti 20-st (55%) saavutas tulemusnäitaja, mis seisnes CHOP INTEND koguskoori suurenemises ≥ 4 punkti võrra nende viimasel uuringuviisiidil enne andmekogumise lõpetamist.

Haiguse hilisem algus

Uuring CS4 (CHERISH) on III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring 126 sümptomaatilisel patsiendil, kellel tekkis SMA hiljem (sümptomid tekkisid pärast 6 kuu vanuseks saamist). Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 kas Spinraza rühma (raviks 3 küllastusannust ja säilitusannused iga 6 kuu järel) või imiteerivasse kontrollrühma ja ravi kestus oli 170 kuni 470 päeva. Mediaanne vanus skriinimisel oli 3 aastat ja mediaanne vanus SMA kliiniliste tunnuste ja sümptomite tekkimisel oli 11 kuud. Enamikul patsientidest (88%) on kolm SMN2-geeni koopiat (8%-l on 2 koopiat, 2%-l 4 koopiat ja 2%-l ei ole koopiate arv teada). Selles uuringus osalenud patsientidel tekkis kõige tõenäolisemalt II või III tüüpi SMA. Haiguse ravieelsed iseärasused olid üldjuhul sarnased, välja arvatud ebavõrdsus nende patsientide osakaaludes, kes olid kunagi saavutanud võime toeta seista (13% patsientidest Spinraza rühmas ja 29% imiteerivas kontrollrühmas) või toe abil kõndida (24% patsientidest Spinraza rühmas ja 33% imiteerivas kontrollrühmas).

Vaheanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid läbinud oma 6. kuu hindamise ja vähemalt 39 patsienti olid läbinud 15. kuu hindamise, vt tabel 3. Vaheanalüüsi ajal hinnatud esmane tulemusnäitaja oli ravieelse skoori muutus 15. kuuks Hammersmithi laiendatud funktsionaalse motoorse skaala (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) järgi. Esmane analüüs tehti ravikavatsuslikul populatsioonil (Spinraza: $n = 84$; imiteeriv kontrollrühm: $n = 42$) ning puuduvate 15. kuu visiidiandmetega patsientide ravi alustamise järgsed HFMSE andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil. Spinraza'ga ravitud patsientidel täheldati ravieelse HFMSE skoori olulist paranemist

võrreldes imiteeriva kontrollrühma patsientidega. Ravikavatsusliku populatsiooni patsientide alarühmal, kelle kohta olid täheldatud 15. kuu väärtused olemas, saadi analüüsis järjekindlad ja statistiliselt olulised tulemused. Tabelis 3 on esitatud täiendavate funktsionaalsete meetmetega (sh korrigeeritud ülajäsemete mooduli test ja Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) järgi motoorsete arengutähiste saavutamine) saadud kirjeldavad tulemused.

Ravi varasem alustamine pärast sümptomite tekkimist parandas motoorset funktsiooni kiiremini ja ulatuslikumalt kui ravi hiljem alustanutel, kuid võrreldes imiteeriva kontrollrühmaga said ravist kasu mõlemad rühmad.

Tabel 3. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate vaheanalüüs – uuring CS4¹

	Spinraza'ga ravitud patsiendid	Imiteeriva kontrollrühma patsiendid
HFMSE skoor HFMSE üldskoori muutus ravieelsega võrreldes 15. kuuks ^{1,2}	4,0 (95% usaldusvahemik: 2,9; 5,1) p = 0,0000002	-1,9 (95% usaldusvahemik: -3,8; 0,0)
Ravieelsega võrreldes vähemalt 3-punktilise paranemise saavutanud patsientide osakaal ^{1,3}	57,3%	20,5%
RULM⁵ RULM-i üldskoori keskmine muutus ravieelsega võrreldes 15. kuuks ^{1,2,3}	3,7	0,3
WHO motoorsed arengutähised 15. kuuks mis tahes uue motoorse arengutähise saavutanud patsientide osakaal ^{3,4}	17,1	10,5

¹ CS4 lõpetati pärast esmase tulemusnäitaja statistilises analüüsis positiivsete tulemuste saavutamist.

² Vähimruutude keskmine.

³ Vaheanalüüsis statistiliselt testimata.

⁴ WHO arengutähise saavutamist hinnati vaheanalüüsi efektiivsuse andmekogumi populatsioonis (Spinraza n = 35; imiteeriv kontrollrühm n = 19); andmelünkade korral kasutati analüüsis imputeeritud andmeid.

⁵ RULM (korrigeeritud ülajäsemete moodul, *revised upper limb module*)

Neid tulemusi toetavad 2 avatud uuringut (uuring CS2 ja uuring CS12). Analüüs hõlmas 28 patsienti, kes said esimese annuse uuringus CS2 ja jätkasid siis jätkufaasis, uuringus CS12. Uuringutesse kaasati patsiente, kes olid esimese annuse saamise ajal 2 kuni 15 aasta vanused. 28 patsiendist 3 olid viimase uuringuviisi ajal vähemalt 18-aastased. 1 patsiendil 28-st oli kaks SMN2-geeni koopiat, 21-l oli 3 koopiat ja 6-l oli 4 koopiat.

Patsiente hinnati 3-aastase raviperioodi jooksul. II tüüpi haigusega patsientidel täheldati püsivat paranemist, keskmine paranemine ravieelse HFSME-skooriga võrreldes oli 12,3 (standardhälve 5,46, n = 6), keskmine üldskoor pärast 1050 päeva kestnud ravi oli 35,3 (standardhälve 12,58), platoo tekkimist ei täheldatud. III tüüpi SMA-ga patsientidel paranes ravieelse HFSME skoor 1,6 võrra (standardhälve 3,91, n = 7), keskmine üldskoor pärast 1050 päeva kestnud ravi oli 53,0 (standardhälve 9,22).

6MWT (6 minuti käimistest, *six-minute walk test*) tehti ainult ambulatoorsetele patsientidele. Neil patsientidel täheldati pärast 1050-päevast ravi keskmist paranemist 96,7 meetri võrra (standardhälve 42,36, n = 6), 6 minuti käimistest keskmise kaugusega 278,2 meetrit (standardhälve 157,58). Kaks varasemalt iseseisva kõndimisvõimeta ambulatoorset patsienti (III tüüp) saavutasid iseseisva kõndimisvõime ja üks mitteambulatoorne patsient (II tüüp) saavutas iseseisva kõndimisvõime.

Presümptoomaatilised imikud

Uuring CS5 (NURTURE) on avatud uuring presümptoomaatilistel imikutel, kellel on geneetiliselt diagnoositud SMA ja kes kaasati 6-kuusena või nooremas vanuses. Selles uuringus osalenud patsientidel tekkis kõige tõenäolisemalt I või II tüüpi SMA. Mediaanne vanus esimese annuse saamisel oli 19 päeva.

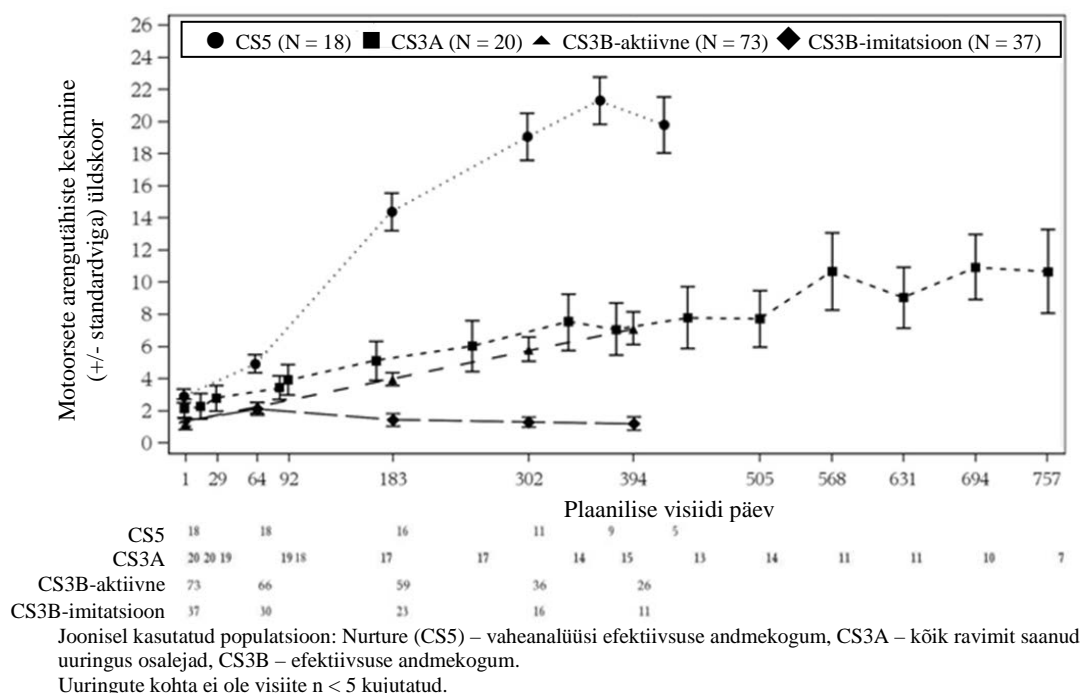
Vaheanalüüsis osales 18 patsienti 20-st 64. päeva visiidil ja nad kuulusid seega efektiivsuse andmekogumisse (kaks SMN2-geeni koopiat, $n = 13$; kolm SMN2-geeni koopiat, $n = 5$). Mediaanne uuringus osalemise aeg oli 317,5 päeva. Vaheanalüüsi ajal hinnatud esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg surmani või respiratoorse sekkumiseni (määratletud pideva invasiivse või mitteinvasiivse ventileerimisena ≥ 6 tundi ööpäevas ≥ 7 järjestikuse päeva jooksul VÕI trahheostoomiana). Kavandatud vaheanalüüsi ajaks ei olnud ükski patsient jõudnud esmase tulemusnäitajani, milleks oli surm või respiratoorne sekkumine.

Patsiendid saavutasid I või II tüüpi SMA puhul ootamatud ja pigem normaalsele arengule vastavad arengutähised. Ravieelsetega võrreldes saavutati HINE järgi paranemised mootorsetes arengutähistes 16 patsiendil (89%), kes kuulusid vaheanalüüsi efektiivsuse andmekogumisse. Kaksteist patsienti istusid iseseisvalt, 9 seisis toega või ilma ning 6 kõndisid toega või ilma. Kuueteistkümmel patsiendil (89%) saavutati CHOP INTEND üldskoori ≥ 4 -punktiline paranemine ja 7-l neist saavutati CHOP INTEND maksimaalne üldskoor 64. Ühel uuringus osalejal (6%) tekkis CHOP INTEND üldskoori ≥ 4 -punktiline vähenemine.

Patsientide seas, kes jõudsid vaheanalüüsis 365. päeva visiidini ($n = 9$), hinnati nende patsientide osakaalu, kellel tekkis kliiniliselt avaldunud SMA. Uuringuplaanis määratletud SMA kliinilise avaldumise kriteeriumid olid vanusega kohandatud kehakaal alla WHO viiendat protsentiili, 2 või rohkema olulise kehakaalu kõvera protsentiili vähenemine, perkutaanse maosondi paigaldamine ja/või eeldatavate vanusele vastavate WHO arengutähiste (iseseisev istumine, seismine abiga ning käputamine) mittesaavutamine. Viiel (56%) patsiendil suurenes kehakaal ja saavutati WHO arengutähised normaalse arengu kohaselt. Kuigi 4 patsienti (44%) (kõigil oli kaks SMN2-geeni koopiat) vastasid uuringuplaanis määratletud kriteeriumitele, tõusis neil kehakaal ja nad saavutasid WHO arengutähiseid, sealhulgas hakkasid iseseisvalt istuma, mis ei olnud iseloomulik I tüüpi SMA-le.

Mootorsete arengutähiste saavutamise võrdlus sümptomaatilise imikueas tekkinud SMA-ga ja presümptoomaatilise SMA-ga patsientidel on esitatud joonisel 2.

Joonis 2. Muutus mootorsetes arengutähistes HINE järgi võrreldes uuringu päevadega uuringutes CS3B (ravitud ja imiteeriv kontrollrühm), CS3A ja CS5



5.2 Farmakokineetilised omadused

Lastel, kellel oli diagnoositud SMA, määrati kindlaks intratekaalse süstega manustatud nusinerseeni farmakokineetika ühe ja mitme annuse manustamisel.

Imendumine

Nusinerseeni intratekaalne süstimine tserebrospinaalvedelikku võimaldab nusinerseeni täielikku jaotumist tserebrospinaalvedelikust kesknärvisüsteemi sihtkudedesse. Tserebrospinaalvedeliku keskmised minimaalsed nusinerseeni kontsentratsioonid akumulerusid pärast mitme küllastus- ja säilitusannuse manustamist ligikaudu 1,4- kuni 3-kordseks ja saavutasid tasakaaluseisundi ligikaudu 24 kuu jooksul. Pärast intratekaalset manustamist olid nusinerseeni minimaalsed plasmakontsentratsioonid suhteliselt madalad võrreldes minimaalse kontsentratsiooniga tserebrospinaalvedelikus. Mediaansed plasma T_{max} väärtused olid 1,7 kuni 6,0 tundi. Keskmised plasma C_{max} ja AUC väärtused suurenesid hinnatud annusevahemikus ligikaudu annusega proportsionaalselt. Plasmakontsentratsiooni mõõdikute (C_{max} ja AUC) akumulatsiooni pärast mitmete annuste manustamist ei esinenud.

Jaotumine

Patsientide lahkamisandmed (n = 3) näitavad, et intratekaalselt manustatud nusinerseen jaotub laialdaselt kesknärvisüsteemis, saavutades terapeutilised tasemed seljaaju sihtkudedes. Tõestati ka nusinerseeni sisaldumist neuronites ning pea- ja seljaaju muud tüüpi rakkudes ning perifeersetes kudedes nagu skeletilihased, maks ja neerud.

Biotransformatsioon

Nusinerseen metaboliseerub aeglaselt ja valdavalt (3'- ja 5')-eksonukleaasi poolt vahendatud hüdrolyüüsi kaudu ning ei ole CYP450 ensüümide substraat, inhibiitor ega indutseerija.

Eritumine

Keskmine lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg tserebrospinaalvedelikus on hinnanguliselt 135 kuni 177 päeva. Esmane eritumistee on eeldatavalt nusinerseeni ja selle metaboliitide eritumine uriiniga.

Koostoimed

In vitro uuringud näitasid, et nusinerseen ei ole CYP450 poolt vahendatud oksüdatiivse metabolismi indutseerija ega inhibiitor ega tohiks seetõttu häirida teiste ravimpreparaatide toimet, mis kasutavad neid metabolismiteid. Nusinerseen ei ole inimese BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ega BSEP transporterite substraat ega inhibiitor.

Omadused patsientide erirühmades

Neeru- ja maksakahjustus

Nusinerseeni farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Maksa- või neerupuudulikkuse kui ühismuutujate toimet ei olnud võimalik populatsiooni farmakokineetilises mudelis põhjalikult hinnata, arvestades kliiniliselt olulise maksa- või neerupuudulikkuse harva esinemist patsientidel. Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides ei esinenud ilmsel korrelatsiooni maksa ja neerude kliinilise biokeemia markerite ning uuringus osalenute individuaalsete erinevuste vahel.

Rass

Enamik uuritud patsientidest olid euroopiidsest rassist. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt rass tõenäoliselt nusinerseeni farmakokineetikat ei mõjuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Pikaajalisi loomkatseid nusinerseeni kartsinogeense toime potentsiaali hindamiseks ei ole tehtud.

Mutageensus

Nusinerseen ei olnud genotoksiline.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes manustati nusinerseeni subkutaanselt hiirtele ja küülikutele. Mõju isas- või emasloomade fertiilsusele või embrüo-loote arengule või pre-/postnataalsele arengule ei täheldatud.

Toksikoloogia

Korduvtoksilisuse uuringutes (14 nädalat ja 53 nädalat) talusid noored *Cynomolgus*-makaagid nusinerseeni intratekaalset manustamist hästi. Erandiks oli äge mööduv alaselja reflekside puudumine, mis tekkis kõigis uuringutes suurimate annusetasemete juures (3 või 4 mg annuse kohta; vastab patsientide 30 või 40 mg intratekaalsele annusele). Neid toimeid täheldati mitme tunni jooksul pärast annuse manustamist ja need kadusid üldjuhul 48 tunni jooksul.

53-nädalases intratekaalse annustamise uuringus *Cynomolgus*-makaakidega ei esinenud toksilisi toimeid annusetasemetel, mis ületasid kuni 14-kordselt soovitatavat iga-aastast kliinilist säilitusannust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaat
Naatriumkloriid
Kaaliumkloriid
Kaltsiumkloriididihüdraat
Magneesiumkloriidheksahüdraat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Külmkapi puudumisel võib Spinraza't hoida kuni 14 päeva originaalpakendis, valguse eest kaitstult, temperatuuril kuni 30°C.

Enne manustamist võib Spinraza avamata viaalid külmkapist välja võtta ja vajadusel taas tagasi panna. Pärast originaalpakendist väljavõtmist ei tohi väljaspool külmkappi hoidmise summaarne aeg olla pikem kui 30 tundi temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml ravimit I tüüpi klaasist viaalis bromobutüülkummist punnkorgi, alumiiniumümbrise ja plastkattega.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhised ravimpreparaadi ettevalmistamiseks enne manustamist

1. Spinraza viaalis tuleb enne manustamist kontrollida nähtavate osakeste puudumist. Kui lahuses leidub osakesi ja/või kui vedelik viaalis ei ole selge ja värvitu, ei tohi seda viaali kasutada.
2. Spinraza lahuse ettevalmistamisel intratekaalseks manustamiseks tuleb järgida aseptika reegleid.
3. Enne manustamist tuleb viaal külmkapist välja võtta ja lasta sellel soojeneda toatemperatuurini (25°C). Väliseid soojusallikaid ei tohi kasutada.
4. Kui viaal jääb avamata ja lahus kasutamata, tuleb see külmkappi tagasi panna (vt lõik 6.4).
5. Vahetult enne manustamist tuleb eemaldada plastkate ja sisestada süstlanõel läbi ümbrise keskosa viaali, et tõmmata välja sobiv kogus ravimit. Spinraza't ei tohi lahjendada. Väliste filtrite kasutamine ei ole vajalik.
6. Kui süstlasse tõmmatud lahust ei kasutata 6 tunni jooksul, tuleb see ära visata.
7. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1188/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring (PAES): nusinerseeni pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks spinaalse lihaskatroofiaga sümptomaatilistel patsientidel viib müügiloa hoidja läbi III faasi avatud jätku-uuringu (SHINE, CS11) ja esitab uuringutulemused.	Uuringutulemused esitatakse augustis 2023.
Müügiloa saamise järgne ohutusuuring (PAES): nusinerseeni pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks spinaalse lihaskatroofiaga presümptomaatilistel patsientidel viib müügiloa hoidja läbi II faasi avatud uuringu (NURTURE (SM201)) ja esitab uuringutulemused.	Uuringutulemused esitatakse aprillis 2023.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Spinraza 12 mg süstelahus
nusinersenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 5 ml viaal sisaldab naatriumnusinerseeni koguses, mis vastab 12 mg nusinerseenile (2,4 mg/ml).

3. ABIAINED

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumkloriid, kaaliumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, naatriumhüdrokksiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intratekaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1188/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Spinraza 12 mg süstelahus
nusinersenum
Intratekaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Spinraza 12 mg süstelahus

nusinerseen (*nusinersenum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist teile või teie lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Spinraza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Spinraza manustamist teile või teie lapsele
3. Kuidas Spinraza't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Spinraza't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Spinraza ja milleks seda kasutatakse

Spinraza sisaldab toimeainena *nusinerseeni*, mis kuulub *antisenss-oligonukleotiidide* ravimirühma. Spinraza't kasutatakse geneetilise haiguse *spinaalse lihasatroofia* (SMA) raviks.

Spinaalset lihasatroofiat põhjustab ühe valgu, mida nimetatakse *ellujäämise motoneuroniks* (SMN), vaegus organismis. See põhjustab närvirakkude hävimist lülisambas ja sellest tulenevat õlgade, puusade, reite ja ülaselja lihasnõrkust. See võib nõrgendada ka hingamiseks ja neelamiseks kasutatavaid lihaseid.

Spinraza aitab organismil suurendada SMN-valgu, millest SMA-ga patsientidel on puudus, produktsiooni. See vähendab närvirakkude hävimist ja võib seega tugevdada lihaseid.

2. Mida on vaja teada enne Spinraza manustamist teile või teie lapsele

Spinraza't ei tohi kasutada:

- kui te olete või teie laps on **nusinerseeni** või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**.

Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, enne kui teile või teie lapsele manustatakse Spinraza't.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pärast Spinraza manustamist lumbaalpunktsiooni teel esineb oht kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 3). Kõrvaltoimeteks võivad olla peavalud, oksendamine ja seljavalu. Väga noortele patsientidele ning skolioosiga (kõverdunud ja keerdunud lülisambaga) patsientidele ravimi sel meetodil manustamisel võib esineda raskusi.

Spinraza'ga samasse rühma kuuluvate teiste ravimite kasutamisel on täheldatud kahjustavat mõju verehüübimises osalevatele vererakkudele. Enne kui teile või teie lapsele manustatakse Spinraza't, võib arst määrata vereanalüüsid, et kontrollida, kas teie või teie lapse veri hüübib normaalselt. See ei pruugi olla vajalik iga kord, kui teile või teie lapsele Spinraza't manustatakse.

Spinraza'ga samasse rühma kuuluvate teiste ravimite kasutamisel on täheldatud kahjustavat mõju neerudele. Enne kui teile või teie lapsele manustatakse Spinraza't, võib arst määrata uriinianalüüsid, et kontrollida, kas teie või teie lapse neerud töötavad normaalselt. See ei pruugi olla vajalik iga kord, kui teile või teie lapsele Spinraza't manustatakse.

Enne Spinraza manustamist teile või teie lapsele pidage nõu oma arstiga.

Muud ravimid ja Spinraza

Teatage oma arstile, kui te võtate või teie laps võtab, olete (on) hiljuti võtnud või kavatsete võtta (anda) mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Eelistatav on vältida Spinraza kasutamist raseduse ja imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Spinraza ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Spinraza sisaldab vähesel hulgal naatriumi

Üks Spinraza annus sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi. See on sisuliselt naatriumivaba ja piiratud naatriumisisaldusega dieedil olevad isikud võivad seda kasutada.

3. Kuidas Spinraza't manustatakse

Spinraza tavaline annus on 12 mg.

Spinraza't manustatakse:

- esimesel ravipäeval (0-päev);
- seejärel 14., 28. ja 63. päeva paiku;
- seejärel üks kord iga 4 kuu järel.

Spinraza't manustatakse süstena alaselja piirkonda. Selle süste, mida nimetatakse lumbaalpunktsiooniks, tegemiseks sisestatakse nõel seljaaju ümbritsevasse ruumi. Seda teeb lumbaalpunktsiooni tegemises kogenud arst. Teile või teie lapsele võidakse anda ka ravimit, mis aitab teil protseduuri ajal lõdvestuda või magada.

Kui kaua Spinraza't kasutada

Teie arst ütleb teile, kui kaua teile või teie lapsele on vaja Spinraza't manustada. Ravi Spinraza'ga võite lõpetada vaid sel juhul, kui arst on seda teile soovitanud.

Kui teil või teie lapsel jääb süste saamata

Kui teil või teie lapsel jääb Spinraza annus saamata, pidage nõu oma arstiga, nii et Spinraza't saaks manustada niipea kui võimalik.

Kui teil on Spinraza manustamisviisi kohta küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lumbaalpunktsiooni kõrvaltoimed

Spinraza manustamise ajal või varsti pärast seda võivad esineda lumbaalpunktsiooniga seotud kõrvaltoimed. Enamasti on teatatud selliste kõrvaltoimete avaldumisest 72 tunni jooksul pärast protseduuri.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- seljavalu
- peavalu.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- oksendamine.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Spinraza't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Külmkapi puudumisel võib Spinraza't hoida kuni 14 päeva originaalpakendis, valguse eest kaitstult, temperatuuril kuni 30°C.

Spinraza avamata viaalid võib külmkapist välja võtta ja vajadusel taas tagasi panna. Pärast originaalpakendist väljavõtmist ei tohi väljaspool külmkappi hoidmise summaarne aeg olla pikem kui 30 tundi temperatuuril kuni 25°C.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Spinraza sisaldab

- Toimeaine on nusinerseen.
- Üks 5 ml viaal sisaldab naatriumnusinerseeni koguses, mis vastab 12 mg nusinerseenile.
- 1 ml sisaldab 2,4 mg nusinerseeni.
- Teised koostisosad on naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumkloriid, kaaliumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, magneesiumkloriidheksahüdraat, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

Kuidas Spinraza välja näeb ja pakendi sisu

Spinraza on selge värvitu süstelahus.

Igas Spinraza karbis on üks viaal.

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

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

France

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

1. Spinraza viaalis tuleb enne manustamist kontrollida nähtavate osakeste puudumist. Kui lahuses leidub osakesi ja/või kui vedelik viaalis ei ole selge ja värvitu, ei tohi seda viaali kasutada.
2. Spinraza lahuse ettevalmistamisel intratekaalseks manustamiseks tuleb järgida aseptika reegleid.
3. Enne manustamist tuleb viaal külmkapist välja võtta ja lasta sellel soojeneda toatemperatuurini (25°C). Väliseid soojusallikaid ei tohi kasutada.
4. Kui viaal jääb avamata ja lahus kasutamata, tuleb see külmkappi tagasi panna.
5. Vahetult enne manustamist tuleb eemaldada plastkate ja sisestada süstlanõel läbi ümbrise keskosa viaali, et tõmmata välja sobiv kogus ravimit. Spinraza't ei tohi lahjendada. Väliste filtrite kasutamine ei ole vajalik.
6. Spinraza't manustatakse intratekaalse boolussüstena 1 kuni 3 minuti jooksul, kasutades spinaalanesteesia nõela.
7. Süstet ei tohi manustada piirkonnas, kus nahal esineb infektsiooni- või põletikunähte.
8. Enne Spinraza süstimist on soovitatav eemaldada süstitava Spinraza mahuga võrdne tserebrospinaalvedeliku kogus.
9. Kui süstlasse tõmmatud lahust ei kasutata 6 tunni jooksul, tuleb see ära visata.
10. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.