

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Spinraza 12 mg injekcinis tirpalas

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename 5 ml flakone yra nusinerseno natrio druskos kiekis, atitinkantis 12 mg nusinerseno (*nusinersenum*).

Kiekviename ml yra 2,4 mg nusinerseno.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas, kurio pH yra maždaug 7,2.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Spinraza skirtas 5q spinaline raumenų atrofija sergantiems pacientams gydyti.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą Spinraza turi pradėti tik gydytojas, turintis spinalinės raumenų atrofijos (SRA) gydymo patirties.

Sprendimą gydyti reikia priimti, specialistui remiantis numatomos gydymo naudos konkrečiam asmeniui įvertinimu, lyginant su potencialia gydymo Spinraza rizika. Pacientams, kuriems nuo gimimo yra gili hipotonija ir kvėpavimo nepakankamumas bei kuriems Spinraza vartojimas neištirtas, dėl didelės SMN baltymo stokos gali nebūti kliniškai reikšmingos naudos.

#### Dozavimas

Rekomenduojama vartoti 12 mg (5 ml) dozėmis.

Gydymas Spinraza turi būti pradedamas kiek galima anksčiau po ligos diagnozavimo, skiriant 4 įsotinamąsias dozes 0-ę, 14-ą, 28-ą ir 63-ą dienomis. Paskui kas 4 mėnesius turi būti vartojama palaikomoji dozė.

#### *Gydymo trukmė*

Informacijos apie ilgalaikį šio vaistinio preparato veiksmingumą nėra. Reikia reguliariai peržiūrėti poreikį tęsti gydymą ir apsvarstyti konkrečiu atveju, priklausomai nuo paciento klinikinės būklės ir atsako į gydymą.

#### *Praleistos arba pavėluotai suleistos dozės*

Pavėlavus suleisti įsotinamąją dozę arba ją praleidus, Spinraza reikia vartoti kiek galima greičiau, darant mažiausiai 14 dienų trukmės pertrauką tarp dozių vartojimo, ir toliau vartoti nurodytu dažniu.

Pavėlavus suleisti palaikomąją dozę arba ją praleidus, Spinraza reikia vartoti kiek galima greičiau ir toliau vartoti kas 4 mėnesius.

### Ypatingosios populiacijos

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Spinraza vartojimo pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neištirti, todėl jie turi būti atidžiai stebimi.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Spinraza vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta. Spinraza nėra metabolizuojamas per citochromo P450 fermentų sistemą kepenyse, todėl nėra tikėtina, kad pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, reikės koreguoti dozes (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

### Vartojimo metodas

Spinraza reikia leisti į povoratinklinę ertmę, atliekant juosmeninę punkciją.

Gydymą turi skirti sveikatos priežiūros specialistai, turintys patirties atliekant juosmenines punkcijas.

Spinraza boliuso būdu suleidžiamas į povoratinklinę ertmę per 1–3 minutes, naudojant spinalinės anestezijos adatą. Negalima leisti odos srityse, kuriose yra infekcijos ar uždegimo požymių. Rekomenduojama, kad prieš leidžiant Spinraza būtų pašalintas smegenų skysčio (likvoro) tūris, atitinkantis reikiamą suleisti Spinraza tūrį.

Leidžiant Spinraza gali reikėti skirti raminamųjų, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Spinraza leidžiant į povoratinklinę ertmę gali reikėti naudoti ultragarsą (arba kitus vaizdinimo metodus), ypač jaunesniems pacientams ir pacientams, kuriems yra skoliozė. Spinraza ruošti ir vartoti reikia aseptinėmis sąlygomis; žr. vartojimo instrukciją 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Juosmeninės punkcijos procedūra

Yra su juosmeninės punkcijos procedūra susijusių nepageidaujamų reakcijų (pvz., galvos skausmo, nugaros skausmo, vėmimo; žr. 4.8 skyrių) pasireiškimo rizika. Šiuo vartojimo būdu gali būti sunku suleisti vaistinio preparato labai jauniems pacientams ir pacientams, kuriems yra skoliozė. Spinraza leidžiant į povoratinklinę ertmę, gydytojo nuožiūra galima apsvarstyti galimybę naudoti ultragarso arba kitus vaizdinimo metodus.

#### Trombocitopenija ir krešėjimo sutrikimai

Suleidus kitus po oda arba į veną leidžiamus priešprasmius oligonukleotidus, buvo stebėta trombocitopenija ir krešėjimo sutrikimai, įskaitant ūminę sunkią trombocitopeniją. Jei kliniškai indikuotina, prieš vartojant Spinraza rekomenduojama atlikti trombocitų kiekio nustatymo ir krešėjimo laboratorinius tyrimus.

#### Toksinis poveikis inkstams

Suleidus kitus po oda ir į veną leidžiamus priešprasmius oligonukleotidus, nustatytas toksinis poveikis inkstams. Jei kliniškai indikuotina, rekomenduojama atlikti baltymo kiekio šlapime tyrimus (pageidautina, naudojant pirmojo rytinio šlapimo mėginį). Išliekant padidėjusiam baltymo kiekiui šlapime, reikia apsvarstyti tolesnio vertinimo galimybę.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta. *In vitro* tyrimai parodė, kad nusinersenas nėra CYP450 sąlygojamo metabolizmo induktorius ar inhibitorius. *In vitro* tyrimai rodo, kad sąveikos su nusinersenu tikimybė dėl konkurencijos dėl prisijungimo prie plazmos baltymų arba konkurencijos su nešikliais ar jų slopinimo yra maža.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie nusinerseno vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Laikantis atsargumo priemonių, nėštumo metu Spinraza geriau nevartoti.

##### Žindymas

Nežinoma, ar nusinersenas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Spinraza.

##### Vaisingumas

Toksiškumo tyrimai su gyvūnais poveikio patinų ar patelių vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie galimą poveikį žmonių vaisingumui nėra.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Spinraza gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Spinraza saugumo vertinimas paremtas dviem III fazės klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo kūdikiai (CS3B) ir vaikai (CS4), sergantys SRA, kartu su atviraisiais tyrimais, kuriuose dalyvavo simptomų dar neturintys kūdikiai, kuriems genetiškai diagnozuota SRA, ir kūdikiai bei vaikai, sergantys SRA. Iš 260 pacientų, kuriems Spinraza buvo skiriamas ne ilgiau kaip 4 metus, 154 pacientams gydymas buvo skiriamas mažiausiai 1 metus.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamo poveikio įvertinimas paremtas toliau pateikiamais dažnio duomenimis:

Labai dažni ( $\geq 1/10$ )

Dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ )

1 lentelė. Su juosmeninės punkcijos procedūra susijusios nepageidaujamos reakcijos tyrimo CS4 metu (vėliau prasidėjusi SRA) nustatytos mažiausiai 5 % dažniau Spinraza vartojusiems pacientams nei tiems pacientams, kuriems atlikta netikra kontrolinė procedūra

MedDRA organų sistemų klasė	MedDRA tinkamiausias terminas	Spinraza dažnio kategorija, n = 84
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas*	Labai dažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas*	Dažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas*	Labai dažni

\*Nepageidaujami reiškiniai, kurie laikomi susijusiais su juosmeninės punkcijos procedūra. Šiuos reiškinius galima laikyti popunkcinio sindromo simptomais.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Nustatytos su Spinraza leidimu atliekant juosmeninę punkciją susijusios nepageidaujamos reakcijos. Dauguma jų pasireiškia per 72 valandas po procedūros. Šių reiškinių dažnis ir sunkumas atitiko reiškinių, tikėtinų po juosmeninės punkcijos, dažnį ir sunkumą. Spinraza klinikinių tyrimų metu jokių sunkių juosmeninės punkcijos komplikacijų, pvz., sunkių infekcijų, nenustatyta.

Kai kurių nepageidaujamų reiškinių, dažnai susijusių su juosmenine punkcija (pvz., galvos skausmo ir nugaros skausmo), negalima vertinti kūdikių populiacijoje, gydomoje Spinraza, dėl riboto bendravimo, kuris būdingas tos amžiaus grupės pacientams.

#### Imunogeninis poveikis

Imunogeninis atsakas į nusinerseną nustatytas 148 pacientams, kurių pradinio įvertinimo metu ir po pradinio įvertinimo paimti plazmos mėginiai buvo vertinami tikrinant, ar yra antikūnų prieš vaistą (APV). Bendras APV nustatymo dažnis buvo mažas, 7 (5 %) pacientams APV atsirado gydymo metu, 2 iš šių atvejų APV išnyko, 2 atvejais išliko ir 3 atvejais buvo įvertinti kaip nepatvirtinti. Aiškios APV atsiradimo įtakos klinikiniam atsakui, nepageidaujamiems reiškiniams ar nusinerseno farmakokinetinėms savybėms nebuvo.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Perdozavimo atvejų, susijusių su nepageidaujamomis reakcijomis, klinikinių tyrimų metu nenustatyta.

Perdozavus turi būti suteikiama palaikomoji medicininė priežiūra, įskaitant konsultaciją su sveikatos priežiūros specialistu bei atidų paciento klinikinės būklės stebėjimą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – {grupė}, ATC kodas – **dar nepriskirtas**.

#### Veikimo mechanizmas

Nusinersenas yra priešrasminis oligonukleotidas (PPO), kuris didina egzono 7 įtraukimą į motoneurono išgyvenamumo geno 2 (angl. *survival motor neuron 2*, SMN2) informacinės ribonukleorūgšties (iRNR) transkriptus, jungdamasis prie introninio splaisingo slopinimo vietos (ISS-N1), aptinkamos SMN2 priešinformacinės ribonukleorūgšties (prieš iRNR) introne 7. Prisijungdamas PPO išstumia splaisingo faktorius, kurie paprastai slopina splaisingą. Šių faktorių išstūmimas sąlygoja egzono 7 išlaikymą SMN2 iRNR, todėl pasigaminus SMN2 iRNR, jis gali būti verčiamas į funkcionuojantį viso ilgio SMN baltymą.

SRA yra progresuojanti nervų ir raumenų liga, pasireiškianti dėl 5q chromosomos mutacijų SMN1 gene. Antrasis genas SMN2, esantis greta SMN1, sąlygoja mažą SMN baltymo gamybą. SRA yra įvairaus klinikinio spektro liga, o ligos sunkumas yra susijęs su mažesniu SMN2 geno kopijų skaičiumi ir ligos simptomų pasireišimu jaunesniame amžiuje.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### Simptomų turintys pacientai

###### *Pasireiškimas kūdikystėje*

Tyrimas CS3B (ENDEAR) buvo III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotas netikra procedūra kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 121 simptomų turintis  $\leq 7$  mėnesių kūdikis, kuriam buvo diagnozuota SRA (simptomai atsirado iki 6 mėnesių amžiaus). CS3B tyrimas buvo skirtas Spinraza poveikiui motorinei funkcijai ir išgyvenamumui įvertinti. Pacientams atsitiktinės atrankos būdu santykiu 2:1 buvo skiriamas gydymas Spinraza (pagal patvirtintą dozavimo schemą) arba atliekama netikra kontrolinė procedūra, o gydymas truko nuo 6 iki 442 dienų.

Kai pasireiškė pirmųjų SRA klinikinių požymių ir simptomų, pacientų amžiaus mediana buvo 6,5 savaitės Spinraza grupėje ir 8 savaitės netikros kontrolinės procedūros grupėje; 99 % pacientų turėjo 2 SMN2 geno kopijas, todėl buvo labai didelė tikimybė, kad jiems pasireiškė I tipo SRA. Pacientų amžiaus mediana, kai jie gavo pirmąją dozę, buvo 164,5 dienos vaistiniu preparatu gydytų pacientų grupėje ir 205 dienos netikros kontrolinės procedūros grupėje. Spinraza gydytų ir netikrą kontrolinę procedūrą gavusių pacientų pradinės ligos ypatybės buvo labai panašios, išskyrus tai, kad didesnei procentinei Spinraza gydytų pacientų daliai pradinio įvertinimo metu nustatyta paradoksinio kvėpavimo atvejų (89 % plg. su 66 %), pneumonijos ar kvėpavimo sistemos simptomų (35 % plg. su 22 %), rijimo ar maitinimo sutrikimų (51 % plg. su 29 %) ir pagalbinių kvėpavimo priemonių poreikio (26 % plg. su 15 %), lyginant su netikrą kontrolinę procedūrą gavusiais pacientais.

Galutinės analizės metu statistškai reikšmingai didesnė procentinė dalis pacientų atitiko paciento, pasiekusio motorikos tikslus, apibrėžimą Spinraza vartojusiųjų grupėje (51 %), palyginti su netikrą kontrolinę procedūrą gavusiųjų grupe (0 %) ( $p < 0,0001$ ). Laikas iki mirties ar nuolatinės ventiliacijos (ventiliacija  $\geq 16$  valandų per parą nepertraukiamai  $> 21$  dieną, nesant ūminio grįžtamojo reiškinių, arba tracheostomija) buvo vertinamas kaip pirminė vertinamoji baigtis. Spinraza vartojusiųjų grupėje pastebėtas statistškai reikšmingas poveikis išgyvenamumui be reiškinių, bendrajam išgyvenamumui, daliai pacientų, atitikusių paciento, pasiekusio motorikos tikslus, apibrėžimą, ir procentinei daliai pacientų, kurių būklė pagerėjo mažiausiai 4 balais nuo pradinio įvertinimo pagal Filadelfijos vaikų ligoninės kūdikių nervų ir raumenų ligos testo (angl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) balą, palyginti su netikrą kontrolinę procedūrą gavusiųjų grupe (2 lentelė).

Veiksmingumo vertinimo populiacijoje 18 pacientų (25 %) Spinraza grupėje ir 12 pacientų (32 %) netikrą kontrolinę procedūrą gavusiųjų grupėje reikėjo nuolatinės ventiliacijos. Iš šių pacientų 6 (33 %) pacientai Spinraza grupėje ir 0 (0 %) pacientų netikrą kontrolinę procedūrą gavusiųjų grupėje atitiko protokole apibrėžtus paciento, pasiekusio motorikos tikslus, kriterijus.

## 2 lentelė. Galutinės analizės pirminės ir antrinės vertinamosios baigtys – tyrimas CS3B

Veiksmingumo rodmuo	Spinraza gydyti pacientai	Netikros kontrolinės procedūros grupės pacientai
Išgyvenamumas		
Išgyvenamumas be reiškinių <sup>2</sup> Pacientų, kurie mirė arba kuriems buvo taikoma nuolatinė ventiliacija, skaičius Santykinė rizika (95 % PI) p reikšmė	31 (39 %)   0,53 (0,32-0,89) p = 0,0046	28 (68 %)   
Bendras išgyvenamumas <sup>2</sup> Mirusių pacientų skaičius Santykinė rizika (95 % PI) p reikšmė	13 (16 %)  0,37 (0,18-0,77) p = 0,0041	16 (39 %)  
Motorinė funkcija		
Motorikos tikslai <sup>3</sup> Dalis pacientų, atitikusių iš anksto apibrėžtus paciento, pasiekusio motorikos tikslus, kriterijus (HINE 2 skyrius) <sup>4, 5</sup> Dalis 183-ą dieną Dalis 302-ą dieną Dalis 394-ą dieną Dalis, kuriems bendras motorikos tikslų balas pagerėjo Dalis, kuriems bendras motorikos tikslų balas pablogėjo	37 (51 %)¹ p < 0,0001  41 % 45 % 54 % 49 (67 %)  1 (1 %)	0 (0 %)  5 % 0 % 0 % 5 (14 %)  8 (22 %)
CHOP INTEND <sup>3</sup> Dalis, kuriems būklė pagerėjo 4 taškais Dalis, kuriems būklė pablogėjo 4 taškais Dalis, kuriems būklė bent kiek pagerėjo Dalis, kuriems būklė bent kiek pablogėjo	52 (71 %) p < 0,0001 2 (3 %) 53 (73 %) 5 (7 %)	1 (3 %) 17 (46 %) 1 (3 %) 18 (49 %)

<sup>1</sup>CS3B tyrimas buvo nutrauktas tarpinės analizės metu nustačius teigiamas pirminės vertinamosios baigties statistinės analizės reikšmes (statistiškai reikšmingai didesnė procentinė dalis pacientų atitiko paciento, pasiekusio motorikos tikslus, apibrėžimą Spinraza vartojusiųjų grupėje (41 %), palyginti su netikrą kontrolinę procedūrą gavusiųjų grupe (0 %), p < 0,0001).

<sup>2</sup>Galutinės analizės metu išgyvenamumas be reiškinių ir bendrasis išgyvenamumas buvo vertinami naudojant ketintų gydyti pacientų populiaciją (ITT, Spinraza: n = 80; netikra kontrolinė procedūra: n = 41).

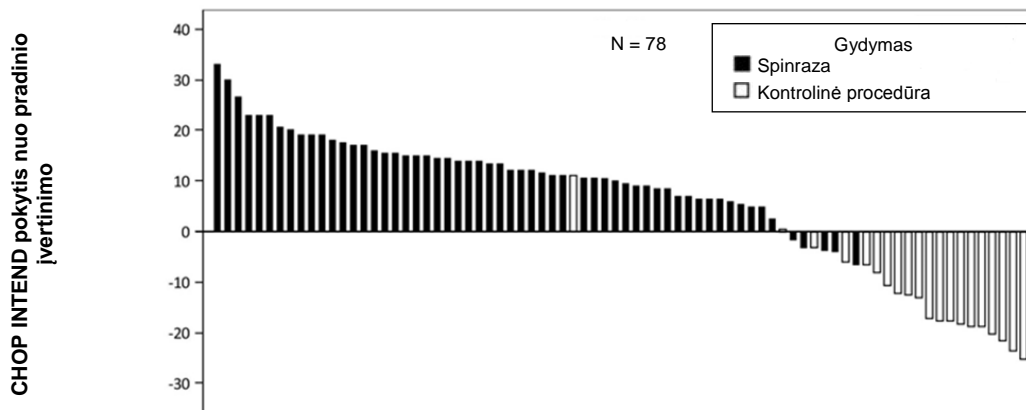
<sup>3</sup>Galutinės analizės metu CHOP INTEND skalės ir motorikos tikslų analizės buvo atliekamos naudojant veiksmingumo populiaciją (Spinraza: n = 73; netikra kontrolinė procedūra: n = 37).

<sup>4</sup>Įvertinta vėlesnio po 183 dienos, 302 dienos ir 394 dienos tyrimo apsilankymo metu.

<sup>5</sup>Remiantis Hamersmito kūdikių neurologijos tyrimo (angl. *Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE) 2 skyriumi: padidėjimas ≥ 2 taškais [arba maksimalus balas] pagal gebėjimą spirti ARBA padidėjimas ≥ 1 tašku pagal galvos valdymo, vartymosi, sėdėjimo, šliaužimo, stovėjimo ar vaikščiojimo motorikos tikslus IR pagerėjimas pagal daugiau motorikos tikslų kategorijų nei pablogėjimas, šioje pirminėje analizėje apibrėžiamas kaip pacientas, pasiekęs tikslus.

Pagerėjimo laipsnis pagal CHOP INTEND skalę parodytas 1 pav. (kiekvieno tiriamojo pokytis nuo pradinio įvertinimo balo).

1 pav. CHOP INTEND skalės pokytis nuo pradinio įvertinimo iki vėlesnio po 183 dienos, 302 dienos ir 394 dienos tyrimo apsilankymo metu – tyrimas ENDEAR / CS3B (veiksmingumo populiacija, VP)



1 pastaba: trumpiausi stulpeliai 0 linijoje rodo 0 vertę.

2 pastaba: veiksmingumo populiacijoje 29 iš 110 pacientų mirė (13 (18 %) Spinraza ir 16 (43 %) kontrolinės procedūros grupėje), 3 nutraukė gydymą ne dėl mirties, o dėl kitos priežasties (2 (3 %) Spinraza ir 1 (3 %) kontrolinės procedūros grupėje) ir dėl to nebuvo įtraukti į šią VP analizę.

Šiuos rezultatus patvirtina II fazės atvirojo tyrimo, kuriame dalyvavo simptomų turintys pacientai, kuriems buvo diagnozuota SRA (CS3A tyrimo), duomenys. Pacientų amžiaus, kai jiems pasireiškė pirmųjų klinikinių požymių ir simptomų, mediana buvo 56 dienos; pacientai turėjo 2 SMN2 geno kopijas ( $n = 17$ ) arba 3 SMN2 geno kopijas ( $n = 2$ ) (1 pacientui SMN2 geno kopijų skaičius nežinomas). Labai tikėtina, kad šio tyrimo pacientams turėjo pasireikšti I tipo SRA. Amžiaus mediana vartojant pirmąją dozę buvo 162 dienos.

Planinės tarpinės duomenų analizės metu pacientų laiko, praleisto tyrime, mediana buvo 670 dienų. Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių būklė pagerėjo pagal vieną ar daugiau motorikos tikslų kategorijų, dalis (remiantis HINE 2 skyriumi: padidėjimas  $\geq 2$  taškais [arba maksimalus rezultatas] pagal gebėjimą spirti ar valingą suspaudimą ARBA padidėjimas  $\geq 1$  tašku pagal galvos valdymo, vartymosi, sėdėjimo, šliaužimo, stovėjimo ar vaikščiojimo motorikos tikslus). Iki šiol 13 iš 20 pacientų (65 %) atitiko pirminę vertinamąją baigtį, jiems laikui bėgant pasiektas ilgalaikis vidutinio motorikos tikslo pagerėjimas. Pastebėtas ilgalaikis vidutinio CHOP INTEND balo pagerėjimas, nustatytas nuo pradinio įvertinimo iki 694 dienos (vidutinis pokytis 16,90). Bendrai 11 iš 20 pacientų (55 %) atitiko bendrojo CHOP INTEND balo padidėjimo  $\geq 4$  taškais vertinamąją baigtį paskutiniojo tyrimo apsilankymo prieš duomenų vertinimą metu.

#### *Pasireiškimas vėlesniame amžiuje*

Tyrimas CS4 (CHERISH) yra III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotas netikra procedūra kontroliuojamas tyrimas, atliktas su 126 simptomų turinčiais pacientais, kuriems SRA pasireiškė vėlesniame amžiuje (pacientai, kuriems simptomai pasireiškė vyresniame nei 6 mėnesių amžiuje). Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo skiriamas gydymas Spinraza (skirtos 3 įsotinamosios dozės ir palaikomosios dozės kas 6 mėnesius) arba netikra kontrolinė procedūra, o gydymas truko nuo 170 iki 470 dienų. Atrankos metu pacientų amžiaus mediana buvo 3 metai, o amžiaus, kuriame pasireiškė pirmieji SRA klinikiniai požymiai ir simptomai, mediana buvo 11 mėnesių. Didžioji dalis pacientų (88 %) turėjo 3 SMN2 geno kopijas (8 % turėjo 2 kopijas, 2 % turėjo 4 kopijas, o 2 % turėtų kopijų skaičius nežinomas). Labai tikėtina, kad šio tyrimo pacientams pasireiškė II tipo arba III tipo SRA. Pradinės ligos ypatybės apskritai buvo panašios, išskyrus netolygų pacientų, kuriems kada nors pavyko atsistoti be pagalbos (13 % pacientų Spinraza grupėje ir 29 % netikros kontrolinės procedūros grupėje) arba vaikščioti su pagalba (24 % pacientų Spinraza grupėje ir 33 % netikros kontrolinės procedūros grupėje) santykį.

Atlikus visų pacientų 6 mėnesio įvertinimą ir mažiausiai 39 pacientų atlikus 15 mėnesio įvertinimą, buvo atlikta tarpinė duomenų analizė, žr. 3 lentelę. Pirminė vertinamoji baigtis, vertinta tarpinės analizės metu, buvo pokytis po 15 mėnesių nuo pradinio įvertinimo balo pagal Hamersmito išplėstinę



funkcinės motorikos skalę (angl. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE). Pirminė analizė buvo atlikta ITT populiacijoje (Spinraza: n = 84; netikros kontrolinės procedūros grupė: n = 42) ir po pradinio įvertinimo HFMSE duomenys pacientams, kuriems dar neįvyko 15 mėnesio apsilankymas, buvo priskirti, naudojant dauginio priskyrimo metodą. Pacientams, gydytiems Spinraza, pastebėtas statistiškai reikšmingas HFMSE balo pagerėjimas nuo pradinio įvertinimo, palyginti su netikros kontrolinės procedūros grupės pacientais. ITT populiacijos pacientų, kurių duomenys 15 mėnesių buvo gauti, pogrupio analizė parodė pastovius, statistiškai reikšmingus rezultatus. Aprašomieji rezultatai iš papildomų funkcinio rodmenų, įskaitant peržiūrėtą viršutinių galūnių modulinį testą ir PSO motorikos tikslų pasiekimą, aprašyti 3 lentelėje.

Greičiau pradėjus gydymą po simptomų pasireiškimo pradžios, motorinė funkcija pagerėjo anksčiau ir labiau nei pradėjus gydymą vėliau, tačiau abiem grupėms gydymas buvo naudingas, palyginti su netikros kontrolinės procedūros pacientų grupe.

**3 lentelė. Tarpinės analizės pirminės ir antrinės vertinamosios baigtys – tyrimas CS4<sup>1</sup>**

	Spinraza gydyti pacientai	Netikros kontrolinės procedūros grupės pacientai
<b>HFMSE balas</b> Bendrojo HFMSE balo pokytis po 15 mėnesių nuo pradinio įvertinimo <sup>1,2</sup>	4,0 (95 % PI: 2,9, 5,1) p = 0,0000002	-1,9 (95 % PI: -3,8, 0,0)
Pacientų, kurių būklė nuo pradinio vertinimo pagerėjo mažiausiai 3 taškais, dalis <sup>1,3</sup>	57,3 %	20,5 %
<b>RULM<sup>5</sup></b> Bendrojo balo pagal peržiūrėtą viršutinių galūnių vertinimo modulį (angl. <i>Revised Upper Limb Module</i> , RULM) vidutinis pokytis po 15 mėnesių nuo pradinio įvertinimo <sup>1,2,3</sup>	3,7	0,3
<b>Motorikos tikslai pagal PSO</b> Pacientų, kurie po 15 mėnesių pasiekė bet kurį naują motorikos tikslą, dalis <sup>3,4</sup>	17,1	10,5

<sup>1</sup>CS4 tyrimas buvo nutrauktas po teigiamų pirminės vertinamosios baigties statistinės analizės rezultatų.

<sup>2</sup>Mažiausiųjų kvadratų vidurkių santykis.

<sup>3</sup>Tarpinėje analizėje statistiškai netikrintas.

<sup>4</sup>PSO tikslų pasiekimas buvo vertinamas naudojant tarpinę veiksmingumo populiaciją (TVP, Spinraza: n = 35; netikros kontrolinės procedūros grupė: n = 19); kai trūksta duomenų, analizės paremtos priskirtais duomenimis.

<sup>5</sup>RULM (angl. *Revised Upper Limb Module*).

Šiuos rezultatus patvirtina 2 atvirieji tyrimai (tyrimas CS2 ir tyrimas CS12). Į analizę įtraukti 28 pacientai, kurie savo pirmąją dozę gavo tyrimo CS2 metu ir paskui buvo perkelti į tęstinę tyrimo fazę, tyrimą CS12. Į tyrimus buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo nuo 2 iki 15 metų, kai jie gavo pirmąją dozę. Paskutinio apsilankymo tyrime metu 3 iš 28 pacientų buvo mažiausiai 18 metų. 1 iš 28 pacientų turėjo 2 SMN2 geno kopijas, 21 turėjo 3 kopijas ir 6 turėjo 4 kopijas.

Pacientai buvo vertinami 3 metų gydymo laikotarpiu. Pastebėtas ilgalaikis pagerėjimas II tipo SRA sergantiems pacientams, po 1 050 gydymo dienų vidutinis HFMSE balo pagerėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo 12,3 (SN 5,46, n = 6), o vidutinis bendrasis balas buvo 35,3 (SN 12,58), būklės stabilizavimosi nepastebėta. III tipo SRA sergantiems pacientams po 1 050 dienų nustatytas vidutinis HFMSE balo pagerėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo 1,6 (SN 3,91, n = 7), vidutinis bendrasis balas buvo 53,0 (SN 9,22).

6 minučių ėjimo testas buvo atliekamas tik vaikščiojantiems pacientams. Šiems pacientams po 1 050 dienų nustatytas vidutinis 96,7 metro pagerėjimas (SN 42,36, n = 6), vidutinis 6 minučių ėjimo testo atstumas buvo 278,2 metro (SN 157,58). Du prieš tai nesavarankiškai vaikščioję pacientai (sirgę

III tipo SRA) pradėjo savarankiškai vaikščioti ir vienas nevaikščiojęs pacientas (sirgęs II tipo SRA) pradėjo savarankiškai vaikščioti.

#### Kūdikiai, kuriems dar nepasireiškė simptomai

Tyrimas CS5 (NURTURE) yra atvirasis tyrimas, į kurį buvo įtraukti 6 savaičių amžiaus arba jaunesni kūdikiai, kuriems dar nepasireiškė simptomai ir kuriems genetiškai diagnozuota SRA. Labai tikėtina, kad šio tyrimo pacientams turėjo pasireikšti I tipo arba II tipo SRA. Amžiaus mediana gaunant pirmąją dozę buvo 19 dienų.

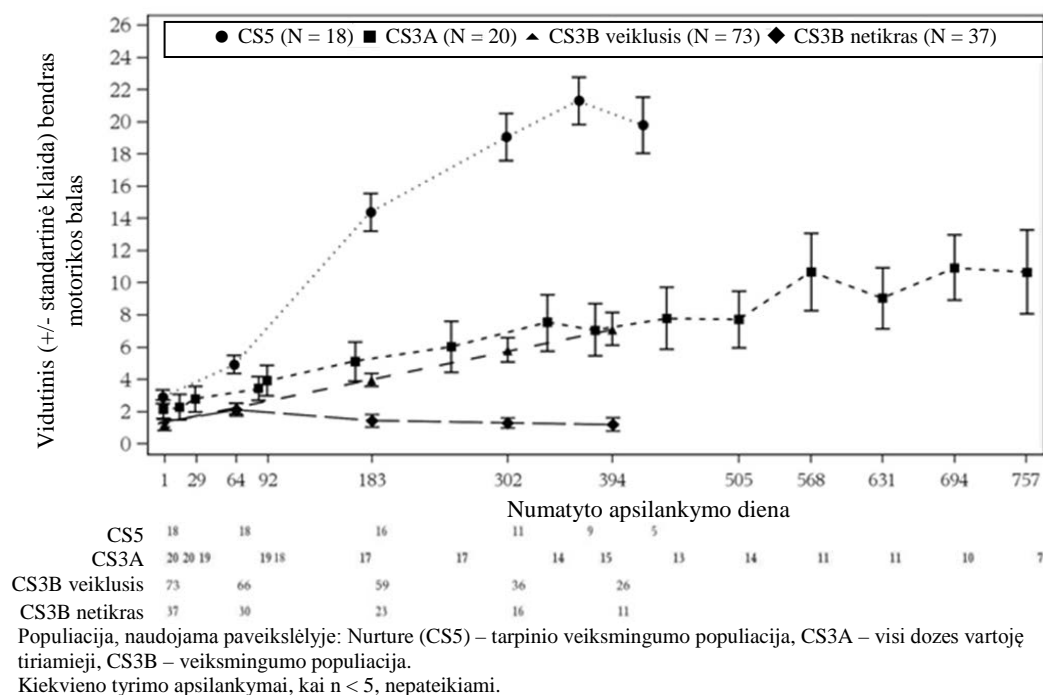
Atliekant tarpinę duomenų analizę, 18 iš 20 pacientų buvo baigę 64 dienos apsilankymą, taip sudarydami veiksmingumo populiaciją (2 SMN2 geno kopijos,  $n = 13$ ; 3 SMN2 geno kopijos,  $n = 5$ ). Dalyvavimo tyrime laiko mediana buvo 317,5 dienos. Pirminė vertinamoji baigtis, įvertinta tarpinės analizės metu, buvo laikas iki mirties arba kvėpavimo intervencijos (apibrėžiama kaip invazinė arba neinvazinė ventiliacija  $\geq 6$  valandas per parą nepertraukiamai  $\geq 7$  dienas iš eilės ARBA tracheostomija). Planinės tarpinės analizės metu nė vienas pacientas neatitiko mirties ar kvėpavimo intervencijos pirminės vertinamosios baigties kriterijų.

Pacientai pasiekė sergantiesiems I ar II tipo SRA netikėtinius tikslus ir labiau atitiko normalų vystymosi lygį. Atliekant tarpinę analizę, palyginti su pradiniu įvertinimu, pagerėjimą pagal HINE motorikos tikslus pasiekė 16 pacientų (89 %) veiksmingumo populiacijoje. Dvylika pacientų savarankiškai sėdėjo, 9 stovėjo įsikibę arba neįsikibę ir 6 vaikščiojo su pagalba arba be jos. Šešiolikai pacientų (89 %) nustatytas CHOP INTEND bendrojo balo pagerėjimas  $\geq 4$  taškais, 7 iš jų pasiekė maksimalų bendrąjį CHOP INTEND balą (64). Vienas tiriamasis (6 %) patyrė CHOP INTEND bendrojo balo sumažėjimą  $\geq 4$  taškais.

Tarpinės analizės metu buvo įvertinta pacientų, kuriems atsiranda kliniškai pasireiškianti SRA, dalis tarp pacientų, baigusių 365 dienas apsilankymą ( $n = 9$ ). Tarp protokole apibrėžtų kliniškai pasireiškiančios SRA kriterijų buvo pagal amžių koreguotas svoris, mažesnis už penktąją PSO procentilę, svorio kreivės sumažėjimas per 2 ar daugiau pagrindinių procentilių, perkutaninio skrandžio zondo įvedimas ir (arba) nesugebėjimas pasiekti numatytų, amžių atitinkančių PSO tikslų (savarankiškas sėdėjimas, stovėjimas su pagalba bei ropojimas ant rankų ir kelių). Penki (56 %) pacientai priaugo svorio, jie taip pat pasiekė PSO tikslus, atitinkančius normalų vystymąsi. Nors 4 pacientai (44 %) (kiekvienas turintis 2 SMN2 geno kopijas) atitiko protokole apibrėžtus kriterijus, šie pacientai priaugo svorio, jie taip pat pasiekė PSO tikslus, įskaitant savarankišką sėdėjimą, nebūdingą sergantiems I tipo SRA.

Motorikos tikslų pasiekimo palyginimas pacientams, kuriems kūdikystėje pasireiškė SRA simptomų arba SRA buvo nustatyta dar nepasireiškus simptomams, pateikiamas 2 pav.

2 pav. HINE motorikos tikslų pokytis, palyginti su tyrimu CS3B (gydant veikliuoju vaistiniu preparatu ir skiriant netikrą kontrolinę procedūrą), CS3A ir CS5 tyrimo dienomis



## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Vienkartinę ir kartotinių nusinerseno dozių farmakokinetika (FK), leidžiant į povoratinklinę ertmę, nustatyta pacientams vaikams, kuriems diagnozuota SRA.

### Absorbcija

Nusinerseno injekcija į povoratinklinės ertmės smegenų skystį leidžia nusinersenui visiškai pasiskirstyti iš smegenų skysčio į tikslinius centrinės nervų sistemos (CNS) audinius. Po kartotinių įsotinamųjų bei palaikomųjų dozių susikaupusi vidutinė mažiausioji nusinerseno koncentracija smegenų skystyje buvo maždaug 1,4-3 kartus didesnė ir pasiekė pusiausvyrinę apykaitą maždaug per 24 mėnesius. Suleidus į povoratinklinę ertmę, mažiausioji nusinerseno koncentracija plazmoje buvo santykinai maža, palyginti su mažiausia koncentracija smegenų skystyje. Plazmos  $T_{max}$  verčių mediana buvo nuo 1,7 iki 6,0 valandų. Vartojant vertinamą dozės intervalą, vidutinės plazmos  $C_{max}$  ir AUC vertės didėjo maždaug proporcingai dozei. Po kartotinių dozių vartojimo kaupimosi pagal ekspozicijos plazmoje rodiklius ( $C_{max}$  ir AUC) nenustatyta.

### Pasiskirstymas

Pacientų (n = 3) skrodimo duomenys rodo, kad į povoratinklinę ertmę suleistas nusinersenas plačiai pasiskirsto CNS, pasiekdamas terapines koncentracijas tiksliniuose nugaros smegenų audiniuose. Taip pat nustatytas nusinerseno buvimas neuronuose ir kitų tipų ląstelėse nugaros smegenyse bei galvos smegenyse ir periferiniuose audiniuose, pvz., skeleto raumenyse, kepenyse ir inkstuose.

### Biotransformacija

Nusinersenas metabolizuojamas lėtai ir daugiausiai veikiant egzonukleazės (3' ir 5') sąlygojamai hidrolizei ir nėra CYP450 fermentų substratas, inhibitorius arba induktorius.

### Eliminacija

Apskaičiuotoji vidutinė galutinės pusinės eliminacijos iš smegenų skysčio trukmė yra 135-177 dienos. Tikėtinas pirminis eliminacijos būdas yra nusinerseno ir jo metabolitų išsiskyrimas su šlapimu.

## Sąveika

*In vitro* tyrimai parodė, kad nusinersenas nėra CYP450 sąlygojamo oksidacinio metabolizmo induktorius ar inhibitorius, todėl neturėtų sąveikauti su kitais vaistiniais preparatais dėl šių metabolinių mechanizmų. Nusinersenas nėra žmogaus nešiklių BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 arba BSEP substratas ar inhibitorius.

## Ypatingų pacientų populiacijų charakteristikos

### *Sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija*

Nusinerseno farmakokinetika pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, neiširta. Kepenų arba inkstų funkcijos nepakankamumo kaip kovariantų poveikis negalėjo būti išsamiai įvertintas naudojant populiacijos FK modelį, atsižvelgiant į pacientų, kuriems pasireiškia kliniškai reikšmingas kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumas, retumą. Populiacijos FK analizė neparodė aiškos koreliacijos tarp kepenų ir inkstų funkcijų klinikinių biocheminių žymenų ir kintamumo tarp tiriamųjų asmenų.

### *Rasė*

Didžioji dalis tirtų pacientų buvo baltieji. Populiacijos FK analizė rodo, kad mažai tikėtina, jog rasė galėtų įtakoti nusinerseno FK.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Kancerogeneizė

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti galimą nusinerseno kancerogeniškumą, neatlikta.

### Mutagenezė

Nusinerseno genotoksiškumo nenustatyta.

### Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai buvo atliekami, nusinerseną suleidžiant pelėms ir triušiams po oda. Poveikio patinų ar patelių vaisingumui arba embriono ir vaisiaus vystymuisi, arba prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi nepastebėta.

### Toksinis poveikis

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų (14 savaičių ir 53 savaičių trukmės) metu nustatyta, kad vaistinį preparatą suleidžiant jauniklėms *Cynomolgus* genties beždžionėms į povoratinklinę ertmę, nusinersenas buvo toleruojamas gerai. Išimtis buvo ūminis, laikinas apatinės nugaros smegenų dalies refleksų trūkumas, kuris pasireiškė kiekvieno tyrimo metu leidžiant didžiausias dozes (3 mg ar 4 mg dozes, kurios atitinka 30 mg ar 40 mg į povoratinklinę ertmę leidžiamas dozes pacientams). Šis poveikis nustatytas per kelias valandas po dozės suleidimo ir paprastai praėjo per 48 valandas.

53 savaičių trukmės leidimo į povoratinklinę ertmę tyrimo su *Cynomolgus* genties beždžionėmis metu toksinio poveikio leidžiant dozes, iki 14 kartų didesnes už rekomenduojamą metinę klinikinę palaikomąją dozę, nepastebėta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas  
Dinatrio fosfatas  
Natrio chloridas  
Kalio chloridas  
Kalcio chloridas dihidratas  
Magnio chloridas heksahidratas  
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jei nėra galimybių šaldyti, Spinraza galima laikyti gamintojo dėžutėje, apsaugotą nuo šviesos, 30 °C arba žemesnėje temperatūroje iki 14 dienų.

Jei reikia, prieš vartojimą neatidarytus Spinraza flakonus galima išimti iš šaldytuvo ir vėl į jį įdėti. Išėmus iš gamintojo dėžutės, nešaldant iš viso galima laikyti ne ilgiau kaip 30 valandų, ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

5 ml I tipo stiklo flakone, užkimštame bromobutilo gumos kamščiu ir uždengtame sandariu aliumininio gaubtelio bei plastikiniu dangteliu.

Pakuotės dydis: vienas flakonas dėžutėje.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

#### Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija

1. Prieš vartojant Spinraza flakoną reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių. Jeigu yra dalelių ir (arba) skystis flakone nėra skaidrus ir bespalvis, flakono naudoti negalima.
2. Ruošiant Spinraza tirpalą leisti į povoratinklinę ertmę, reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
3. Prieš vartojant flakoną reikia išimti iš šaldytuvo ir palaukti, kol sušils iki kambario temperatūros (25 °C), nenaudojant išorinių šilumos šaltinių.
4. Jei flakonas liko neatidarytas ir tirpalas nėra vartojamas, jį reikia vėl įdėti į šaldytuvą (žr. 6.4 skyrių).
5. Prieš pat vartojimą nuimkite plastikinį dangtelį ir pro sandaraus gaubtelio centrą įkiškite švirkšto adatą į flakoną, kad įtrauktumėte reikiamą kiekį. Spinraza skiesti negalima. Išorinių filtrų naudoti nereikia.
6. Nesuleidus įtraukto į švirkštą tirpalo per 6 valandas, jį reikia išmesti.

7. Nesuvartotą preparatą ar atliekas būtina tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1188/001

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

### • Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

### • Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

### • Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant įvertinti nusinerseno ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą pacientams, kuriems yra spinalinės raumenų atrofijos simptomų, registruotojas turi atlikti ir pateikti III fazės atvirojo tyrimo (SHINE, CS11) rezultatus	Tyrimų rezultatai pateikiami: 2023 m. rugpjūčio mėn.



<p>Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant įvertinti nusinerseno ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą pacientams, kuriems dar nepasireiškė spinalinės raumenų atrofijos simptomai, registruotojas turi atlikti ir pateikti II fazės atvirojo tyrimo (NURTURE [SM201]) rezultatus</p>	<p>Tyrimų rezultatai pateikiami: 2023 m. balandžio mėn.</p>
--	---

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Spinraza 12 mg injekcinis tirpalas  
nusinersenum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 5 ml flakone yra nusinerseno natrio druskos kiekis, atitinkantis 12 mg nusinerseno (2,4 mg/ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas, natrio chloridas, kalio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į povoratinklinę ertmę.  
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1188/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

<b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b>
--

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Spinraza 12 mg injekcinis tirpalas  
nusinersenum  
Leisti į povoratinklinę ertmę

**2. VARTOJIMO METODAS****3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Spinraza 12 mg injekcinis tirpalas

nusinersenas (*nusinersenum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums arba Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Spinraza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui leidžiant Spinrazą
3. Kaip Spinraza leidžiamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Spinrazą
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Spinraza ir kam jis vartojamas

Spinraza sudėtyje yra veikliosios medžiagos *nusinerseno*, kuris priklauso vaistų grupei, vadinamai *priešprasmiais oligonukleotidais*. Spinraza vartojamas genetinė liga, vadinama *spinaline raumenų atrofija* (SRA), sergantiems pacientams gydyti.

**Spinalinę raumenų atrofiją** sukelia baltymo, vadinamo *motoneurono išgyvenamumo* (angl. *survival motor neuron* – SMN) baltymu, stoka organizme. Tai sukelia nervinių ląstelių nykimą nugaros smegenyse, dėl to atsiranda raumenų silpnumas pečiuose, klubuose, šlaunyse ir viršutinėje nugaros dalyje. Tai taip pat gali susilpninti raumenis, naudojamus kvėpuojant ir ryjant.

Spinraza veikia padėdamas organizmui gaminti daugiau SMN baltymo, kurio trūksta SRA sergantiems žmonėms. Tai mažina nervinių ląstelių nykimą ir tokiu būdu gali didinti raumenų stiprumą.

#### 2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui leidžiant Spinrazą

##### Spinraza leisti negalima:

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra **alergija nusinersenui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, prieš Jums arba Jūsų vaikui leidžiant Spinrazą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Suleidus Spinrazą juosmeninės punkcijos procedūros metu, yra šalutinių poveikių pasireiškimo rizika (žr. 3 skyrių). Tarp jų gali būti galvos skausmas, vėmimas ir nugaros skausmas. Šiuo metodu taip pat gali būti sunku vaistą suleisti labai jauniems pacientams ir pacientams, kuriems yra skoliozė (išlinkęs ir kreivas stuburas).

Nustatyta, kad kiti vaistiniai preparatai, priklausantys tai pačiai vaistų grupei kaip ir Spinraza, veikia krešėti padedančias kraujo ląsteles. Prieš Jums arba Jūsų vaikui leidžiant Spinrazą, gydytojas gali nuspręsti atlikti kraujo tyrimą ir patikrinti, ar Jūsų arba Jūsų vaiko kraujas gerai kreša, tačiau kiekvieną kartą Jums arba Jūsų vaikui leidžiant Spinrazą to gali nereikėti.

Nustatyta, kad kiti vaistiniai preparatai, priklausantys tai pačiai vaistų grupei kaip ir Spinraza, veikia inkstus. Prieš Jums arba Jūsų vaikui leidžiant Spinrazą, gydytojas gali nuspręsti atlikti šlapimo tyrimą ir patikrinti, ar Jūsų arba Jūsų vaiko inkstai gerai veikia, tačiau kiekvieną kartą Jums arba Jūsų vaikui leidžiant Spinrazą to gali nereikėti.

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums arba Jūsų vaikui leidžiant Spinrazą.

### **Kiti vaistai ir Spinraza**

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums leidžiant šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo ir žindymo metu Spinraza geriau nevartoti.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Spinraza gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **Spinraza sudėtyje yra nedidelis kiekis natrio**

Kiekvienoje Spinraza dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y., jis beveik neturi reikšmės, ir vaistą gali vartoti žmonės, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

## **3. Kaip Spinraza leidžiamas**

Įprasta Spinraza dozė yra 12 mg.

Spinraza leidžiamas:

- pirmąją gydymo dieną (0-ą dieną);
- tada maždaug 14-ąją, 28-ąją ir 63-iąją dienomis;
- tada kas 4 mėnesius.

Spinraza leidžiamas į apatinę nugaros dalį. Ši injekcija, vadinama juosmenine punkcija, atliekama įvedant adatą į tarpą aplink nugaros smegenis. Tai atliks gydytojas, turintis juosmeninių punkcijų atlikimo patirties. Jums arba Jūsų vaikui taip pat gali būti skiriamas vaistas, kad procedūros metu atsipalaiduotumėte arba užmigtumėte.

### **Kiek laiko vartoti Spinrazą**

Gydytojas Jums nurodys, kiek laiko Jums arba Jūsų vaikui reikės leisti Spinrazą. Negalima nutraukti gydymo Spinraza, nebent taip nurodo gydytojas.

### **Jums arba Jūsų vaikui praleidus injekciją**

Jums arba Jūsų vaikui praleidus Spinraza dozę, pasitarkite su gydytoju, kad Spinraza būtų galima suleisti kiek galima greičiau.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Spinraza leidimo, kreipkitės į gydytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Juosmeninės punkcijos šalutinis poveikis**

Su juosmenine punkcija susijęs šalutinis poveikis gali pasireikšti Spinraza leidimo metu arba netrukus po to. Dažniausiai šis šalutinis poveikis nustatomas per 72 valandas po procedūros.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nugaros skausmas;
- galvos skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- vėmimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

**Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis**, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba slaugytojui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Spinraza**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Jei nėra galimybių šaldyti, Spinraza galima laikyti gamintojo dėžutėje, apsaugotą nuo šviesos, 30 °C arba žemesnėje temperatūroje iki 14 dienų.

Jei reikia, neatidarytus Spinraza flakonus galima išimti iš šaldytuvo ir vėl į jį įdėti. Išėmus iš gamintojo dėžutės, nešaldant iš viso galima laikyti ne ilgiau kaip 30 valandų, ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Spinraza sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra nusinersenas.
- Kiekviename 5 ml flakone yra nusinerseno natrio druskos kiekis, atitinkantis 12 mg nusinerseno.
- Kiekviename mililitre yra 2,4 mg nusinerseno.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas, natrio chloridas, kalio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, magnio chloridas heksahidratas, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo.

### **Spinraza išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Spinraza yra skaidrus, bespalvis injekcinis tirpalas.

Kiekvienoje Spinraza dėžutėje yra vienas flakonas.

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.**

1. Prieš vartojant Spinraza flakoną reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių. Jeigu yra dalelių ir (arba) skystis flakone nėra skaidrus ir bespalvis, flakono naudoti negalima.
2. Ruošiant Spinraza tirpalą leisti į povoratinklinę ertmę, reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
3. Prieš vartojant flakoną reikia išimti iš šaldytuvo ir palaukti, kol sušils iki kambario temperatūros (25 °C), nenaudojant išorinių šilumos šaltinių.
4. Jei flakonas liko neatidarytas ir tirpalas nėra vartojamas, jį reikia vėl įdėti į šaldytuvą.
5. Prieš pat vartojimą nuimkite plastikinį dangtelį ir pro sandaraus gaubtelio centrą įkiškite švirkšto adatą į flakoną, kad įtrauktumėte reikiamą kiekį. Spinraza skiesti negalima. Išorinių filtrų naudoti nereikia.
6. Spinraza boliuso būdu suleidžiamas į povoratinklinę ertmę per 1–3 minutes, naudojant spinalinės anestezijos adatą.
7. Negalima leisti odos srityse, kuriose yra infekcijos ar uždegimo požymių.

8. Rekomenduojama, kad prieš leidžiant Spinraza būtų pašalintas smegenų skysčio tūris, atitinkantis reikiamą suleisti Spinraza tūrį.
9. Nesuleidus įtraukto į švirkštą tirpalo per 6 valandas, jį reikia išmesti.
10. Nesuvartotą preparatą ar atliekas būtina tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.