

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spinraza 12 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 5 ml flakons satur nuzinersēna nātrija sāli, kas atbilst 12 mg nuzinersēna (*nusinersenum*). Katrs ml šķīduma satur 2,4 mg nuzinersēna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs un bezkrāsains šķīdums, pH līmenis apmēram 7,2.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Spinraza ir paredzēts 5q spinālās muskuļu atrofijas ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Spinraza drīkst sākt tikai ārsts, kuram ir pieredze spinālās muskuļu atrofijas (SMA) ārstēšanā.

Lēmums ārstēt jāpamato ar individualizētu speciālista novērtējumu, ārstēšanas paredzamos ieguvumus konkrētajam pacientam salīdzinot ar Spinraza terapijas iespējamo risku. Pacientiem, kuriem piedzimstot ir izteikts hipotonuss un elpošanas mazspēja, Spinraza nav pētīts, un viņiem smagā SMN proteīnu deficīta dēļ var nebūt klīniski nozīmīga ieguvuma.

Devas

Ieteicamā deva ir 12 mg (5 ml) vienā ievadīšanas reizē.

Ārstēšana ar Spinraza jāsāk, cik drīz vien iespējams pēc diagnozes noteikšanas, ar 4 piesātinošajām devām 0., 14., 28. un 63. dienā. Pēc tam ik pēc 4 mēnešiem jāievada uzturošā deva.

Ārstēšanas ilgums

Informācija par šo zāļu efektivitāti ilgtermiņā nav pieejama. Nepieciešamība turpināt ārstēšanu regulāri jāpārskata un jāapsver katram pacientam individuāli, ņemot vērā pacienta klīnisko stāvokli un atbildes reakciju uz terapiju.

Izlaistas vai novēlotas devas

Ja ir novēlota vai izlaista piesātinošā deva, Spinraza jāievada, cik drīz vien iespējams, starp devām ievērojot vismaz 14 dienu starplaiku, tad devu ievadīšana jāturpina noteiktajā laikā. Ja ir novēlota vai

izlaista uzturošā deva, Spinraza jāievada, cik drīz vien iespējams, tad devu ievadīšana jāturpina ik pēc 4 mēnešiem.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Spinraza nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Šo zāļu drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav pierādīta, tāpēc viņi uzmanīgi jānovēro.

Aknu darbības traucējumi

Spinraza nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Spinraza nemetabolizējas ar citohroma P450 enzīmu sistēmas palīdzību aknās, tāpēc maz ticams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būs nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Spinraza paredzēts intratekālai lietošanai lumbālpunkcijas veidā.

Zāles jāievada veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze lumbālpunkcijas veikšanā.

Spinraza ievada intratekālas bolus injekcijas veidā 1–3 minūtēs, izmantojot spinālās anestēzijas adatu. Injicējamās zāles nedrīkst ievadīt ādas apgabalos, kur ir infekcijas vai iekaisuma pazīmes. Pirms Spinraza ievadīšanas ieteicams izvadīt tādu daudzumu cerebrospinālā šķidruma (CSŠ), kas atbilst injicējamajam Spinraza daudzumam.

Lai ievadītu Spinraza, atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim var būt nepieciešama sedācija. Spinraza intratekālas ievadīšanas kontrolei var apsvērt ultraskaņas (vai citas attēlveidošanas metodes) izmantošanu, īpaši jaunākiem pacientiem un pacientiem ar skoliozi. Spinraza sagatavošanā un ievadīšanā jāizmanto aseptiska metode; skatīt norādījumus par lietošanu 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lumbālpunkcijas procedūra

Ir ar lumbālpunkcijas procedūru saistītu nevēlamu blakusparādību risks (piemēram, galvassāpes, sāpes mugurā, vemšana; skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar šo ievadīšanas veidu saistītās iespējamās grūtības var novērot ļoti jauniem pacientiem un pacientiem ar skoliozi. Spinraza intratekālas ievadīšanas atvieglošanai pēc ārsta ieskatiem var apsvērt ultraskaņas vai citas attēlveidošanas metodes izmantošanu.

Trombocitopēnija un asinsreces traucējumi

Pēc citu subkutāni vai intravenozi ievadāmu antisenses oligonukleotīdu ievadīšanas novērota trombocitopēnija un asinsreces traucējumi, tai skaitā akūta smaga trombocitopēnija. Ja klīniski indicēts, pirms Spinraza ievadīšanas ieteicams veikt trombocītu un asinsreces laboratoriskās analīzes.

Toksiska ietekme uz nierēm

Pēc citu subkutāni un intravenozi ievadāmu antisenses oligonukleotīdu ievadīšanas novērota toksiska ietekme uz nierēm. Ja klīniski indicēts, ieteicams noteikt proteīnu daudzumu urīnā (dodot priekšroku pirmā rīta urīna paraugam). Ja proteīnu daudzums urīnā ir pastāvīgi palielināts, jāapsver papildu novērtēšana.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Dati no pētījumiem *in vitro* liecina, ka nuzinersēns nav metabolisma, kur iesaistīts CYP450, induktors vai inhibitors. Dati no pētījumiem *in vitro* liecina, ka tādas mijiedarbības ar nuzinersēnu iespējamība, ko rada konkurence par saistīšanos ar plazmas proteīniem, konkurence ar transportvielām vai to inhibīcija, ir maza.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par nuzinersēna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā ieteicams atturēties no Spinraza lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nuzinersēns/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Spinraza jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par iespējamo ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Spinraza neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Spinraza drošuma novērtējuma pamatā bija divi 3. fāzes klīniskie pētījumi zīdaiņiem (CS3B) un bērniem (CS4) ar SMA, kā arī atklāti pētījumi, kuros ietvēra presimptomātiskus zīdaiņus, kam ģenētiski diagnosticēta SMA, un zīdaiņus un bērnus ar SMA. No 260 pacientiem, kuri Spinraza saņēma ne ilgāk par 4 gadiem, 154 pacientus ārstēja vismaz 1 gadu.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību novērtējuma pamatā ir turpmāk norādītais biežums.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

1. tabula. Pētījumā CS4 (vēlāk sākusies SMA) ziņotās ar lumbālpunkcijas procedūru saistītās nevēlamās blakusparādības, kas ar Spinraza ārstētajiem pacientiem bija sastopamas vismaz par 5% biežāk nekā imitācijas kontroles grupā

MedDRA orgānu sistēmu klase	MedDRA atzītais termins	Biežuma kategorija Spinraza lietotājiem, n = 84
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana*	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā*	Ļoti bieži

* Nevēlamās blakusparādības, kas uzskatāmas par saistītām ar lumbālpunkcijas procedūru. Šīs blakusparādības var uzskatīt par pēclumbālpunkcijas sindroma izpausmēm.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Novērotas ar Spinraza ievadīšanu lumbālpunkcijas veidā saistītas nevēlamās blakusparādības. Par vairākumu šo blakusparādību ziņots 72 stundās pēc procedūras. Šo blakusparādību sastopamība un smaguma pakāpe atbilda blakusparādībām, kas paredzamas pēc lumbālpunkcijas. Spinraza klīniskajos pētījumos smagas lumbālpunkcijas komplikācijas, piemēram, smagas infekcijas, nav novērotas.

Dažas parasti ar lumbālpunkciju saistītas blakusparādības (piemēram, galvassāpes un sāpes mugurā) nevarēja novērtēt zīdaiņiem, kuriem ievadīja Spinraza, šai vecumgrupai raksturīgās ierobežotās komunikācijas dēļ.

Imunogenitāte

Imunogēno atbildes reakciju uz nuzinersēnu noteica 148 pacientiem, sākumā un pēc sākuma paņemtos plazmas paraugos nosakot antivielas pret zālēm (APZ). Kopumā APZ sastopamība bija neliela: 7 pacientiem (5%) izstrādājās ārstēšanas izraisītas APZ, no tiem 2 gadījumos tās bija īslaicīgas, 2 gadījumos tās uzskatīja par pastāvīgām, bet 3 gadījumos tās bija neapstiprinātas. Nebija acīmredzamas APZ izstrādāšanās ietekmes uz klīnisko atbildes reakciju, blakusparādībām vai nuzinersēna farmakokinētisko profilu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, kas saistīti ar nevēlamām blakusparādībām.

Pārdozēšanas gadījumā jānodrošina atbalstoša medicīniskā aprūpe, ietverot konsultēšanos ar veselības aprūpes speciālistu un pacienta klīniskā stāvokļa uzmanīgu novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: {grupa}, ATĶ kods: **vēl nav piešķirts**.

Darbības mehānisms

Nuzinersēns ir antisenses oligonukleotīds (*antisense oligonucleotide*, ASO), kas palielina eksona 7 iekļaušanas īpatsvaru izdzīvošanas motoneirona 2 (*survival motor neuron 2*, SMN2) matricēs ribonukleīnskābes (mRNS) transkriptos, saistoties pie intronu splaisīga apslāpēšanas vietas (*intronic splice silencing*, ISSN1), kas atrodas SMN2 pre-matricēs ribonukleīnskābes (pre-mRNS) intronā 7. Saistoties ASO izspiež splaisīga faktorus, kas parasti nomāc splaisingu. Izspiežot šos faktorus, eksons 7 saglabājas SMN2 mRNS, tāpēc, kad tiek producēta SMN2 mRNS, iespējama tās translācija par funkcionālu pilna garuma SMN proteīnu.

SMA ir progresējoša neiromuskulāra slimība, ko izraisa mutācijas hromosomā 5q SMN1 gēnā. Otrs gēns SMN2, kas atrodas tuvu SMN1, atbild par neliela SMN proteīnu daudzuma producēšanu. SMA ir

slimības klīniskais spektrs, un slimības smaguma pakāpe ir saistīta ar mazāku skaitu SMN2 gēna kopiju un simptomu parādīšanos agrākā vecumā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Simptomātiski pacienti

Slimības sākums zīdaiņa vecumā

Pētījums CS3B (ENDEAR) bija randomizēts, dubultmaskēts, ar imitācijas procedūru kontrolēts 3. fāzes pētījums par 121 simptomātisku zīdaiņu, kurš bija ≤ 7 mēnešus vecs un kuram diagnosticēta SMA (simptomi parādījušies pirms 6 mēnešu vecuma). Pētījumā CS3B bija plānots novērtēt Spinraza ietekmi uz motorisko funkciju un dzīvildzi. Pacientus randomizēja attiecībā 2:1 Spinraza grupā (atbilstoši apstiprinātajai dozēšanas shēmai) vai imitācijas kontroles grupā, ārstēšanas ilgums bija no 6 līdz 442 dienām.

SMA klīnisko pazīmju un simptomu parādīšanās vecuma mediāna bija 6,5 nedēļas un 8 nedēļas attiecīgi ar Spinraza ārstētajiem un imitācijas kontroles pacientiem, 99% pacientu bija SMN2 gēna 2 kopijas, tāpēc ļoti iespējams, ka viņiem attīstīsies I tipa SMA. Pirmās devas ievadīšanas vecuma mediāna pacientiem bija 164,5 dienas ārstēto pacientu grupā un 205 dienas imitācijas kontroles grupā. Sākotnējais slimības raksturojums ar Spinraza ārstētajiem pacientiem un imitācijas kontroles pacientiem galvenokārt bija līdzīgs, izņemot to, ka ar Spinraza ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar imitācijas kontroles pacientiem, sākumā bija procentuāli vairāk paradoksālās elpošanas (89% vs. 66%), pneimonijas vai elpošanas sistēmas simptomu (35% vs. 22%), rīšanas vai ēšanas grūtību (51% vs. 29%) un nepieciešams elpošanas atbalsts (26% vs. 15%).

Saskaņā ar gala analīzes datiem statistiski ticami procentuāli lielāka pacientu daļa sasniedza atbilstību motorisko funkciju starpmērķa atbildes reakciju sasnieguša pacienta definīcijai Spinraza grupā (51%), salīdzinot ar imitācijas kontroles grupu (0%) ($p < 0,0001$). Kā primāro mērķa kritēriju novērtēja laiku līdz nāvei vai pastāvīgai ventilēšanai (≥ 16 stundas ventilēšanas dienā nepārtraukti > 21 dienu, kad nav akūta atgriezeniska notikuma vai traheostomijas). Statistiski ticamu ietekmi uz dzīvildzi bez notikumiem, kopējo dzīvildzi, tādu pacientu procentuālo daļu, kas sasniedza atbilstību motorisko funkciju starpmērķa atbildes reakciju sasnieguša pacienta definīcijai, un tādu pacientu procentuālo daļu, kam Filadelfijas Bērnu slimnīcas zīdaiņu testa par neiromuskulārajām slimībām (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP INTEND*) sākotnējais rādītājs uzlabojās par vismaz 4 punktiem, novēroja pacientiem Spinraza grupā, salīdzinot ar imitācijas kontroles grupu (2. tabula).

Saskaņā ar efektivitātes datu kopu 18 pacientiem (25%) Spinraza grupā un 12 pacientiem (32%) imitācijas kontroles grupā bija nepieciešama pastāvīga ventilēšana. No šiem pacientiem 6 (33%) Spinraza grupā un 0 (0%) imitācijas kontroles grupā atbilda protokolā definētajiem kritērijiem par motorisko funkciju starpmērķa atbildes reakciju sasniegušu pacientu.

2. tabula. Primārie un sekundārie mērķa kritēriji gala analīzē – pētījums CS3B

Efektivitātes rādītājs	Ar Spinraza ārstētie pacienti	Imitācijas kontroles pacienti
Dzīvildze		
Dzīvildze bez notikumiem²		
Mirušo vai pastāvīgi ventilēto pacientu skaits	31 (39%)	28 (68%)
Riska attiecība (95% TI)	0,53 (0,32–0,89)	
p vērtība	p = 0,0046	
Kopējā dzīvildze²		
Mirušo pacientu skaits	13 (16%)	16 (39%)
Riska attiecība (95% TI)	0,37 (0,18–0,77)	
p vērtība	p = 0,0041	

Efektivitātes rādītājs	Ar Spinraza ārstētie pacienti	Imitācijas kontroles pacienti
Motoriskās funkcijas		
Motorisko funkciju starpmērķi³ Procentuālā daļa, kas sasniedza atbilstību iepriekš definētiem motorisko funkciju starpmērķa atbildes reakciju sasnieguša pacienta kritērijiem (<i>HINE</i> 2. sadaļa) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p < 0,0001	0 (0%)
Procentuālā daļa 183. dienā	41%	5%
Procentuālā daļa 302. dienā	45%	0%
Procentuālā daļa 394. dienā	54%	0%
Procentuālā daļa, kam uzlabojās motorisko funkciju starpmērķa kopējais punktu skaits	49 (67%)	5 (14%)
Procentuālā daļa, kam pasliktinājās motorisko funkciju starpmērķa kopējais punktu skaits	1 (1%)	8 (22%)
<i>CHOP INTEND</i>³ Procentuālā daļa, kam rādītājs uzlabojās par 4 punktiem	52 (71%) p < 0,0001	1 (3%)
Procentuālā daļa, kam rādītājs pasliktinājās par 4 punktiem	2 (3%)	17 (46%)
Procentuālā daļa, kam novēroja jebkādu uzlabojumu	53 (73%)	1 (3%)
Procentuālā daļa, kam novēroja jebkādu pasliktinājumu	5 (7%)	18 (49%)

¹ Pētījumu CS3B pārtrauca, kad starpposma analizē primārā mērķa kritērija statistiskā analīze bija pozitīva (statistiski ticami procentuāli lielāka pacientu daļa sasniedza atbilstību motorisko funkciju starpmērķa atbildes reakciju sasnieguša pacienta definīcijai Spinraza grupā (41%), salīdzinot ar imitācijas kontroles grupu (0%), p < 0,0001).

² Gala analizē dzīvildzi bez notikumiem un kopējo dzīvildzi novērtēja pēc ārstēšanai paredzēto pacientu (*Intent to Treat, ITT*) grupas datiem (*ITT* Spinraza n = 80; imitācijas kontrole n = 41).

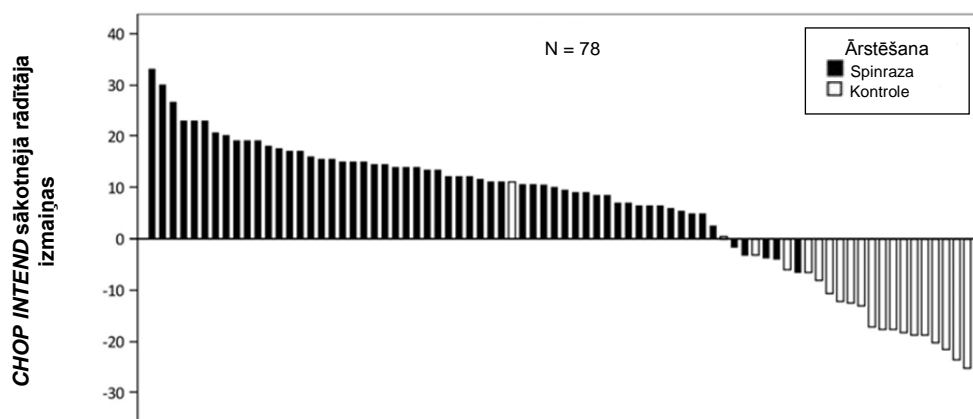
³ Gala analizē *CHOP INTEND* un motorisko funkciju starpmērķi analizēja pēc efektivitātes datu kopas (Spinraza n = 73; imitācijas kontrole n = 37).

⁴ Novērtēts vēlākajā no pētījuma centra apmeklējuma reizēm 183. dienā, 302. dienā un 394. dienā.

⁵ Saskaņā ar Hemersmita zīdaiņu neiroloģiskās izmeklēšanas (*Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE*) 2. sadaļu: ≥ 2 punktu palielinājums [vai maksimālais punktu skaits] spējā spārdīties VAI ≥ 1 punkta palielinājums motorisko funkciju starpmērķos: galvas kustību kontrolēšana, velšanās, sēdēšana, rāpošana, stāvēšana vai staigāšana UN motorisko funkciju starpmērķu kategorijas, kurās ir uzlabojums, ir vairāk par tām, kurās ir pasliktinājums, – šai primārajai analīzei definēts kā atbildes reakciju sasniedzis patients.

CHOP INTEND uzlabojuma apjoms atainots 1. attēlā (sākotnējā rādītāja izmaiņas katram pacientam).

1. attēls. *CHOP INTEND* sākotnējā rādītāja izmaiņas vēlākajā no pētījuma centra apmeklējuma reizēm 183. dienā, 302. dienā un 394. dienā – pētījums ENDEAR /CS3B (efektivitātes datu kopa, EK)



1. piebilde. Īsākās joslas pie 0 līnijas rāda 0 vērtību.
2. piebilde. No efektivitātes datu kopas 110 pacientiem 29 pacienti nomira (13 (18%) Spinraza grupā un 16 (43%) kontroles grupā), bet 3 pacienti tika izslēgti no pētījuma cita iemesla, ne nāves, dēļ (2 (3%) Spinraza grupā un 1 (3%) kontroles grupā), tāpēc dati par viņiem netika iekļauti šajā EK analizē.

Šo rezultātu pamatā ir atklāts 2. fāzes pētījums simptomātiskiem pacientiem, kuriem diagnosticēta SMA (CS3A). Klīnisko pazīmju un simptomu parādīšanās vecuma mediāna bija 56 dienas, pacientiem bija 2 SMN2 gēna kopijas ($n = 17$) vai 3 SMN2 gēna kopijas ($n = 2$) (SMN2 gēna kopiju skaits nav zināms 1 pacientam). Uzskatīja, ka pacientiem šajā pētījumā, ļoti iespējams, attīstīsies I tipa SMA. Vecuma mediāna pirmās devas ievadīšanas brīdī bija 162 dienas.

Plānotās starpposma analīzes laikā pētījuma pacientu pētījumā pavadītā laika mediāna bija 670 dienas. Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu procentuālā daļa, kuriem vērojams uzlabojums vienā vai vairākās motorisko funkciju starpmērķu kategorijās (saskaņā ar *HINE* 2. sadaļu: ≥ 2 punktu palielinājums [vai maksimālais punktu skaits] spēja spārdīties vai patvaļīgi satvert $VAI \geq 1$ punkta palielinājums motorisko funkciju starpmērķos: galvas kustību kontrolēšana, velšanās, sēdēšana, rāpošana, stāvēšana vai staigāšana). Šajā laikā 13 pacienti no 20 pacientiem (65%) atbilda primārajam mērķa kritērijam ar vidējā motorisko funkciju starpmērķa ilgstošu uzlabošanos laika gaitā. Vidējā *CHOP INTEND* rādītāja ilgstošu uzlabošanos novēroja no sākuma līdz 694. dienai (vidējā izmaiņa 16,90). Kopumā pirms datu vākšanas beigām 11 pacienti no 20 pacientiem (55%) atbilda mērķa kritērijam – *CHOP INTEND* kopējā punktu skaita palielināšanās par ≥ 4 punktiem kopš viņu pēdējās pētījuma centra apmeklējuma reizes.

Slimības sākums vēlāk

Pētījums CS4 (CHERISH) ir randomizēts, dubultmaskēts, ar imitācijas procedūru kontrolēts 3. fāzes pētījums par 126 simptomātiskiem pacientiem, kuriem SMA sākusies vēlāk (simptomi parādījušies pēc 6 mēnešu vecuma). Pacientus randomizēja attiecībā 2:1 Spinraza grupā (kam ievadīja 3 piesātinošās devas un ik pēc 6 mēnešiem uzturošās devas) vai imitācijas kontroles grupā, ārstēšanas ilgums bija no 170 līdz 470 dienām. Vecuma mediāna atlases brīdī bija 3 gadi, bet SMA klīnisko pazīmju un simptomu parādīšanās vecuma mediāna bija 11 mēneši. Lielākajai daļai pacientu (88%) ir 3 SMN2 gēna kopijas (8% ir 2 kopijas, 2% ir 4 kopijas, bet 2% kopiju skaits nav zināms). Uzskatīja, ka pacientiem šajā pētījumā, ļoti iespējams, attīstīsies II vai III tipa SMA. Sākotnējais slimības raksturojums parasti bija līdzīgs, izņemot neatbilstību tādu pacientu procentuālajā attiecībā, kuri jebkad sasnieguši spēju stāvēt bez atbalsta (13% pacientu Spinraza grupā un 29% imitācijas kontroles grupā) vai staigāt ar atbalstu (24% pacientu Spinraza grupā un 33% imitācijas kontroles grupā).

Starpposma analīzi veica, kad visiem pacientiem bija pabeigts 6. mēneša novērtējums un vismaz 39 pacientiem bija pabeigts 15. mēneša novērtējums, skatīt 3. tabulu. Starpposma analīzes brīdī novērtētais primārais mērķa kritērijs bija paplašinātās Hemersmita motorisko funkciju skalas (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE*) sākotnējā rādītāja izmaiņas 15. mēnesī. Primāro analīzi veica ITT grupā (Spinraza: $n = 84$; imitācijas kontrole: $n = 42$), pēc sākuma iegūtos *HFMSE* datus par pacientiem, kuri nebija apmeklējuši pētījuma centru 15. mēnesī, attiecina,

izmantojot daudzskārtīgas attiecināšanas metodi. Statistiski nozīmīgu *HFMSE* sākotnējā rādītāja uzlabošanas novēroja ar Spinraza ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar imitācijas kontroles pacientiem. *ITT* grupas to pacientu apakškopas datu analīze, kuriem novērotas vērtības 15. mēnesī, uzrādīja konsekventus, statistiski nozīmīgus rezultātus. Papildu funkcionālo mērījumu, ietverot pārstrādātu augšējo ekstremitāšu moduļa testu un PVO motorisko funkciju mērķu sasniegšanu, aprakstoši rezultāti ir 3. tabulā.

Jo agrāk pēc simptomu parādīšanās sāka ārstēšanu, jo agrāk novēroja motorisko funkciju uzlabošanu, un tā bija ievērojamāka nekā tad, ja ārstēšanu sāka novēloti; taču salīdzinājumā ar imitācijas kontroli ieguvums bija abās grupās.

3. tabula. Primārie un sekundārie mērķa kritēriji starpposma analīzē – pētījums CS4¹

	Ar Spinraza ārstētie pacienti	Imitācijas kontroles pacienti
<i>HFMSE</i> rādītājs <i>HFMSE</i> sākotnējā kopējā punktu skaita izmaiņas pēc 15 mēnešiem ^{1,2} Tādu pacientu procentuālā daļa, kuriem sākotnējais rādītājs uzlabojās par vismaz 3 punktiem ^{1,3}	4,0 (95% TI: 2,9, 5,1) p = 0,0000002 57,3%	-1,9 (95% TI: -3,8, 0,0) 20,5%
<i>RULM</i>⁵ <i>RULM</i> kopējā punktu skaita vidējās izmaiņas no sākuma līdz 15. mēnesim ^{1,2,3}	3,7	0,3
PVO motorisko funkciju mērķi Tādu pacientu procentuālā daļa, kuri pēc 15 mēnešiem sasnieguši jebkuru jaunu motorisko funkciju starpmērķi ^{3,4}	17,1	10,5

¹ Pētījumu CS4 pārtrauca, kad primārā mērķa kritērija statistiskā analīze bija pozitīva.

² Mazāko kvadrātu vidējā vērtība.

³ Nav statistiski pārbaudīts starpposma analīzē.

⁴ PVO mērķu sasniegšanu novērtēja pēc starpposma efektivitātes datu kopas grupas datiem (SEK, Spinraza n = 35; imitācijas kontrole n = 19); ja datu trūka, analīžu pamatā ir attiecināti dati.

⁵ Pārstrādāta augšējo ekstremitāšu moduļa tests (*revised upper limb module, RULM*).

Šo rezultātu pamatā ir 2 atklāti pētījumi (pētījums CS2 un pētījums CS12). Analīzē ietverti dati par 28 pacientiem, kuri savu pirmo devu saņēma pētījumā CS2 un pēc tam tika pārcelti uz pagarinājuma fāzi, pētījumu CS12. Pētījumos tika iekļauti pacienti, kuri, saņemot pirmo devu, bija 2–15 gadus veci. No 28 pacientiem pēdējā pētījuma centra apmeklējuma reizē 3 pacienti bija vismaz 18 gadus veci. No 28 pacientiem 1 pacientam bija 2 SMN2 gēna kopijas, 21 pacientam bija 3 kopijas, bet 6 pacientiem bija 4 kopijas.

Pacientus novērtēja 3 gadus ilgā ārstēšanas posmā. Ilgstošu uzlabošanu pēc 1050 ārstēšanas dienām novēroja pacientiem ar II tipa slimību, *HFSME* sākotnējā rādītāja vidējā uzlabošanās bija par 12,3 (SN 5,46, n = 6), vidējais kopējais punktu skaits bija 35,3 (SN 12,58), stacionāru fāzi nenovēroja. Pacientiem ar III tipa SMA pēc 1050 dienām bija *HFSME* sākotnējā rādītāja vidējā uzlabošanās par 1,6 (SN 3,91, n = 7), vidējais kopējais punktu skaits bija 53,0 (SN 9,22).

Sešu minūšu staigāšanas testu (*six-minute walk test, 6MWT*) veica tikai ambulatoriem pacientiem. Šiem pacientiem pēc 1050 dienām novēroja vidējo uzlabošanu par 96,7 metriem (SN 42,36, n = 6), vidējais *6MWT* attālums bija 278,2 metri (SN 157,58). Divi iepriekš nepatstāvīgi ambulatorie pacienti (III tips) panāca patstāvīgu staigāšanu, un viens neambulatorais pacients (II tips) panāca patstāvīgu staigāšanu.

Presimptomātiski zīdaiņi

Pētījums CS5 (NURTURE) ir atklāts pētījums presimptomātiskiem zīdaiņiem, kuriem ģenētiski diagnosticēta SMA un kurus pētījumā iekļāva 6 nedēļu vai jaunākā vecumā. Uzskatīja, ka pacientiem šajā pētījumā, ļoti iespējams, attīstīsies I vai II tipa SMA. Vecuma mediāna pirmās devas ievadīšanas brīdī bija 19 dienas.

Starpposma analīzes brīdī 18 pacienti no 20 pacientiem bija apmeklējuši pētījuma centru 64. dienā, tādējādi veidojot efektivitātes datu kopu (2 SMN2 gēna kopijas, $n = 13$; 3 SMN2 gēna kopijas, $n = 5$). Laika mediāna pētījumā bija 317,5 dienas. Starpposma analīzes brīdī novērtētais primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz nāvei vai elpošanas atbalstam (definēts kā invazīva vai neinvazīva ventilēšana ≥ 6 stundas dienā nepārtraukti ≥ 7 dienas pēc kārtas VAI traheostomija). Plānotās starpposma analīzes brīdī neviens pacients neatbilda primārajam mērķa kritērijam: nāve vai elpošanas atbalsts.

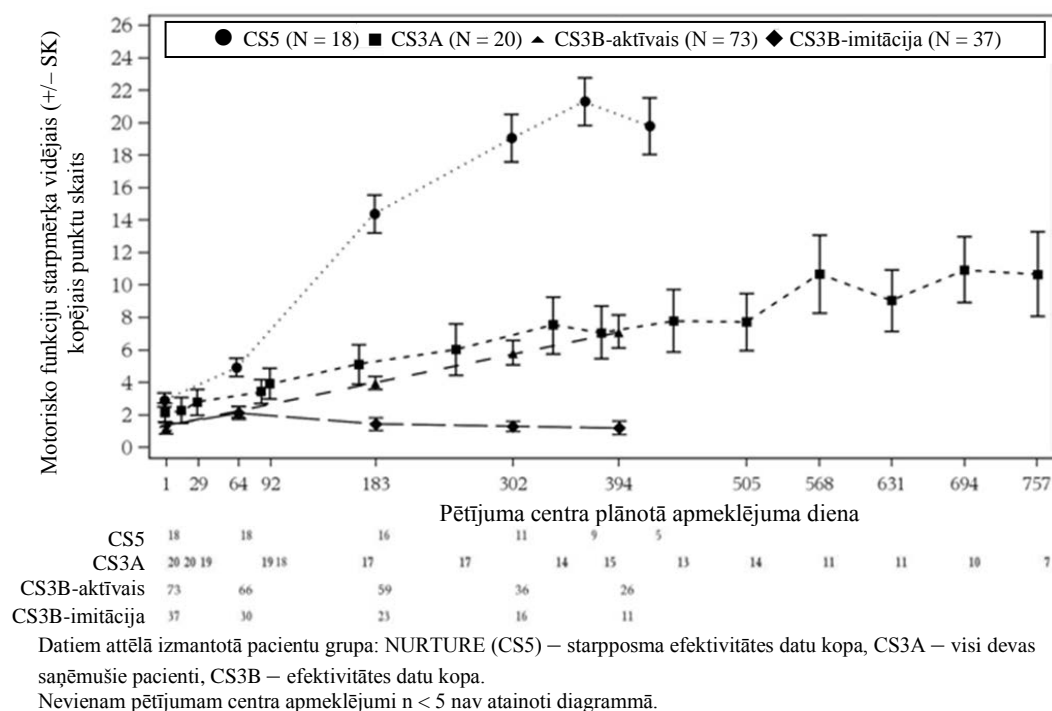
Pacienti sasniedza tādas starpmērķus, kas bija negaidīti I vai II tipa SMA un vairāk atbilda normālai attīstībai. Salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, starpposma analīzes brīdī *HINE* motorisko funkciju starpmērķu uzlabošanās bija 16 pacientiem (89%) efektivitātes datu kopā. Divpadsmit pacienti patstāvīgi sēdēja, 9 pacienti stāvēja ar atbalstu vai bez atbalsta, bet 6 pacienti staigāja ar atbalstu vai bez atbalsta.

Sešpadsmit pacientiem (89%) bija *CHOP INTEND* kopējā punktu skaita uzlabošanās par ≥ 4 punktiem, no tiem 7 pacienti sasniedza *CHOP INTEND* maksimālo kopējo punktu skaitu 64. Vienam pacientam (6%) *CHOP INTEND* kopējais punktu skaits samazinājās par ≥ 4 punktiem.

Starpposma analīzē starp pacientiem, kuri bija apmeklējuši pētījuma centru 365. dienā, novērtēja tādu pacientu procentuālo attiecību, kam attīstījās klīniski izteikta SMA ($n = 9$). Protokolā definētie klīniski izteiktas SMA kritēriji ietvēra vecumam pielāgotu ķermeņa masu zem PVO piektās percentiles, 2 vai vairāk nozīmīgāko ķermeņa masas pieauguma līknes procentiļu samazināšanos, perkutānās gastrostomijas zondes ievietošanu un/vai nespēju sasniegt paredzētos vecumam atbilstošos PVO mērķus (patstāvīga sēdēšana, stāvēšana ar atbalstu un rāpošana uz plaukstām un ceļiem). Pieciem pacientiem (56%) palielinājās ķermeņa masa, un viņi sasniedza PVO mērķus atbilstoši normālai attīstībai. Lai gan 4 pacienti (44%) (katram bija 2 SMN2 gēna kopijas) atbilda protokolā definētajiem kritērijiem, šiem pacientiem palielinājās ķermeņa masa, un viņi sasniedza PVO mērķus, ietverot neatkarīgu sēdēšanu, neatbilstoši I tipa SMA.

Motorisko funkciju starpmērķu sasniegšanas salīdzinājums pacientiem ar simptomātisku zīdaiņa vecumā sākušos SMA un presimptomātisku SMA atainots 2. attēlā.

2. attēls. *HINE* motorisko funkciju starpmērķu izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma dienām pētījumā CS3B (ārstētie un imitācijas kontroles grupa), CS3A un CS5



5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Intratekālas injekcijas veidā ievadīta nuzinersēna vienas devas un daudzu devu farmakokinētiku (FK) noteica pediatriem pacientiem, kuriem diagnosticēta SMA.

Uzsūkšanās

Ja nuzinersēnu intratekāli injicē CSŠ, nuzinersēns ir pilnīgi pieejams izkliedei no CSŠ uz centrālās nervu sistēmas (CNS) mērķa audiem. Nuzinersēna vidējā zemākā koncentrācija CSŠ pēc daudzām piesātinošajām un uzturošajām devām uzkrājas apmēram 1,4–3 reizes lielāka, līdzsvara koncentrāciju sasniedzot apmēram 24 mēnešos. Pēc intratekālas ievadīšanas nuzinersēna zemākā koncentrācija plazmā bija samērā maza, salīdzinot ar zemāko koncentrāciju CSŠ. Plazmas T_{max} vērtību mediāna bija 1,7–6,0 stundas. Plazmas C_{max} un AUC vidējās vērtības novērtētajā devu intervālā palielinājās apmēram proporcionāli devai. Pēc daudzām devām iedarbības uz plazmu mērījumi neuzkrājas (C_{max} un AUC).

Izkliede

Pacientu ($n = 3$) autopsijas dati liecina, ka intratekāli ievadīts nuzinersēns plaši izkļiedās CNS, terapeitiskos līmeņus sasniedzot muguras smadzeņu mērķa audos. Nuzinersēna klātbūtne pierādīta arī neironos un cita veida šūnās muguras smadzenēs un galvas smadzenēs, kā arī perifērajos audos, piemēram, skeleta muskuļos, aknās un nierēs.

Biotransformācija

Nuzinersēns metabolizējas lēni, pārsvarā hidrolīzes ceļā, iesaistoties eksonukleāzei (3' un 5'), tas nav CYP450 enzīmu substrāts, inhibitors vai induktors.

Eliminācija

Novērtētais vidējais terminālais eliminācijas pusperiods CSŠ ir 135–177 dienas. Paredzamais primārais eliminācijas ceļš ir nuzinersēna un tā metabolītu izvadīšana ar urīnu.

Mijiedarbība

Dati no pētījumiem *in vitro* liecina, ka nuzinersēns nav oksidatīvā metabolisma, kur iesaistīts CYP450, induktors vai inhibitors, tāpēc tam nevajadzētu traucēt citu zāļu elimināciju pa šiem metabolisma ceļiem. Nuzinersēns nav cilvēka BCRP, Pgp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 vai BSEP transportvielu substrāts vai inhibitors.

Raksturojums īpašās pacientu grupās

Nieru un aknu darbības traucējumi

Nuzinersēna farmakokinētika pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Aknu vai nieru mazspējas kā līdzmainīgo ietekmi nevarēja pamatīgi novērtēt pacientu grupas FK modelī, ņemot vērā to, cik reti sastopami pacienti, kuriem ir klīniski nozīmīga aknu vai nieru mazspēja. Pacientu grupas FK analīzēs neatklāja acīmredzamu saistību starp aknu un nieru klīniskās ķīmijas marķieriem un atšķirībām dažādiem pacientiem.

Rase

Lielākā daļa pētīto bija baltās rases pacienti. Pacientu grupas FK analīze liecina, ka rases ietekme uz nuzinersēna FK ir maz ticama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kanceroģenēze

Ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu nuzinersēna iespējamu kancerogenitāti, nav veikti.

Mutaģenēze

Nuzinersēns neuzrādīja genotoksicitāti.

Reproduktīvā toksicitāte

Ir veikti reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi, nuzinersēnu ievadot subkutāni pelēm un trušiem. Ietekmi uz tēviņu vai mātišu fertilitāti, embrija un augļa attīstību un prenatālo un postnatālo attīstību nenovēroja.

Toksikoloģija

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos (14 nedēļas un 53 nedēļas) par intratekālu ievadīšanu juvenīliem garastes makakiem nuzinersēna panesība bija laba. Izņēmums bija akūts pārejošs muguras smadzeņu apakšējās daļas refleksu trūkums, kas katrā pētījumā radās, lietojot lielākās devas (3 vai 4 mg devā; atbilst 30 vai 40 mg intratekāļā devā pacientiem). Šādu ietekmi novēroja dažu stundu laikā pēc devas, parasti tā izzuda 48 stundu laikā.

53 nedēļu intratekālas devu ievadīšanas pētījumā garastes makakiem toksisku ietekmi nenovēroja, lietojot devas, kas ne vairāk kā 14 reizes pārsniedza ieteicamo ikgadējo klīnisko uzturošo devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Kālija hlorīds
Kalcija hlorīda dihidrāts
Magnija hlorīda heksahidrāts
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja ledusskapja nav, Spinraza drīkst uzglabāt oriģinālajā kastītē pasargātu no gaismas, 30°C vai zemākā temperatūrā ne ilgāk par 14 dienām.

Ja nepieciešams, pirms ievadīšanas neatvērtus Spinraza flakonus var izņemt no ledusskapja un ielikt atpakaļ. Pēc izņemšanas no oriģinālās kastītes kopējais laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 30 stundas temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml I klases stikla flakonā ar brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija aizsargvāciņu ar plastmasas vāciņu.

Iepakojumā ir viens flakons kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas

1. Pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai Spinraza flakonā nav daļiņu. Ja daļiņas ir un/vai šķidrums flakonā nav dzidrs un bezkrāsains, flakonu nedrīkst izmantot.
2. Spinraza šķiduma sagatavošanā intratekālai ievadīšanai jāizmanto aseptiska metode.
3. Pirms ievadīšanas flakons jāizņem no ledusskapja, tam jāsasilst līdz istabas temperatūrai (25°C), neizmantojot ārējus siltuma avotus.
4. Ja flakonu neatver un šķidumu neizmanto, tas jāieliek atpakaļ ledusskapī (skatīt 6.4. apakšpunktu).
5. Tieši pirms ievadīšanas noņemiet plastmasas vāciņu un šļirces adatu ievadiet flakonā caur aizsargvāciņa centru, lai atvilktu nepieciešamo daudzumu. Spinraza nedrīkst atšķaidīt. Ārējo filtru izmantošana nav nepieciešama.
6. Ja pēc ievilkšanas šļircē šķidumu neizlieto 6 stundās, tas jāiznīcina.
7. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1188/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai novērtētu nuzinersēna ilgtermiņa efektivitāti un drošumu simptomātiskiem pacientiem ar spinālo muskuļu atrofiju, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nemaskēts 3. fāzes pētījuma pagarinājums (SHINE, CS11) un jāiesniedz tā rezultāti.	Pētījuma rezultātu iesniegšana: 2023. gada augusts

<p>Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai novērtētu nuzinersēna ilgtermiņa efektivitāti un drošumu presimptomātiskiem pacientiem ar spinālo muskuļu atrofiju, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nemaskēts 2. fāzes pētījums (NURTURE (SM201)) un jāiesniedz tā rezultāti.</p>	<p>Pētījuma rezultātu iesniegšana: 2023. gada aprīlis</p>
---	---

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spinraza 12 mg šķīdums injekcijām
nusinersenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 5 ml flakons satur nuzinersēna nātrija sāli, kas atbilst 12 mg nuzinersēna (2,4 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, kālija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, magnija hlorīda heksahidrāts, nātrija hidroksīds, sālsskābe, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intratekāli lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1188/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA
--

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Spinraza 12 mg šķīdums injekcijām
nusinersenum
Intratekālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Spinraza 12 mg šķīdums injekcijām

nusinersenum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jūs vai Jūsu bērns saņem zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Spinraza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums vai Jūsu bērnam ievada Spinraza
3. Kā Spinraza ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Spinraza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Spinraza un kādam nolūkam to lieto

Spinraza satur aktīvo vielu *nuzinersēnu*, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par *antisenses oligonukleotīdiem*. Spinraza lieto ģenētiskas slimības, ko sauc par *spinālo muskuļu atrofiju* (SMA), ārstēšanai.

Spinālo muskuļu atrofiju izraisa olbaltuma, ko sauc par *izdzīvošanas motoneironu* (*survival motor neuron, SMN*), deficīts organismā. Rezultātā tiek zaudētas nervu šūnas mugurkaulā, kas rada muskuļu vājumu plecos, gūžās, ciskās un muguras augšdaļā. Var pavājināties arī elpošanā un rīšanā izmantotie muskuļi.

Spinraza palīdz organismam saražot vairāk SMN olbaltuma, kura cilvēkiem ar SMA nepietiek. Tādējādi mazinās nervu šūnu zudums un var kļūt stiprāki muskuļi.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums vai Jūsu bērnam ievada Spinraza

Spinraza nedrīkst ievadīt šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir **alerģija pret nuzinersēnu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Neskaidrību gadījumā, pirms Jums vai Jūsu bērnam ievada Spinraza, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ir blakusparādību risks, kas rodas pēc Spinraza ievadīšanas lumbālpunkcijas veidā (skatīt 3. punktu). Tās var būt galvassāpes, vemšana un sāpes mugurā. Arī zāļu ievadīšana ar šo metodi var būt apgrūtināta ļoti jauniem pacientiem un pacientiem ar skoliozi (savērpies un izliekts mugurkauls).

Pierādīts, ka citas zāles, kas pieder tai pašai zāļu grupai, kam pieder Spinraza, ietekmē asins šūnas, kas piedalās recēšanas procesā. Pirms Jums vai Jūsu bērnam ievada Spinraza, ārsts var lemt par asins analīžu veikšanu, lai pārbaudītu, vai Jūsu vai Jūsu bērna asinis spēj pienācīgi recēt. Tas, iespējams, nebūs nepieciešams ik reizi, kad Jums vai Jūsu bērnam ievadīs Spinraza.

Pierādīts, ka citas zāles, kas pieder tai pašai zāļu grupai, kam pieder Spinraza, ietekmē nieres. Pirms Jums vai Jūsu bērnam ievada Spinraza, ārsts var lemt par urīna analīžu veikšanu, lai pārbaudītu, vai Jūsu vai Jūsu bērna nieres darbojas normāli. Tas, iespējams, nebūs nepieciešams ik reizi, kad Jums vai Jūsu bērnam ievadīs Spinraza.

Pirms Jums vai Jūsu bērnam ievada Spinraza, konsultējieties ar ārstu.

Citas zāles un Spinraza

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā esat lietojis vai Jūsu bērns ir lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ieteicams atturēties no Spinraza lietošanas grūtniecības laikā un barošanas ar krūti periodā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Spinraza neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Spinraza satur nelielu daudzumu nātrija

Katra Spinraza deva satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija. Būtībā tās ir nātriju nesaturošas, un tās var izmantot cilvēki, kas ievēro ierobežota daudzuma nātrija diētu.

3. Kā Spinraza ievada

Spinraza parastā deva ir 12 mg.

Spinraza ievada:

- ārstēšanas pirmajā dienā, 0. dienā;
- pēc tam ap 14. dienu, 28. dienu un 63. dienu;
- pēc tam ik pēc 4 mēnešiem.

Spinraza ievada injekcijas veidā mugurā jostasvietā. Šo injekciju, ko sauc par lumbālpunkciju, izdara, ievadot adatu telpā ap muguras smadzenēm. To darīs ārsts, kuram ir pieredze lumbālpunkcijas veikšanā. Iespējams, Jums vai Jūsu bērnam arī iedos zāles, kas procedūras laikā palīdzēs atslābināties vai gulēt.

Cik ilgi lietot Spinraza

Ārsts izstāstīs, cik ilgi Jums vai Jūsu bērnam jāievada Spinraza. Nepārtrauciet ārstēšanos ar Spinraza bez ārsta norādījuma.

Ja Jūs vai Jūsu bērns izlaidīs injekciju

Ja Jūs esat izlaidis vai Jūsu bērns ir izlaidis Spinraza devu, sazinieties ar ārstu, lai Spinraza varētu ievadīt iespējami drīz.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Spinraza ievada, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lumbālpunkcijas izraisītas blakusparādības

Spinraza ievadišanas laikā vai drīz pēc tam iespējamās blakusparādības, kas saistītas ar lumbālpunkciju. Par vairākumu šo blakusparādību ziņo 72 stundās pēc procedūras.

Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Sāpes mugurā
- Galvassāpes.

Biežas blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- Vemšana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Spinraza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ja ledusskapja nav, Spinraza drīkst uzglabāt oriģinālajā kastītē pasargātu no gaismas, 30°C vai zemākā temperatūrā ne ilgāk par 14 dienām.

Ja nepieciešams, neatvērtus Spinraza flakonus var izņemt no ledusskapja un ielikt atpakaļ. Pēc izņemšanas no oriģinālās kastītes kopējais laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 30 stundas temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Spinraza satur

- Aktīvā viela ir nuzinersēns.
- Katrs 5 ml flakons satur nuzinersēna nātrija sāli, kas atbilst 12 mg nuzinersēna.
- Katrs ml šķīduma satur 2,4 mg nuzinersēna.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, kālija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, magnija hlorīda heksahidrāts, nātrija hidroksīds, sālsskābe, ūdens injekcijām.

Spinraza ārējais izskats un iepakojums

Spinraza ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums injekcijām.

Katrā Spinraza kastītē ir viens flakons.

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

1. Pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai Spinraza flakonā nav daļiņu. Ja daļiņas ir un/vai šķidrums flakonā nav dzidrs un bezkrāsains, flakonu nedrīkst izmantot.
2. Spinraza šķiduma sagatavošanā intratekālai ievadīšanai jāizmanto aseptiska metode.
3. Pirms ievadīšanas flakons jāizņem no ledusskapja, tam jāsasilst līdz istabas temperatūrai (25°C), neizmantojot ārējus siltuma avotus.
4. Ja flakonu neatver un šķidumu neizmanto, tas jāieliek atpakaļ ledusskapī.
5. Tieši pirms ievadīšanas noņemiet plastmasas vāciņu un šļirces adatu ievadiet flakonā caur aizsargvāciņa centru, lai atvilktu nepieciešamo daudzumu. Spinraza nedrīkst atšķaidīt. Ārējo filtru izmantošana nav nepieciešama.
6. Spinraza ievada intratekālas bolus injekcijas veidā 1–3 minūtēs, izmantojot spinālās anestēzijas adatu.
7. Injicējamās zāles nedrīkst ievadīt ādas apgabalos, kur ir infekcijas vai iekaisuma pazīmes.

8. Pirms Spinraza ievadīšanas ieteicams izvadīt tādu daudzumu CSŠ, kas atbilst injicējamajam Spinraza daudzumam.
9. Ja pēc ievilkšanas šļircē šķīdumu neizlieto 6 stundās, tas jāiznīcina.
10. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.