

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spinraza 12 mg инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор

Бистър и безцветен разтвор с рН приблизително 7,2.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

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

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

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

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

#### Дозировка

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

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

#### *Продължителност на лечението*

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

#### *Пропуснати или забавени дози*

Ако натоварващата или поддържащата доза бъде забавена или пропусната, Spinraza трябва да се приложи в съответствие със схемата в Таблица 1 по-долу.

**Таблица 1: Препоръки за забавена или пропусната доза**

<b>Забавена или пропусната доза</b>	<b>Времени график на приложение</b>
<b>Натоварваща доза</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Приложете забавената или пропусната натоварваща доза възможно най-скоро, като оставите най-малко 14 дни между дозите; продължете със следващите дози съобразно предписаните интервали след последната доза.</li> </ul> <p>Например, ако третата натоварваща доза е приложена с 30 дни закъснение в Ден 58 (вместо по първоначалната схема в Ден 28), тогава четвъртата натоварваща доза трябва да се приложи 35 дни по-късно в Ден 93 (вместо по първоначалната схема в Ден 63) с поддържаща доза 4 месеца след това.</p>	
<b>Поддържаща доза</b>	
> 4 до < 8 месеца след последната доза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Приложете забавената поддържаща доза възможно най-скоро; след това</li> <li>Следващата поддържаща доза според първоначалната дата по график, при условие че тези две дози се прилагат най-малко 14 дни една след друга*;</li> </ul>
≥ 8 до < 16 месеца след последната доза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Приложете пропуснатата доза възможно най-скоро, а след това следващата доза 14 дни по-късно*;</li> </ul>
≥ 16 до < 40 месеца след последната доза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Приложете пропуснатата доза възможно най-скоро, а след това следващата доза 14 дни по-късно, последвана от трета доза след 14 дни*;</li> </ul>
≥ 40 месеца след последната доза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Приложете цялата схема с натоварващи дози на предписаните интервали (Дни 0, 14, 28 и 63)*;</li> </ul>

\*Вследствие на горните препоръки поддържаща доза трябва да се приложи 4 месеца след последната доза и да се повтаря на всеки 4 месеца.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Чернодробно увреждане*

Нусинерсен не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане. Нусинерсен не се метаболизира посредством ензимната система цитохром Р450 в черния дроб, поради което няма вероятност да се наложи корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.5 и 5.2).

### Начин на приложение

Spinraza е за интратекално приложение посредством лумбална пункция.

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

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

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

Може да се обмисли ехография (или други техники за образна диагностика) за насочване на интратекалното приложение на Spinraza, особено при по-млади пациенти и при пациенти със сколиоза: вижте указанията за употреба в точка 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

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

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Процедурата лумбална пункция

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

##### Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Наблюдават се нарушения на съсирването и тромбоцитопения, включително остра тежка тромбоцитопения, след приложение на други подкожно или интравенозно прилагани антисенс олигонуклеотиди. Ако е клинично показано, преди приложението на Spinraza се препоръчва лабораторно изследване на тромбоцитите и кръвосъсирването.

##### Бъбречна токсичност

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

##### Хидроцефалия

Има съобщения за комуникираща хидроцефалия, несвързана с менингит или кръвоизлив, при пациенти, лекувани с нусинерсен в посмаркетингови условия. На някои пациенти е имплантиран вентрикуло-перитонеален шънт. При пациентите с намалено съзнание следва да се помисли за оценка за хидроцефалия. Засега ползите и рисковете от лечението с нусинерсен при пациенти с вентрикуло-перитонеален байпас са неизвестни и внимателно трябва да се обмисли поддържане на лечението.

##### Помощни вещества

###### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

###### *Калий*

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на 5 ml флакон, т.е. практически не съдържа калий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

##### Кърмене

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

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

##### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с с приложението на Spinraza, са главоболие, повръщане и болка в гърба.

Безопасността на Spinraza е оценена в клинични изпитвания и се базира върху две Фаза 3 клинични проучвания при кърмачета (CS3B) и деца (CS4) със СМА заедно с едно Фаза 2 проучване при кърмачета и деца със СМА (CS7) и открити проучвания, включващи предсимптоматични кърмачета (CS5), генетично диагностицирани със СМА, и кърмачета и деца със СМА. Проучване CS11 включва пациенти с начало в кърмаческа възраст и по-късно, включително такива, които са завършили проучвания CS3B, CS4 и CS12. От всичките 352 пациенти, които получават Spinraza в продължение на максимум 5 години, 271 пациенти получават лечението за най-малко 1 година.

## Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на безопасността на Spinraza се базира на данни от пациенти от клинични изпитвания и от постмаркетингово наблюдение. НЛР, свързани с приложението на Spinraza, са обобщени в Таблица 2.

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

Много чести ( $\geq 1/10$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

**Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с приложението на Spinraza**

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана лекарствена реакция	Категория по честота
Инфекции и инфестации	Менингит	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност**	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие* Асептичен менингит	Много чести С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане*	Много чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба*	Много чести

\*Нежелани реакции, за които се смята, че са свързани с процедурата лумбална пункция. Тези реакции могат да се смятат за прояви на синдрома на пост-лумбална пункция. Тези нежелани реакции са съобщени при CS4 (по-късна проява на СМА) с честота поне 5% по-висока при пациенти, лекувани със Spinraza (n=84), в сравнение с групата на плацебо.

\*\*напр. ангиоедем, уртикария и обрив.

Събития на комуницираща хидроцефалия са наблюдавани в постмаркетинговия опит (вж. точка 4.4).

## Описание на подбрани нежелани реакции

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

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

## Имуногенност

Имуногенният отговор на нусинерсен е определен при 346 пациенти чрез плазмени проби на и след изходното ниво, оценени за антилекарствени антитела (*anti-drug antibodies* – ADA). Общо взето, честотата на ADA е ниска, като 15 (4%) пациенти са класифицирани общо като ADA-положителни, от които 4 са имали преходен отговор, 5 са имали персистиращ отговор, а 6 пациенти са имали отговори, които не могат да се класифицират като преходни или персистиращи към момента на заключване на данните. Въздействието на имуногенността върху безопасността не е формално анализирано, тъй като броят пациенти с ADA е бил малък. Въпреки това отделните данни за безопасност за възникналите в хода на лечението ADA-положителни случаи са прегледани и не са установени нежелани събития (НС), които да представляват интерес.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

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

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Ф Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на заболявания на мускулно-скелетната система, АТС код: M09AX07

#### Механизъм на действие

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

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Симптоматични пациенти

##### Проява при кърмачета

Проучването CS3B (ENDEAR) е Фаза 3, рандомизирано, двойносляпо проучване с плацебо-контроли, проведено при 121 симптоматични кърмачета ≤ 7-месечна възраст, диагностицирани

със СМА (проява на симптомите преди 6-месечна възраст). CS3B е предназначено да оцени въздействието на Spinraza върху двигателната функция и преживяемостта. Пациентите са рандомизирани 2:1 или на Spinraza (според одобрената дозова схема), или на плацебо-контроли, с продължителност на лечението от 6 до 442 дни.

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

При окончателния анализ статистически значимо по-голям процент пациенти отговарят на дефиницията за постигнали основните етапи в двигателното развитие (*motor milestone responder*) в групата на Spinraza (51%) в сравнение с групата с плацебо-контроли (0%) ( $p < 0,0001$ ). Времето до смърт или постоянна вентилация ( $\geq 16$  часа вентилация/ден непрекъснато за  $> 21$  дни в отсъствие на остро обратимо събитие или трахеостомия) е оценено като първична крайна точка. Статистически значими ефекти върху преживяемостта без събития, общата преживяемост, дела пациенти, отговарящи на дефиницията за постигнали основните етапи в двигателното развитие, и процента пациенти с най-малко 4 пункта подобрение от изходното ниво по скората от Теста за невромускулно заболяване при кърмачета на Детската болница във Филаделфия (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease – CHOP INTEND*) се наблюдават при пациентите в групата на Spinraza в сравнение с групата с плацебо-контроли (Таблица 3).

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

**Таблица 3: Първични и вторични крайни точки при окончателния анализ – Проучване CS3B**

Параметър за ефикасност	Пациенти, лекувани със Spinraza	Пациенти с плацебо-контроли
<b>Преживяемост</b>		
<b>Преживяемост без събития<sup>2</sup></b>		
Брой пациенти, които са починали или получават постоянна вентилация	31 (39%)	28 (68%)
Коефициент на риска (95% CI) p-стойност <sup>6</sup>	0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	
<b>Обща преживяемост<sup>2</sup></b>		
Брой починали пациенти	13 (16%)	16 (39%)
Коефициент на риска (95% CI) p-стойност <sup>6</sup>	0,37 (0,18 – 0,77) p=0,0041	



Параметър за ефикасност	Пациенти, лекувани със Spinraza	Пациенти с плацебо-контроли
<b>Моторна функция</b>		
<b>Етапи в двигателното развитие<sup>3</sup></b> Дял пациенти, отговарящи на предварително дефинираните критерии за постигнали основните етапи в двигателното развитие (HINE раздел 2) <sup>4,5</sup>	37 (51%) <sup>1</sup> p<0,0001	0 (0%)
Дял пациенти на Ден 183	41%	5%
Дял пациенти на Ден 302	45%	0%
Дял пациенти на Ден 394	54%	0%
Дял пациенти с подобрение в общия скор за основни етапи в двигателното развитие	49 (67%)	5 (14%)
Дял пациенти с влошаване в общия скор за основни етапи в двигателното развитие	1 (1%)	8 (22%)
<b>CHOP INTEND<sup>3</sup></b> Дял пациенти, получили подобрение от 4 пункта	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Дял пациенти, получили влошаване от 4 пункта	2 (3%)	17 (46%)
Дял пациенти с каквото и да е подобрение	53 (73%)	1 (3%)
Дял пациенти с каквото и да е влошаване	5 (7%)	18 (49%)

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

<sup>2</sup>При окончателния анализ преживяемостта без събития и общата преживяемост са оценени с използване на популацията с намерение за лечение (*Intent to Treat population*) (ITT Spinraza n=80; плацебо-контроли n=41).

<sup>3</sup>При окончателния анализ са проведени анализи CHOP INTEND и на основните етапи в двигателното развитие, като е използвана подгрупата за ефикасност (Spinraza n=73; плацебо-контроли n=37).

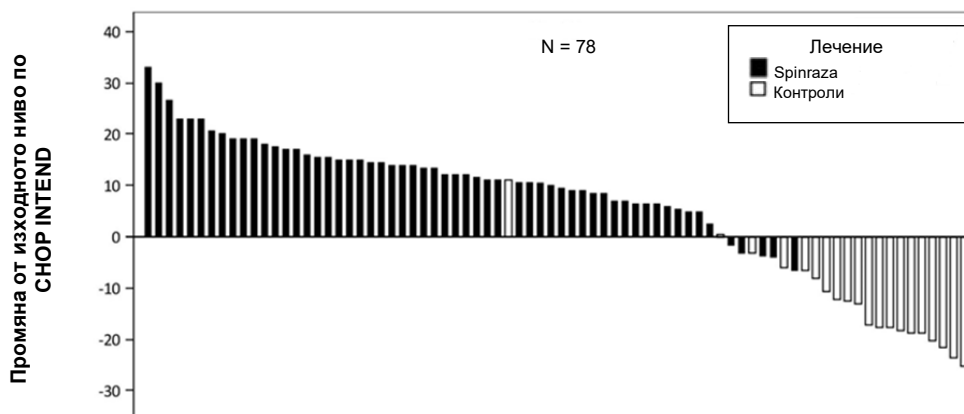
<sup>4</sup>Оценен при по-късната от визитите по проучването на Ден 183, Ден 302 и Ден 394.

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

<sup>6</sup>На основата на log-rank тест, стратифициран според продължителността на заболяването.

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

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



Бележка 1: Най-късите стълбчета на линия 0 показват стойност 0.  
 Бележка 2: От всичките 110 пациенти в подгрупата за ефикасност, 29 са починали (13 (18%) на Spinraza и 16 (43%) контроли) и 3 се оттеглят по причина, различна от смърт (2 (3%) на Spinraza и 1 (3%) от контролите) и следователно не са включени в този анализ на ES.

За да се осигури дългосрочно проследяване на тези пациенти, в края на проучване CS3B 89 пациенти (Spinraza: n=65; плацебо-контроли: n=24) са включени в проучване CS11 (SHINE). Проучване CS11 е открито разширено проучване при пациенти със СМА, които са участвали преди това в другите клинични проучвания със Spinraza. В проучване CS11 всички пациенти са приемали Spinraza, а продължителността на лечението е варираща от 65 до 592 дни (средно 289 дни) към момента на междинния анализ. Наблюдавани са подобрения в двигателната функция сред пациентите, които продължават Spinraza от проучване CS3B, както и при тези, които са започнали прием на Spinraza в проучване CS11 (фигура 3), като най-голяма полза се наблюдава при тези с по-ранно започване на лечението. Сред пациентите без постоянна вентилация на изходно ниво в проучване CS11 болшинството са били живи и без постоянна вентилация към момента на междинния анализ.

При пациентите, рандомизирани да приемат Spinraza в проучване CS3B, и като се включи опитът от проучване CS11, медианата на времето до смърт или постоянна вентилация е била 73 седмици. Към момента на междинния анализ на проучване CS11 61 от 65 пациенти (94%) са били живи. От 45-имата пациенти, които не са покрили дефиницията за постоянна вентилация в проучване CS3B, 38 пациенти (84%) са били живи без постоянна вентилация в проучване CS11 към момента на междинния анализ. По-нататъшно подобрение на средното общо постижение в основните етапи в двигателното развитие (HINE-раздел 2) (2,1; SD 4,36; n=22) и в скоростите по CHOP INTEND (4,68; SD 3,993, n=22) се наблюдава от изходното ниво до ден 304 в проучване CS11.

При пациентите, които за първи път са започнали лечение със Spinraza в проучване CS11 (n=24; плацебо-контроли в проучване CS3B), медианата на възрастта е била 17,8 месеца (диапазон 10 – 23 месеца), а средният скор по CHOP INTEND е бил 17,25 (диапазон 2,0 – 46,0) на изходно ниво в проучване CS11. Към момента на междинния анализ 22 от 24 пациенти (92%) са били живи. От дванадесетимата пациенти (50%), които не са покрили дефиницията за постоянна вентилация в проучване CS3B, 7 пациенти (58%) са били живи без постоянна вентилация в проучване CS11. Медианата на времето до смърт или постоянна вентилация е била 50,9 седмици след започване на лечението със Spinraza в проучване CS11. Подобрение на средното общо постижение в основните етапи в двигателното развитие (HINE-раздел 2) (1,2; SD 1,8; n=12) и в скоростите по CHOP INTEND (3,58; SD 7,051, n=12) се наблюдава от изходното ниво до ден 304 в проучване CS11.

Тези резултати са подкрепени от едно открито Фаза 2 проучване при симптоматични пациенти, диагностицирани със СМА (CS3A). Медианата на възрастта при проява на клиничните

признаци и симптоми е 56 дни и пациентите имат или 2 генни копия на SMN2 (n=17), или 3 генни копия на SMN2 (n=2) (броят генни копия на SMN2 е неизвестен за 1 пациент). Смята се, че има най-голяма вероятност пациентите в това проучване да развият тип I СМА. Медианата на възрастта при първата доза е 162 дни.

Първичната крайна точка е делът на пациентите, които се подобряват в една или повече категории от основните етапи в двигателното развитие (според HINE раздел 2:  $\geq 2$  пункта увеличение [или максимален скор] в способността за ритане или волево хващане или  $\geq 1$  пункт увеличение в основните етапи в двигателното развитие за контрол на главата, обръщане, седене, пълзене, стоене в изправено положение или ходене. Дванадесет от 20 пациенти (60%) в проучването са покрили първичната крайна точка с подобрение на средното постижение в основните етапи в двигателното развитие с течение на времето. Подобрене в средния скор по CHOP INTEND се наблюдава от изходното ниво до ден 1072 (средна промяна 21,30). Общо взето, 11 от 20 пациенти (55%) достигат крайната точка на повишение в общия скор по CHOP INTEND от  $\geq 4$  пункта от последната им визита по проучването. От 20-имата включени участници 11 (55%) са били живи и не са били на постоянна вентилация при последната визита. Четирима пациенти са покрили критериите за постоянна вентилация и петима пациенти са починали по време на проучването.

#### *По-късна проява*

Проучване CS4 (CHERISH) е Фаза 3, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с плацебо-контроли проучване, проведено при 126 симптоматични пациенти с по-късно проявена СМА (проява на симптомите след 6-месечна възраст). Пациентите са рандомизирани 2:1 или на Spinraza (на които са приложени 3 натоварващи дози и поддържащи дози на всеки 6 месеца), или на плацебо-контроли, с продължителност на лечението от 324 до 482 дни. Медианата на възрастта при скрининга е 3 години, а медианата на възрастта при проявата на клиничните признаци и симптоми на СМА е 11 месеца. Болшинството пациенти (88%) имат 3 генни копия на SMN2 (8% имат 2 копия, 2% имат 4 копия, а 2% имат неизвестен брой копия). На изходното ниво пациентите имат среден скор 21,6 по Разширената скала за функционално двигателно развитие Хамърсмит (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE*), среден скор 19,1 за ревизиран модул за горен крайник (*revised upper limb module – RULM*), всички са постигнали независимо седене и няма пациенти, които да са постигнали независимо ходене. За пациентите в това проучване се смята, че е най-вероятно да развият СМА тип II или III. Характеристиките на заболяването на изходно ниво са общо взето подобни с изключение на дисбаланс в дела на пациентите, които изобщо постигат способността да стоят в изправено положение без подкрепа (13% от пациентите в групата на Spinraza и 29% в групата с плацебо-контроли или да ходят с подкрепа (24% от пациентите в групата на Spinraza и 33% в групата с плацебо-контроли).

При окончателния анализ статистически значимо подобрение на скор по HFMSE от изходното ниво до месец 15 се наблюдава в групата на Spinraza в сравнение с групата с плацебо-контроли (Таблица 4, Фигура 2). Анализът е проведен в популацията ИТТ (Spinraza: n=84; с плацебо-контроли : n=42) и данните за HFMSE след изходното ниво за пациентите без визита на Месец 15 са попълнени по метода на множествена импутация. Анализът на подгрупата пациенти в популацията ИТТ, които имат наблюдавани стойности на Месец 15, демонстрират последователни, статистически значими резултати. От участниците с наблюдавани стойности на Месец 15 по-голям дял от лекуваните със Spinraza имат подобрение (съответно 73% спр. 41%) и по-малък дял от лекуваните със Spinraza участници имат влошаване (съответно 23% спр. 44%) на общия скор по HFMSE в сравнение с групата с плацебо-контроли. Вторичните крайни точки, включително функционални мерки и достигане на етапи в двигателното развитие по СЗО, са формално проверени статистически и са описани в Таблица 4.

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

**Таблица 4: Първични и вторични крайни точки при окончателния анализ – Проучване CS4<sup>1</sup>**

	Пациенти, лекувани със Spinraza	Пациенти с плацебо-контроли
<b>Скор по HFMSE</b> Промяна от изходното ниво в общия скор по HFMSE на 15 месеца <sup>1,2,3</sup> Дял пациенти, които постигат най-малко 3 пункта подобрене от изходното ниво до месец 15 <sup>2</sup>	3,9 (95% CI: 3,0; 4,9) p=0,0000001 56,8% (95% CI:45,6; 68,1) P=0,0006 <sup>5</sup>	-1,0 (95% CI: -2,5; 0,5) 26,3% (95% CI: 12,4; 40,2)
<b>RULM</b> Средна промяна от изходното ниво до Месец 15 в общия скор за Ревизирания модул за горен крайник <sup>2,3</sup>	4, 2 (95% CI: 3, 4; 5, 0) p=0, 0000001 <sup>6</sup>	0,5 (95% CI: -0,6; 1,6)
<b>Основни етапи в двигателното развитие по СЗО</b> Дял пациенти, които постигат които и да е нови основни етапи в двигателното си развитие на 15 месеца <sup>4</sup>	19,7% (95% CI: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9% (95% CI: 0,7; 19,7)

<sup>1</sup>CS4 е спряно след положителен статистически анализ на първичната крайна точка при междинния анализ (статистически значимо подобрене спрямо изходния скор по HFMSE се наблюдава при пациентите, лекувани със Spinraza, в сравнение с пациентите с плацебо-контроли (Spinraza спр. плацебо-контроли 4,0 спр. -1,9; p=0,0000002))

<sup>2</sup>Оценено с използване на популацията Intent to Treat популация (Spinraza n=84; с плацебо-контроли n=42); данните за пациентите без визита на Месец 15 са попълнени чрез метода за множествена импутация

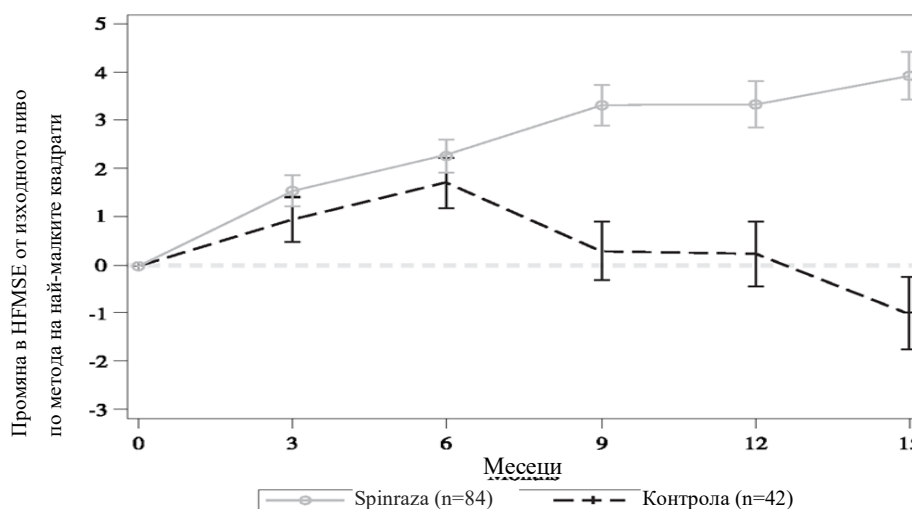
<sup>3</sup>Средна стойност по метод на най-малките квадрати

<sup>4</sup>Оценено с използване на подгрупата за ефикасност на Месец 15 (Spinraza n=66; с плацебо-контроли )n=34; анализите се основават на попълнени (импутирани) данни там, където липсват данни.

<sup>5</sup>На базата на логистична регресия с ефект на лечение и корекция за възрастта на всеки участник при скрининга и скор по HFMSE на изходното ниво

<sup>6</sup>Номинална p-стойност

**Фигура 2: Средна промяна от изходния скор по HFMSE във времето при окончателния анализ (ITT) –Проучване CS4<sup>1,2</sup>**



<sup>1</sup> Данните за пациентите без визита на Месец 15 са получени по метода на множествена импутация

<sup>2</sup> Линиите на грешката означават +/- стандартната грешка

След завършване на проучване CS4 (CHERISH) 125 пациенти са включени в проучване CS11 (SHINE), при което всички пациенти са приемали Spinraza. Продължителността на лечението е вариала от 74 до 474 дни (медиана 250 дни) към момента на междинния анализ. Болшинството

от лекуваните със Spinraza пациенти имат стабилизиране или подобрене на двигателната функция, като най-голяма полза се наблюдава при тези с по-ранно започване на лечението.

При пациентите, които са започнали лечение със Spinraza в проучване CS4 (n=39), стабилизиране или допълнително подобрене в средния скор по HFMSE (0,2; SD 3,06) и RULM (0,7; SD 2,69) се наблюдава от изходното ниво до ден 265 в проучване CS11.

При пациентите, които са започнали лечение със Spinraza в проучване CS11 (n=20), медианата на възрастта е била 4,0 години (диапазон 3 – 8 години). При тези пациенти стабилизиране или подобрене в средния скор по HFMSE (1,4; SD 4,02) и RULM (2,1; SD 2,56) се наблюдава от изходното ниво до ден 265 в проучване CS11.

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

Пациентите са оценени в продължение на 3-годишен период на лечение. Трайно подобрене се наблюдава при пациенти със СМА тип II, които получават средно подобрене от изходния скор по HFMSE от 5,1 (SD 4,05, n=11) на ден 253 и 9,1 (SD 6,61; n=9) на ден 1050. Средният общ скор е 26,4 (SD 11,91) на ден 253 и 31,3 (SD 13,02) на ден 1050, без да се наблюдава плато. Пациентите със СМА тип III показват средно подобрене от изходния скор по HFMSE от 1,3 (SD 1,87, n=16) на ден 253 и 1,2 (SD 4,64; n=11) на ден 1050. Средният общ скор е 49,8 (SD 12,46) на ден 253 и 52,6 (SD 12,78) на 1050 дни.

При пациенти със СМА тип II тестът „Модул за горен крайник“ е проведен със средно подобрене 1,9 (SD 2,68; n=11) на ден 253 и 3,5 (SD 3,32; n=9) на ден 1050. Средният общ скор е 13,8 (SD 3,09) на ден 253 и 15,7 (SD 1,92) на ден 1050.

Шестминутният тест за ходене (6MWT, *6 minute walk test*) е проведен само с амбулаторни пациенти. При тези пациенти се наблюдава средно подобрене от 28,6 метра (SD 47,22; n=12) на ден 253 и 86,5 метра (SD 40,58; n=8) на ден 1050. Средното разстояние за 6MWT е 278,5 метра (SD 206,46) на ден 253 и 333,6 метра (SD 176,47) на ден 1050. Двама амбулаторни пациенти (тип III), които преди това са били зависими, постигат независимост при ходене, а един неамбулаторен пациент (тип II) постига независимост при ходене.

Допълнително клинично проучване, CS7 (EMBRACE) е отворено за пациенти, които не са били подходящи за участие в проучване CS3B или проучване CS4 поради възрастта при скрининга или брой SMN2 копия. CS7 е рандомизирано, двойносляпо плацебо-контролирано проучване фаза 2 при симптоматични пациенти, диагностицирани с проява на СМА в кърмаческа възраст ( $\leq 6$  месеца) или по-късна проява ( $> 6$  месеца) и 2 или 3 SMN2 копия (част 1), последвано от фаза на дългосрочно открито продължение (част 2). В част 1 на проучването медианата на проследяване на пациентите е 302 дни.

Всички пациенти, които са приемали Spinraza, са били живи към момента на ранното прекратяване на част 1, но един пациент в контролното рамо е починал на ден 289. В допълнение нито един от пациентите в групата на Spinraza или контролната група на плацебо не се е нуждаел от използване на постоянна вентилация. От 13 пациенти с проява на СМА в кърмаческа възраст, 7 от 9 пациенти (78%; 95%CI: 45, 94) в групата на Spinraza и 0 от 4 пациенти (0%; 95% CI: 0, 60) в групата на плацебо са покрили критериите за отговор по отношение на постижение в основните етапи в двигателното развитие (според HINE раздел 2: повишаване с  $\geq 2$  пункта [или максимален скор] в способността за ритане ИЛИ  $\geq 1$  пункт увеличение в постижението в основните етапи в двигателното развитие по отношение на контрол на главата, обръщане, седене, пълзене, стоене в изправено положение или ходене, и подобрене по отношение на повече категории на постижение в основните етапи в

двигателното развитие спрямо влошаване). От 8-мината пациенти с по-късна проява на СМА 4 от 5 пациенти (80%; 95% CI: 38, 96) в групата на Spinraza и 2 от 3 (67%; 95% CI: 21, 94) в контролната група на плацебо са покрили тази дефиниция за отговор.

### *Възрастни*

Клиничните находки от реалния свят подкрепят ефективността на нусинерсен за подобряване или стабилизиране на моторната функция при някои възрастни пациенти със СМА тип I или II. Към месец 14 от лечението с нусинерсен броят на пациентите с клинично значимо повлияване спрямо изходното ниво по HFMSE ( $\geq 3$  точки) е 53 от 129 пациента, броят на пациентите с клинично значимо повлияване по RULM ( $\geq 2$  точки) е 28 от 70 и сред ходещите 25 от 49 за 6MWT ( $\geq 30$  метра).

Данните за безопасността в популацията на възрастни са в съответствие с известния профил на безопасност на нусинерсен и с коморбидностите, свързани с основното заболяване СМА.

### Предсимптоматични кърмачета

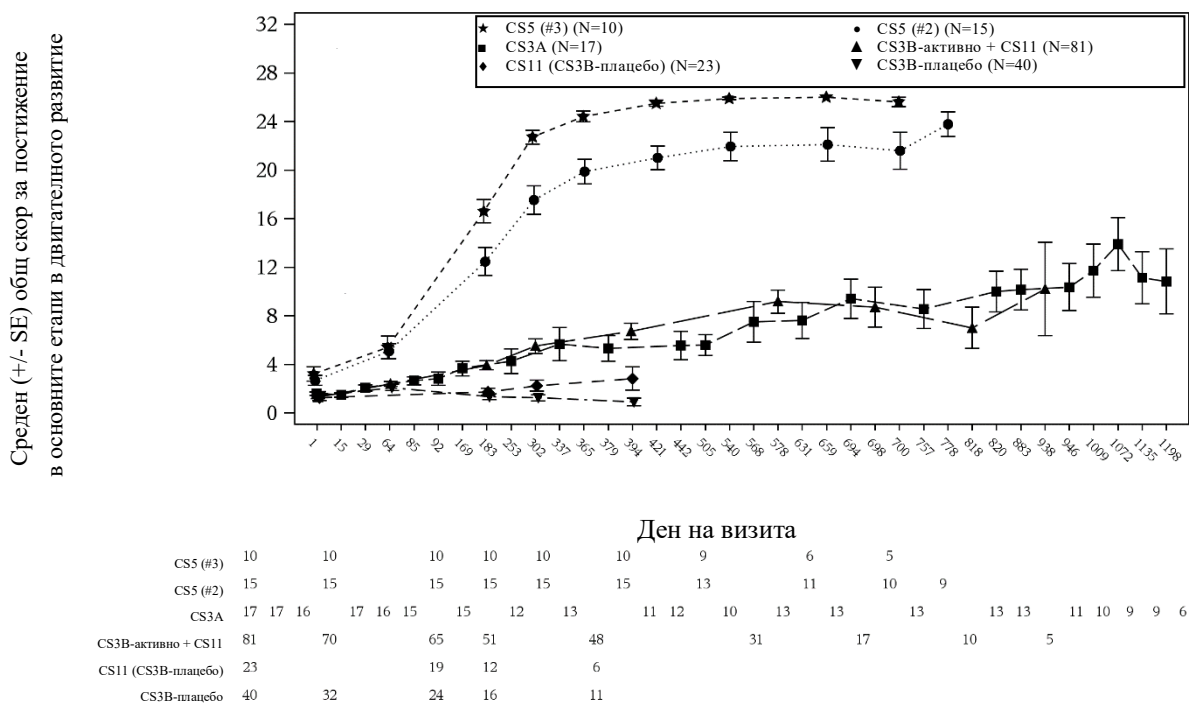
Проучване CS5 (NURTURE) е открито проучване при предсимптоматични кърмачета, генетично диагностицирани със СМА, които са включени на 6-седмична възраст или по-малки. Смята се, че за пациентите в това проучване имат най-голяма вероятност да развият СМА тип I или II. Медианата на възрастта при първата доза е 22 дни.

Проведен е междинен анализ, когато пациентите са били в проучването за период с медиана 27,1 месеца (15,1 – 35,5 месеца) и са били на възраст с медиана 26,0 месеца при последната визита (14,0 – 34,3 месеца). Към момента на междинния анализ всички 25 пациенти (2 SMN2 генни копия, n=15; 3 SMN2 генни копия, n=10) са били живи, без постоянна вентилация. Първичната крайна точка, времето до настъпване на смърт или респираторна интервенция (дефинирана като инвазивна или неинвазивна вентилация в продължение на  $\geq 6$  часа/ден непрекъснато за  $\geq 7$  последователни дни ИЛИ трахеостомия) не може да се изчисли, защото е имало твърде малко събития. Четирима пациенти (2 SMN2 копия) са имали нужда от респираторна интервенция  $>6$  часа/дневно непрекъснато за  $\geq 7$  дни, като при всичките е започнала вентилаторна поддръжка по време на остро обратимо заболяване.

Пациентите постигат основни етапи в развитието, неочаквани при СМА тип I или II и по-съвместими с нормалното развитие. Към момента на междинния анализ всичките 25 (100%) пациенти са постигнали етапи в двигателното развитие по СЗО за седене без опора, 22 (88%) пациенти са ходели с помощ. Сред пациентите на възраст, по-голяма от зададения от СЗО прозорец за очакваната възраст за постигане (95-ти перцентил), 17 от 22 (77%) са постигнали самостоятелно ходене. Средният скор по CHOP INTEND при последната оценка е бил 61,0 (46 – 64) сред пациентите с 2 SMN2 копия и 62,6 (58 – 64) сред тези с 3 SMN2 копия. Всички пациенти са могли да сучат и преглъщат при последната оценка, като 22 (88%) кърмачета са постигнали максимален скор по HINE раздел 1.

Делът на пациентите, развиващи клинично проявена СМА, е оценен сред пациенти, които достигат визитата на Ден 700 при междинния анализ (n=16). Дефинираните в протокола критерии за клинично проявена СМА включват коригирано спрямо възрастта тегло под петия перцентил по СЗО, понижение от 2 или повече перцентила по основната крива тегло-растеж, поставянето на перкутанна гастростомна тръба, и/или неспособност за постигане на очакваните за възрастта основни етапи в развитието по критериите на СЗО (седене без опора, изправяне с помощ, пълзене на ръце и колене, ходене с помощ, самостоятелно изправяне и самостоятелно ходене). В ден 700, 7 от 11-имата пациенти (64%) с 2 SMN2 генни копия и 0 от 5-имата пациенти (0%) с 3 SMN2 копия са отговаряли на зададените по протокол критерии за клинично проявена СМА, но тези пациенти са наддали на тегло и са постигнали основни етапи в развитието по критериите на СЗО, несъвместимо със СМА тип I. Едно сравнение на достигането на основен етап в двигателното развитие сред пациентите със симптоматична СМА с проява в детска възраст и с предсимптоматична СМА е показано на Фигура 3.

**Фигура 3: Промяна в основните етапи в двигателното развитие по HINE спрямо дните на проучване за проучване CS3B (лекувани и плацебо-контроли), CS3A, CS5 и CS11**



Популация, представена на фигурата: участници в CS5, в ИТТ популацията, с брой SMN2 копия, означен в скоби, CS3A: участници с 2 SMN2 копия, CS3B: участници с 2 SMN2 копия в ИТТ популацията.  
 За CS3B данните са разделени на прозорци на интервали на базата на времето от изходното ниво.  
 За всяко проучване визитите с n < 5 не са включени.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

## Биотрансформация

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

## Елиминиране

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

## Взаимодействия

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

## Характеристики при специални популации пациенти

### *Бъбречно и чернодробно увреждане*

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

### *Расова принадлежност*

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Генотоксичност/Канцерогенност

Нусинерсен не показва данни за генотоксичност. Нусинерсен не е канцерогенен в едно 2-годишно проучване при мишки с нива на плазмена експозиция 104 пъти по-високи, отколкото при пациенти, получаващи поддържаща доза 12 mg нусинерсен.

### Репродуктивна токсичност

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

### Токсикология

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



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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

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

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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

Да не се замразява.

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

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

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

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

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

Вид опаковка – един флакон в картонена кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Само за еднократна употреба.

#### Указания за приготвяне на лекарствения продукт преди приложение

1. Преди приложението флаконът със Spingaza трябва да бъде проверен за наличие на частици. Ако бъдат забелязани частици и/или течността във флакона не е бистра и безцветна, флаконът не трябва да се използва.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1188/001

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

Дата на първо разрешаване: 30 май 2017 г.

Дата на последно подновяване: 31 Януари 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
DK - 3400 Hillerød  
Дания

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

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

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

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

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оценят дългосрочната ефикасност и безопасност на нусинерсен при симптоматични пациенти със спинална мускулна атрофия, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от откритото фаза 3 разширено проучване (SHINE, CS11)	Представяне на резултатите от проучването: второто тримесечие на 2024 г.
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оценят дългосрочната ефикасност и безопасност на нусинерсен при предсимптоматични пациенти със спинална мускулна атрофия, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от откритото фаза 2 проучване (NURTURE (SM201))	Представяне на резултатите от проучването: април 2026 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spinraza 12 mg инжекционен разтвор  
нусинерсен

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1 флакон

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1188/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

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

**ФЛАКОН**

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

Spinraza 12 mg инжекционен разтвор  
нусинерсен  
Инtrateкално приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

5 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Spinraza 12 mg инжекционен разтвор

нусинерсен (nusinersen)

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Spinraza и за какво се използва

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

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

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

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

##### Spinraza не трябва да се прилага

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

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

#### Предупреждения и предпазни мерки

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

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

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

Има малко на брой съобщения за пациенти, развили хидроцефалия (събиране на твърде много течност около мозъка), след като им е даден Spinraza. При някои от тези пациенти се е наложило имплантиране на устройство, наречено вентрикулоперитонеален шънт за лечение на хидроцефалията. Ако забележите симптоми като увеличаване на размера на главата, намалено съзнание, постоянно гадене, повръщане или главоболие, или други симптоми, които Ви притесняват, моля, уведомете Вашия лекар или лекаря на Вашето дете, за да се потърси необходимото лечение. Ползите и рисковете от продължаване на лечението със Spinraza след поставяне на „вентрикулоперитонеален байпас“ засега са неизвестни.

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

#### **Други лекарства и Spinraza**

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

#### **Бременност и кърмене**

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

#### **Шофиране и работа с машини**

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

#### **Spinraza съдържа малко количество натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий и може да се използва при пациенти, които са на диета с ограничен прием на натрий.

#### **Spinraza съдържа малко количество калий**

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на 5 ml флакон, т.е. практически не съдържа калий.

### **3. Как се прилага Spinraza**

Обичайната доза Spinraza е 12 mg.

Spinraza се прилага:

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

Spinraza се прилага чрез инжекция в долната част на гърба. Тази инжекция, наречена лумбална пункция, се прави, като иглата се вкарва в пространството около гръбначния мозък. Това ще

бъде извършено от лекар с опит в извършването на лумбални пункции. Вие или Вашето дете може също да получите лекарство, което да Ви помогне да се отпуснете или да спите по време на процедурата.

#### **Колко дълго да се използва Spinraza**

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

#### **Ако Вие или Вашето дете пропуснете инжекция**

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

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

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

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

- Болка в гърба
- Главоболие
- Повръщане

#### **Допълнителни нежелани реакции**

#### С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Сериозна инфекция, свързана с лумбалната пункция (например менингит)
- Хидроцефалия (събиране на твърде много течност около мозъка)
- Менингит, който не е причинен от инфекция (възпаление на обвивката на гръбначния и главния мозък, и може да се прояви като скованост на врата, главоболие, треска, гадене и повръщане).
- Свръхчувствителност (алергична реакция или подобна на алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните или езика, обрив или сърбеж)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

**Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра.** Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез:  
Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Spinraza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

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

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

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Spinraza

- Активно(и) вещество(а): нусинерсен.
- Всеки 5 ml флакон съдържа нусинерсен натрий, еквивалентен на 12 mg нусинерсен.
- Всеки ml съдържа 2,4 mg нусинерсен
- Други съставки: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат, натриев хлорид (вижте точка 2 „Spinraza съдържа малко количество натрий“), калиев хлорид (вижте точка 2 „Spinraza съдържа малко количество калий“), калциев хлорид дихидрат, магнезиев хлорид хексахидрат, натриев хидроксид, хидрохлорна киселина, вода за инжекции.

### Как изглежда Spinraza и какво съдържа опаковката

Spinraza е бистър, безцветен инжекционен разтвор.

Всяка картонена опаковка Spinraza съдържа един флакон.

Всеки флакон е за еднократна употреба.

### Притежател на разрешението за употреба

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

### Производител

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Дания

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Нидерландия

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

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

**България**  
ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

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

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

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

**Eesti**  
Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Ελλάδα**  
Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**  
Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

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

**Hrvatska**  
Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

**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 22765715

**Lietuva**  
Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

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

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

**Malta**  
Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

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

**Norge**  
Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**  
Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

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

**Portugal**  
Biogen Portugal  
Tel.: +351 21 318 8450

**România**  
Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**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



**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 68 688 158

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Biogen Idec (Ireland) Limited  
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

**Дата на последно преразглеждане на листовката:**

#### **Други източници на информация**

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

<----->

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

1. Преди приложението флаконът със Spinraza трябва да бъде проверен за наличие на частици. Ако бъдат забелязани частици и/или течността във флакона не е бистра и безцветна, флаконът не трябва да се използва.
2. При приготвянето на Spinraza разтвор за интратекално приложение трябва да се използват асептична техника.
3. Преди приложението флаконът трябва да се извади от хладилника и да се остави да се затопли до стайна температура (25°C), без да се използват външни източници на топлина.
4. Ако флаконът остане неотворен и разтворът не се използва, флаконът трябва да се постави обратно в хладилника.
5. Точно преди приложението отстранете пластмасовата капачка и вкарайте иглата на спринцовката във флакона през центъра на обкатката, за да изтеглите нужния обем. Spinraza не трябва да се разрежда. Не се налага използване на външни филтри.
6. Spinraza се прилага като интратекална болус инжекция в продължение на 1 до 3 минути, като се използва игла за спинална анестезия.
7. Инжекцията не трябва да се прилага в участъци от кожата, където има признаци на инфекция или възпаление.
8. Препоръчително е преди приложението на Spinraza да бъде изтеглен обем от ЦСТ, еквивалентен на обема Spinraza, който ще се инжектира.
9. След като се изтегли в спринцовката, ако не се използва в рамките на 6 часа, разтворът трябва да се изхвърли.
10. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.