

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spinraza 12 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Üks ml sisaldab 2,4 mg nusinerseeni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Spinraza on näidustatud 5q spinaalse lihasatroofia raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Annustamine

Spinraza on ette nähtud intratekaalseks kasutamiseks lumbaalpunktsiooni teel.

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

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

Ravi kestus

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

Annuste vahelejäämine või edasilükkamine

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Ravi peavad manustama lumbaalpunktsiooni tegemises kogunud tervishoiutöötajad.

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lumbaalpunktsiooni protseduur

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

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

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

Neerutoksilisus

Pärast teiste subkutaanselt või intravenoosselt manustatavate antisenss-oligonukleotiidide manustamist on täheldatud neerutoksilisust. Kui see on kliiniliselt näidustatud, on soovitatav kontrollida valgu

esinemist uriinis (eelistatult esimeses hommikus uriinis). Püsiva suurenenud valgusisalduse korral tuleb kaaluda täiendavat hindamist.

Hüdrosefaalia

Turuletulekujärgselt on nusinerseeniga ravitud patsientidel teatatud kommunitseeruva hüdrosefaalia juhtudest, mis ei olnud seotud meningiidi ega veritsemisega. Mõnedele patsientidele paigaldati ventrikuloperitoneaalne šunt. Teadvuse hägustumisega patsientidel tuleb kaaluda hüdrosefaalia esinemise võimalust. Nusinerseeniga ravi kasu-riski suhe ventrikuloperitoneaalse šundiga patsientidel ei ole hetkel teada ning ravi jätkamise vajalikkust tuleb hoolikalt kaaluda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

Ei ole teada, kas nusinerseen/metaboliidid erituvad rinnapiima.

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimete esinemissageduste hindamisel lähtutakse järgmistest andmetest:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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

* Kõrvaltoimed, mida peeti seotuks lumbaalpunksiooni protseduuriga. Neid kõrvaltoimeid võib pidada lumbaalpunksioonijärgse sündroomi tunnusteks.

Turuletulekujärgne kogemus

Kõrvaltoimeid on tuvastatud ka Spinraza turuletulekujärgse kasutamise ajal. Lumbaalpunksiooni teel Spinraza'ga ravi saavatel patsientidel on täheldatud tõsise infektsiooni (nt meningiit) teket. Samuti on teatatud kommunitseeruva hüdrosefaalia ja aseptilise meningiidi tekkest. Nende reaktsioonide esinemissagedus ei ole teada, sest nendest on teatatud turuletulekujärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Immunogeensus

Immunogeenne reaktsioon nusinerseenile tuvastati 229 patsiendil, kelle ravieelseid ja pärast ravi alustamist võetud plasmaproove hinnati ravimivastaste antikehade suhtes. Ravimivastaste antikehade esinemissagedus oli üldiselt väike, ravi ajal tekkisid ravimivastased antikehad 13 (6%) patsiendil, kellest kahel olid need mööduvad ja viiel hinnati püsivaks ning kuuel kinnitust ei leidnud. Ravimivastaste antikehade tekkimisel ei olnud ilmset mõju kliinilisele ravivastusele või kõrvaltoimete tekkimisele ega nusinerseeni farmakokineetilisele profiilile.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes kõrvaltoimetest seotud üleannustamise juhtumeid ei esinenud.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised skeleti-lihassüsteemi häirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: M09AX07.

Toimemehhanism

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sümptomaatilised patsiendid

Haiguse algus imikueas

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

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

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

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

Tabel 2. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate lõppanalüüs – uuring CS3B

Effektiivsuse parameeter	Spinraza'ga ravitud patsiendid	Imiteeriva kontrollrühma patsiendid
Elulemus		
Sündmusteta elulemus²		
Surnud või püsivale ventileerimisele üleviidud patsientide arv	31 (39%)	28 (68%)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik) p-väärtus ⁶	0,53 (0,32...0,89) p = 0,0046	
Üldine elulemus²		
Surnud patsientide arv	13 (16%)	16 (39%)
Riskisuhe (95% usaldusvahemik) p-väärtus ⁶	0,37 (0,18...0,77) p = 0,0041	
Motoorne funktsioon		
Motoorsed arengutähised³		
Eelnevalt ravivastusena määratletud motoorse arengutähise kriteeriumid saavutanute osakaal (HINE 2. jaotis) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p < 0,0001	0 (0%)
Osakaal 183. päeval	41%	5%
Osakaal 302. päeval	45%	0%
Osakaal 394. päeval	54%	0%
Motoorse arengutähise üldskoori paranemisega patsientide osakaal	49 (67%)	5 (14%)
Motoorse arengutähise üldskoori halvenemisega patsientide osakaal	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
4-punktilise paranemise saavutanute osakaal	52 (71%) p < 0,0001	1 (3%)
4-punktilise halvenemiseni jõudnute osakaal	2 (3%)	17 (46%)
Mis tahes paranemise saavutanute osakaal	53 (73%)	1 (3%)
Mis tahes halvenemiseni jõudnute osakaal	5 (7%)	18 (49%)

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

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

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

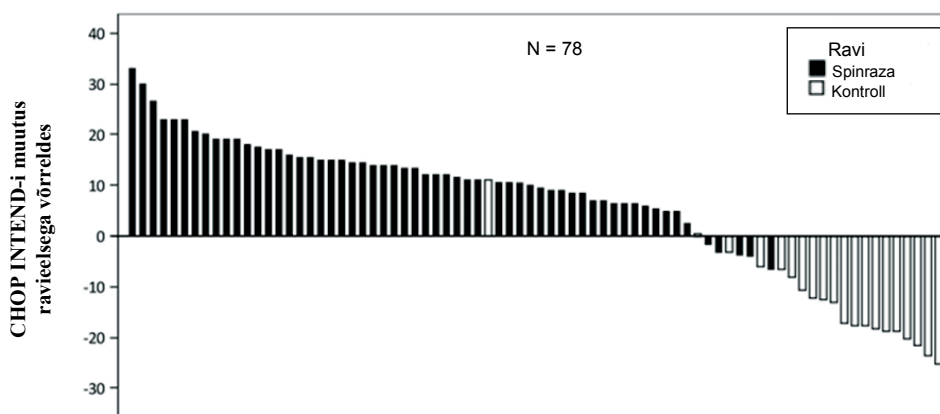
⁴ Hinnatud 183., 302. ja 394. päevale järgnenud uuringuviisidil.

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

⁶ Haiguse kestuse järgi stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal

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

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



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

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

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

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

Haiguse hilisem algus

Uuring CS4 (CHERISH) oli III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring 126 sümptomaatilisel patsiendil, kellel tekkis SMA hiljem (sümptomid tekkisid pärast 6 kuu vanuseks saamist). Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 kas Spinraza rühma (raviks 3 küllastusannust ja säilitusannused iga 6 kuu järel) või imiteerivasse kontrollrühma ja ravi kestus oli 324 kuni 482 päeva. Mediaanne vanus skriinimisel oli 3 aastat ja mediaanne vanus SMA kliiniliste tunnuste ja sümptomite tekkimisel oli 11 kuud. Enamikul patsientidest (88%) on kolm SMN2-geeni koopiat (8%-l on 2 koopiat, 2%-l 4 koopiat ja 2%-l ei ole koopiate arv teada). Patsientide keskmine ravieelne skoor Hammersmithi laiendatud funktsionaalse motoorse skaala (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) järgi oli 21,6, korrigeeritud ülajäsemete mooduli (*revised upper limb module*, RULM) test oli keskmiselt 19,1, kõik olid saavutanud iseseisvalt istumise võime ja ükski patsient ei olnud saavutanud iseseisva kõndimise võimet. Selles uuringus osalenud patsientidel tekkis kõige tõenäolisemalt II või III tüüpi SMA. Haiguse ravieelsed iseärasused olid üldjuhul sarnased, välja arvatud ebavõrdsus nende patsientide osakaaludes, kes olid kunagi saavutanud võime toeta seista (13% patsientidest Spinraza rühmas ja 29% imiteerivas kontrollrühmas) või toe abil kõndida (24% patsientidest Spinraza rühmas ja 33% imiteerivas kontrollrühmas).

Lõppanalüüsis täheldati Spinraza rühmas ravieelse HFMSE skoori olulist paranemist 15. kuuks võrreldes imiteeriva kontrollrühmaga (tabel 3, joonis 2). Analüüs viidi läbi ravikavatsuslikus populatsioonis (Spinraza: $n = 84$; imiteeriv kontrollrühm: $n = 42$) ning puuduvate 15. kuu visiidiandmetega patsientide ravi alustamise järgsed HFMSE andmed tuletati mitmese imputeerimise

meetodil. Ravikavatsusliku populatsiooni patsientide alarühma, kellel olid fikseeritud 15. kuu väärtused, analüüsil saadi järjekindlad ja statistiliselt olulised tulemused. Neist uuritavatest, kellel olid fikseeritud 15. kuu väärtused, saavutati HFMSE üldskoori paranemine suuremal osakaalul Spinraza'ga ravitud patsientidest (vastavalt 73% vs. 41%) ja skoor halvenes väiksemal osakaalul Spinraza'ga ravitud patsientidest (vastavalt 23% vs. 44%) võrreldes imiteeriva kontrollrühmaga. Tabelis 3 on kirjeldatud formaalselt statistiliselt testitud teisese tulemusnäitajad, sealhulgas funktsioonide mõõtmistulemused ja Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) mootorsete arengutähiste saavutamine.

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

Tabel 3. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate lõplik analüüs – uuring CS4¹

	Spinraza'ga ravitud patsiendid	Imiteeriva kontrollrühma patsiendid
HFMSE skoor HFMSE üldskoori muutus ravieelsega võrreldes 15. kuuks ^{1,2,3}	3,9 (95% usaldusvahemik: 3,0; 4,9) p = 0,0000001	-1,0 (95% usaldusvahemik: -2,5; 0,5)
Ravieelsega võrreldes 15. kuuks vähemalt 3-punktilise paranemise saavutanud patsientide osakaal ²	56,8% (95% usaldusvahemik: 45,6; 68,1) P = 0,0006 ⁵	26,3% (95% usaldusvahemik: 12,4; 40,2)
RULM RULM-i üldskoori keskmine muutus ravieelsega võrreldes 15. kuuks ^{2,3}	4,2 (95% usaldusvahemik: 3,4; 5,0) p = 0,0000001 ⁶	0,5 (95% usaldusvahemik: -0,6; 1,6)
WHO mootorset arengutähised 15. kuuks uusi mootorset arengutähiseid saavutanud patsientide osakaal ⁴	19,7% (95% usaldusvahemik: 10,9; 31,3) p = 0,0811	5,9% (95% usaldusvahemik: 0,7; 19,7)

¹ CS4 lõpetati pärast vaheanalüüsis esmase tulemusnäitaja statistilises analüüsis positiivsete tulemuste saavutamist (Spinraza'ga ravitud patsientidel täheldati ravieelse HFMSE skoori statistiliselt olulist paranemist võrreldes imiteeriva kontrollrühma patsientidega (Spinraza vs. imiteeriv kontrollrühm: 4,0 vs. -1,9; p = 0,0000002))

² Hinnati ravikavatsusliku populatsiooni (Spinraza n = 84; imiteeriv kontrollrühm n = 42) põhjal; 15. kuu visiidi andmeteta patsientide andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil

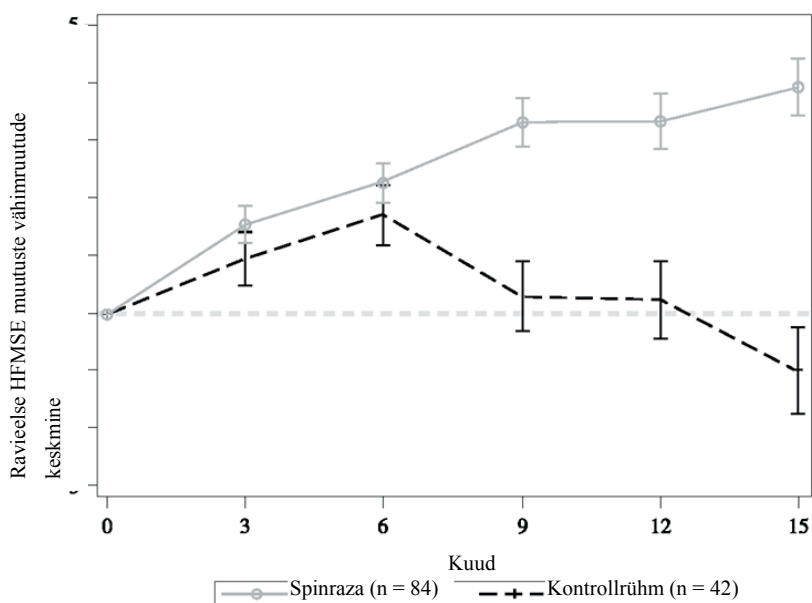
³ Vähimruutude keskmine

⁴ Hinnati 15. kuu efektiivsuse andmekogumi põhjal (Spinraza n = 66; imiteeriv kontrollrühm n = 34); andmelünkade korral kasutati analüüsidest imputeeritud andmeid.

⁵ Logistilise regressiooni põhjal, lähtudes ravitulemusest ja korrigeerituna vastavalt iga uuritava vanusele skriinimise ajahetkel ja ravieelsele HFMSE skoorile

⁶ Nominaalne p-väärtus

Joonis 2. Ravieelse HFMSE skoori keskmised muutused ajas lõppanalüüsi hetkeks (ravikavatsuslik populatsioon) – uuring CS4^{1,2}



¹ 15. kuu visiidita patsientide andmed tuletati mitmese imputeerimise meetodil

² Vearibad tähistavad +/- standardhälvet

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

Patsiente hinnati 3-aastase raviperioodi jooksul. II tüüpi SMA-ga patsientidel täheldati püsivat paranemist: nende ravieelse HFMSE-skoori keskmine paranemine oli 253. päeval 5,1 (standardhälve 4,05, n = 11) ja 1050. päeval 9,1 (standardhälve 6,61, n = 9). Keskmine üldskoor oli 253. päeval 26,4 (standardhälve 11,91) ja 1050. päeval 31,3 (standardhälve 13,02), platoo tekkimist ei täheldatud. III tüüpi SMA-ga patsientidel paranes ravieelse HFMSE skoor 253. päevaks 1,3 võrra (standardhälve 1,87, n = 16) ja 1050. päevaks 1,2 võrra (standardhälve 4,64, n = 11). Keskmine üldskoor oli 253. päevaks 49,8 (standardhälve 12,46) ja 1050. päevaks 52,6 (standardhälve 12,78).

II tüüpi SMA-ga patsientidel läbi viidud ülajäsemete mooduli testi kohaselt oli keskmine paranemine 253. päevaks 1,9 (standardhälve 2,68, n = 11) ja 1050. päevaks 3,5 (standardhälve 3,32, n = 9). Keskmine üldskoor oli 253. päeval 13,8 (standardhälve 3,09) ja 1050. päeval 15,7 (standardhälve 1,92).

6MWT (6 minuti käimistest, *six-minute walk test*) tehti ainult ambulatoorsetele patsientidele. Neil patsientidel oli keskmine paranemine 253. päevaks 28,6 meetrit (standardhälve 47,22, n = 12) ja 1050. päevaks 86,5 meetrit (standardhälve 40,58, n = 8). 6 minuti käimistesti keskmine kaugus oli 253. päeval 278,5 meetrit (standardhälve 206,46) ja 1050. päeval 333,6 meetrit (standardhälve 176,47). Kaks varasemalt iseseisva kõndimisvõimeta ambulatoorset patsienti (III tüüp) saavutasid iseseisva kõndimisvõime ja üks mitteambulatoorne patsient (II tüüp) saavutas iseseisva kõndimisvõime.

Presümptomaatilised imikud

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

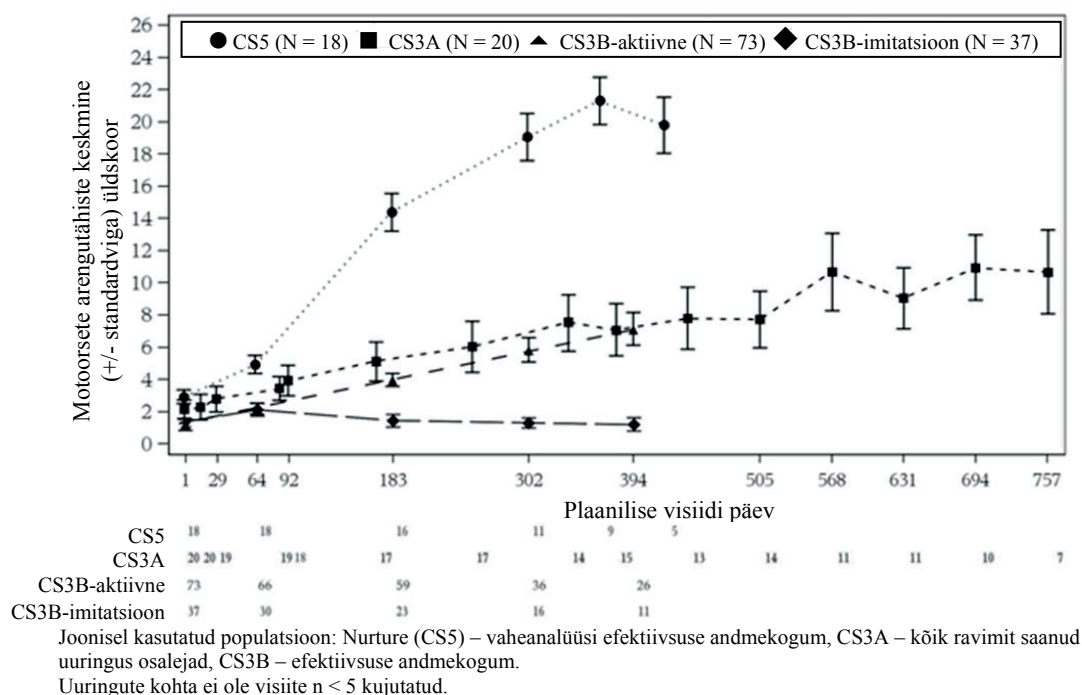
Vaheanalüüsis osales 18 patsienti 20-st 64. päeva visiidil ja nad kuulusid seega efektiivsuse andmekogumisse (kaks SMN2-geeni koopiat, n = 13; kolm SMN2-geeni koopiat, n = 5). Mediaanne uuringus osalemise aeg oli 317,5 päeva. Vaheanalüüsi ajal hinnatud esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg surmani või respiratoorse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

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

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

Mootorsete arengutähiste saavutamise võrdlus sümptomaatilise imikueas tekkinud SMA-ga ja presümptomaatilise SMA-ga patsientidel on esitatud joonisel 3.

Joonis 3. Muutus mootorsetes arengutähistes HINE järgi võrreldes uuringu päevadega uuringutes CS3B (ravitud ja imiteeriv kontrollrühm), CS3A ja CS5



5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Koostoimed

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

Omadused patsientide erirühmades

Neeru- ja maksakahjustus

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

Rass

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Pikaajalisi loomkatseid nusinerseeni kartsinogeense toime potentsiaali hindamiseks ei ole tehtud.

Mutageensus

Nusinerseen ei olnud genotoksiline.

Reproduktsioonitoksilisus

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

Toksikoloogia

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhised ravimpreparaadi ettevalmistamiseks enne manustamist

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1188/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. mai 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring (PAES): nusinerseeni pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks spinaalse lihasatroofiaga sümptomaatilistel patsientidel viib müügiloa hoidja läbi III faasi avatud jätku-uuringu (SHINE, CS11) ja esitab uuringutulemused.	Uuringutulemused esitatakse Q2 2024.
Müügiloa saamise järgne ohutusuuring (PAES): nusinerseeni pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks spinaalse lihasatroofiaga presümptomaatilistel patsientidel viib müügiloa hoidja läbi II faasi avatud uuringu (NURTURE (SM201)) ja esitab uuringutulemused.	Uuringutulemused esitatakse aprillis 2023.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Spinraza 12 mg süstelahus
nusinersenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1188/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

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

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Spinraza 12 mg süstelahus
nusinersenum
Intratekaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Spinraza 12 mg süstelahus

nusinerseen (*nusinersenum*)

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Spinraza ja milleks seda kasutatakse

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

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

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

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

Spinraza't ei tohi kasutada:

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

On esinenud vähe teateid patsientidest, kellel tekkis pärast Spinraza manustamist hüdrotsefaalia (liigse vedeliku kogunemine ümber aju). Mõned nendest patsientidest vajasisid hüdrotsefaalia ravimiseks sellise seadme paigaldamist, mida nimetatakse ventrikuloperitoneaalseks šundiks. Kui te märkate selliseid sümptomeid nagu pea ümbermõõdu suurenemine, teadvuse hägustumine, püsiv iiveldus, oksendamine või peavalu või teisi murettekitavaid sümptomeid, palun teavitage vajaliku ravi saamiseks enda või oma lapse arsti. Spinraza'ga ravi jätkamise kasu-riski suhe, samal ajal, kui teile on paigaldatud ventrikuloperitoneaalne šunt, ei ole hetkel teada.

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

Muud ravimid ja Spinraza

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

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Spinraza sisaldab vähesel hulgal naatriumi

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

3. Kuidas Spinraza't manustatakse

Spinraza tavaline annus on 12 mg.

Spinraza't manustatakse:

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

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

Kui kaua Spinraza't kasutada

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

Kui teil või teie lapsel jääb süste saamata

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

- seljavalu
- peavalu
- oksendamine.

Kõrvaltoimed, mida ei täheldatud kliiniliste uuringute käigus:

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- lumbaalpunktsiooniga seotud tõsine infektsioon (nt meningiit)
- hüdrotsfaalia (liigse vedeliku kogunemine ümber aju).
- Meningiit, mis ei ole põhjustatud infektsioonist (seljaaju ja aju ümber oleva membraani põletik, mis võib esineda kaela kanguse, peavalu, põletiku, iivelduse ja oksendamisenähtetena).

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Spinraza't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Spinraza sisaldab

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

Kuidas Spinraza välja näeb ja pakendi sisu

Spinraza on selge värvitu süstelahus.

Igas Spinraza karbis on üks viaal.

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

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

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

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

6. Spinraza't manustatakse intratekaalse boolussüstena 1 kuni 3 minuti jooksul, kasutades spinaalanesteesia nõela.
7. Süstet ei tohi manustada piirkonnas, kus nahal esineb infektsiooni- või põletikunähte.
8. Enne Spinraza süstimist on soovitatav eemaldada süstitava Spinraza mahuga võrdne tserebrospinaalvedeliku kogus.
9. Kui süstlasse tõmmatud lahust ei kasutata 6 tunni jooksul, tuleb see ära visata.
10. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet nusinerseeni perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Teatatud on kolmest asepticalse meningiidi juhust lastel, vanuses 3, 11 ja 13 aastat, kellel esinesid meningiidile vastavad kliinilised nähud ja sümptomid kohe pärast nusinerseeni ravi saamist. Tavapärased bakterikultuuride ja viiruse polümeraasiahelreaktsiooni uuringud (teatatud kahel juhul) olid negatiivsed. Haigust raviti sümptomaatiliselt ning samuti antibiootikumide või steroididega. Kõrvaltoimed möödusid ilma tüsistusteta ja kõik kolm last jätkasid ravi nusinerseeni. Turuletulekujärgselt 3 meningiidijuhu esinemine 439 patsient-aasta kohta on oodatust suurem arv võrreldes selle haiguse esinemisega lastel üldpopulatsioonis (6 kuni 70 juhtu 100 000 noorema lapse kohta ja 3 kuni 5 juhtumit 100 000 vanema lapse kohta). Kuigi ravimist põhjustatud asepticalse meningiidi (DIAM) tekkemehhanism pole selge, oletatakse, et tegemist võib olla ülitundlikkusreaktsiooniga (kuigi nendel kolmel lapsel puudusid anamneesis allergiad või ülitundlikkusreaktsioonid) või võib see tekkida ajukelme otsesest ärritusest ravimi intratekaalse manustamise tõttu. Võttes arvesse loogilist ajalist seost ravimi kasutamise ja kõrvaltoime tekkimise vahel, muude põhjuste puudumist meningiidi tekkeks ja epidemioloogilisi tõendeid, peetakse põhjuslikku seost tõenäoliseks. Seega tuleb täiendada ravimiteavet.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Nusinerseeni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et nusinerseeni sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.