

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise 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 lihaskraafia raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Spinraza'ga võib alustada ainult spinaalse lihaskraafia (*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; kasutamishüübid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lumbaalpunktsiooni protseduur

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

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

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

Neerutoksilisus

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

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

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, SMA-ga imikutel ja lastel (CS7) läbiviidud ühe II faasi kliinilise uuringu ning geneetiliselt diagnoositud SMA-ga presümptomaatilistel imikutel (CS5) ja SMA-ga imikutel ja lastel läbiviidud avatud uuringute põhjal. Uuringusse CS11 olid kaasatud imikud ja hilisema algusega patsiendid, sealhulgas need, kes olid läbinud uuringud CS3B, CS4 ja CS12. 346 patsiendist, kellele manustati Spinraza't kuni maksimaalselt 5 aasta jooksul, said 258 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
Närvisüsteemi 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 kommunikatiivse hüdrotsfaalia, aseptilise meningiidi ja ülitundlikkusreaktsiooni (nt angioödem, urtikaaria ja lööve) 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 346 patsiendil, kelle ravieelseid ja pärast ravi alustamist võetud plasmaproove hinnati ravimivastaste antikehade suhtes. Ravimivastaste antikehade esinemissagedus oli üldiselt väike, 15 (4%) patsienti klassifitseeriti üldiselt ravimivastaste antikehade suhtes positiivseks, neist 4 olid mööduva vastusega, 5 püsiva vastusega ja 6 patsiendil olid vastused, mida ei olnud võimalik andmete registreerimisel liigitada mööduvaks või püsivaks. Immunogeensus mõju ohutusele nõuetekohaselt ei analüüsitud, kuna ravimivastaste antikehadega patsientide arv oli väike. Siiski vaadati läbi individuaalsed ohutusandmed ravijärgsete ravimivastaste antikehade suhtes positiivsete juhtude kohta ja olulisi kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes kõrvaltoimetega seotud üleannustamise juhtumeid ei esinenud.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: 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

Efektiivsuse 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.

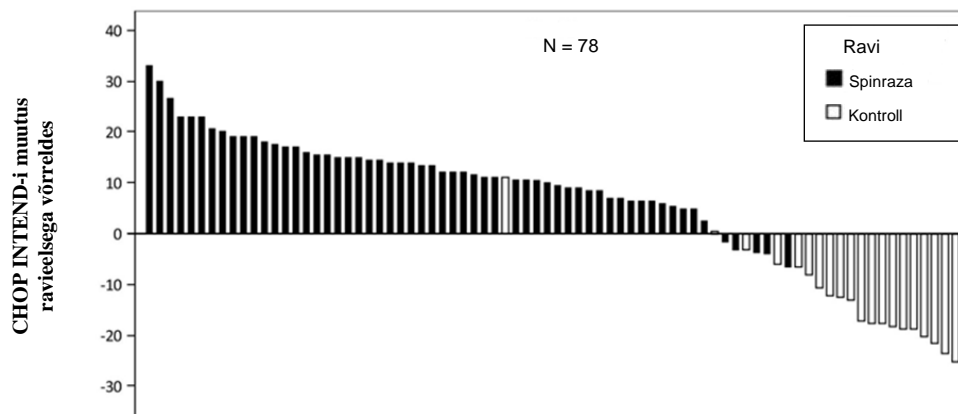
⁵ Hammersmithi imikute neuroloogilise läbivaatuse (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE) 2. jaotise kohaselt: suurenemine ≥ 2 punkti võrra [või maksimaalne skoor] löömisvõimes VÕI suurenemine ≥ 1 punkti võrra pea liigutamise, keha pööramise, istumise, roomamise, seismise või kõndimise 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.

Et võimaldada nende patsientide pikaajalist jälgimist, kaasati uuringu CS3B lõpus uuringusse CS11 (SHINE) 89 patsienti (Spinraza: n = 65; platseebokontroll: n = 24). Uuring CS11 on avatud jätku-uuring SMA patsientidele, kes varem osalesid teistes Spinraza kliinilistes uuringutes. Uuringus CS11 said kõik patsiendid Spinrazat, kusjuures vaheanalüüsi ajal oli ravi pikkus 65 kuni 592 päeva (mediaan 289 päeva). Motoorse funktsiooni paranemist täheldati uuringu CS3B patsientidel, kes jätkasid Spinrazaga, samuti patsientide puhul, kes alustasid Spinrazaga uuringus CS11 (joonis 3), kusjuures suurimat kasu täheldati varem ravi alustanud patsientidel. Patsientidest, kes olid uuringu CS11 alguses püsiva ventilatsioonita, olid vaheanalüüsi ajal enamik elus ja ilma püsiva ventilatsioonita.

Spinraza uuringusse CS3B randomiseeritud patsientidel ja arvestades uuringu CS11 kogemust, oli mediaanaeg surmani või püsiva ventilatsioonini 73 nädalat. Uuringu CS11 vaheanalüüsi ajal oli 65 patsiendist 61 (94%) elus. 45 patsiendist, kes ei vastanud uuringus CS3B püsiva ventilatsiooni määratlusele, oli uuringu CS11 vaheanalüüsi ajal elus ilma püsiva ventilatsioonita 38 patsienti (84%). Uuringus CS11 täheldati algtasemest kuni uuringupäevani 304 täiendavat keskmise üldmotoorsuse tähise (HINE-2. jagu) (2,1; SD 4,36; n = 22) ja CHOP INTENDi (4,68; SD 3,993, n = 22) näitajate paranemist.

Patsientide, kes alustasid uuringus CS11 esmakordselt ravi Spinrazaga (n = 24; platseebokontroll uuringus CS3B), mediaanvanus oli 17,8 kuud (vahemikus 10...23 kuud) ja nende keskmine CHOP INTENDi näitaja uuringu CS11 alguses oli 17,25 (vahemikus 2,0...46,0). Uuringu vaheanalüüsi ajal oli 24 patsiendist 22 (92%) elus. Kaheteistkümnest patsiendist (50%), kes ei vastanud uuringus CS3B püsiva ventilatsiooni määratlusele, oli uuringus CS11 ilma püsiva ventilatsioonita elus 7 patsienti (58%). Pärast ravi alustamist Spinrazaga uuringus CS11 oli mediaanaeg surmani või püsiva ventilatsioonini 50,9 nädalat. Keskmise üldise motoorsuse tähise (HINE-2. jagu) (1,2; SD 1,8; n = 12) ja CHOP INTENDi (3,58; SD 7,051, n = 12) näitajate paranemist täheldati uuringus CS11 algusest kuni uuringupäevani 304.

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.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle motoorsed arengutähised ühes või mitmes kategoorias paranesis (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). 12 patsienti 20-st (60%) saavutas uuringus esmase tulemusnäitaja, kusjuures motoorse arengutähise saavutamine ajas paranes püsivalt. CHOP INTENDi keskmise näitaja paranemist täheldati aja jooksul algtasemest kuni päevani 1072 (keskmine muutus 21,30). Kokku 11 patsienti 20-st (55%) saavutas tulemusnäitaja, mis seisnes CHOP INTEND koguskoori suurenemises ≥ 4 punkti võrra nende viimasel uuringuviisidil. 20-st uuringus osalejast oli 11 (55%) elus ja viimase visiidi ajal ilma püsiva ventilatsioonita. Neli patsienti vastasid püsiva ventilatsiooni kriteeriumidele ja viis patsienti suri uuringu ajal.

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 teisesed tulemusnäitajad, sealhulgas funktsioonide mõõtmistulemused ja Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) motoorsete arengutähiste saavutamine.

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

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

	Spinraza'ga ravitud patsiendid	Imiteeriva kontrollrühma patsiendid
<p>HFMSE skoor HFMSE üldskoori muutus ravieelsega võrreldes 15. kuuks^{1,2,3}</p> <p>Ravieelsega võrreldes 15. kuuks vähemalt 3-punktilise paranemise saavutanud patsientide osakaal²</p>	<p>3,9 (95% usaldusvahemik: 3,0; 4,9) p = 0,0000001</p> <p>56,8% (95% usaldusvahemik: 45,6; 68,1) P = 0,0006⁵</p>	<p>-1,0 (95% usaldusvahemik: -2,5; 0,5)</p> <p>26,3% (95% usaldusvahemik: 12,4; 40,2)</p>
<p>RULM RULM-i üldskoori keskmine muutus ravieelsega võrreldes 15. kuuks^{2,3}</p>	<p>4,2 (95% usaldusvahemik: 3,4; 5,0) p = 0,0000001⁶</p>	<p>0,5 (95% usaldusvahemik: -0,6; 1,6)</p>
<p>WHO motoorsed arengutähised 15. kuuks uusi motoorseid arengutähiseid saavutanud patsientide osakaal⁴</p>	<p>19,7% (95% usaldusvahemik: 10,9; 31,3) p = 0,0811</p>	<p>5,9% (95% usaldusvahemik: 0,7; 19,7)</p>

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

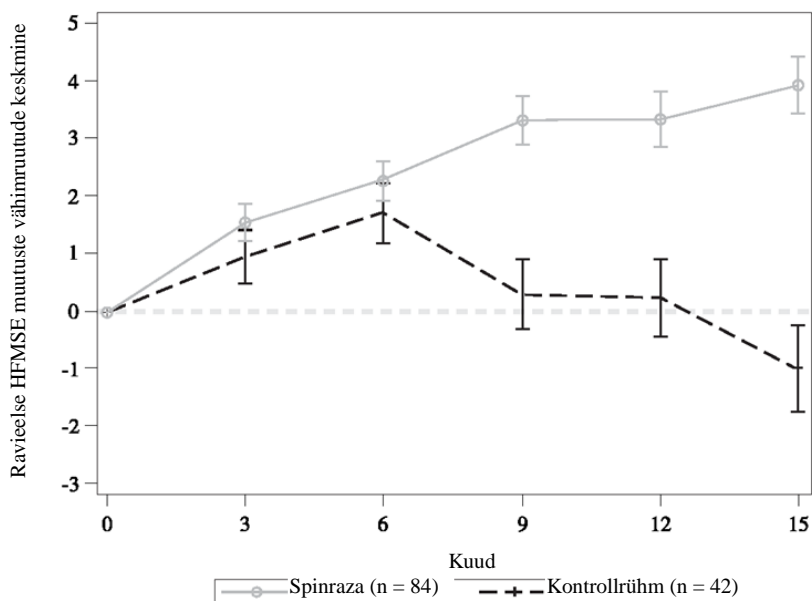
³ Vähimruutude keskmine

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

Pärast uuringu CS4 (CHERISH) lõpetamist kaasati uuringusse CS11 (SHINE) 125 patsienti, kes kõik said Spinrazat. Ravi oli vaheanalüüsi ajaks kestnud vahemikus 74 kuni 474 päeva (mediaan 250 päeva). Enamikul Spinrazaga ravitud patsientidest tekkis motoorse funktsiooni stabiliseerumine või paranemine, kusjuures suurimat paranemist täheldati varem ravi alustanud patsientidel.

Patsientidest, kes alustasid ravi Spinrazaga uuringus CS4 (n = 39), täheldati uuringus CS11 uuringu algusest kuni uuringupäevani 265 stabiliseerumist või täiendavaid keskmiste näitajate HFMSE (0,2; SD 3,06) ja RULM (0,7; SD 2,69) paranemist.

Patsientidel, kes alustasid Spinraza ravi uuringus CS11 (n = 20), oli mediaanvanus 4,0 aastat (vahemik 3...8 aastat). Neil patsientidel täheldati uuringus CS11 stabiliseerumist või keskmiste näitajate HFMSE (1,4; SD 4,02) ja RULM (2,1; SD 2,56) paranemist uuringu algusest uuringupäevani 265. Neil 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 ravieelne 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.

Täiendav kliiniline uuring CS7 (EMBRACE) avati patsientidele, kes ei saanud osaleda uuringus CS3B või uuringus CS4 oma ea või SMN2 koopia numbri tõttu. CS7 on 2. faasi randomiseeritud topeltpime platseebouuring sümptomaatilistel patsientidel, kellel on SMA diagnoositud imikueas (≤ 6 kuud) või SMA hilisema algusega (> 6 kuud) ja 2 või 3 SMN2 koopiaga (1. osa), millele järgnes pikaajaline avatud jätku-uuring (2. osa). Uuringu 1. osas oli patsientide jälgimisperioodi mediaanaeg 302 päeva.

Kõik patsiendid, kes said Spinrazat, olid 1. osa ennetähtaegsel lõpetamisel elus, kuid üks kontrollrühma patsient suri 289. uuringupäeval. Lisaks ei vajanud ükski Spinraza- või platseeborühma patsientidest püsiva ventilatsiooni kasutamist. Imikuea SMA algusega 13-st patsiendist, vastasid 7 patsienti 9-st (78%; 95% CI: 45, 94) Spinraza rühmas ja 0 patsienti 4-st (0%; 95% CI: 0, 60) platseeborühmas motoorsustähise vastuskriteeriumidele (vastavalt HINEi 2. jaole: suurenemine ≥ 2 punkti [või maksimaalne näit] löömisvõime mootorikatähise korral VÕI suurenemine ≥ 1 punkti peahoiu, ümberpööramise, istumise, ronimise, seismise või kõndimise mootorikatähiste korral ja rohkem paranenud kui halvenenud mootorikakategooriaid). Hilisema SMA algusega 8-st patsiendist vastasid sellele vastusmääratlusele 4 patsienti 5-st (80%; 95% CI: 38, 96) Spinraza rühmas ja 2 patsienti 3-st (67%; 95% CI: 21, 94) platseeborühmas.

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 22 päeva.

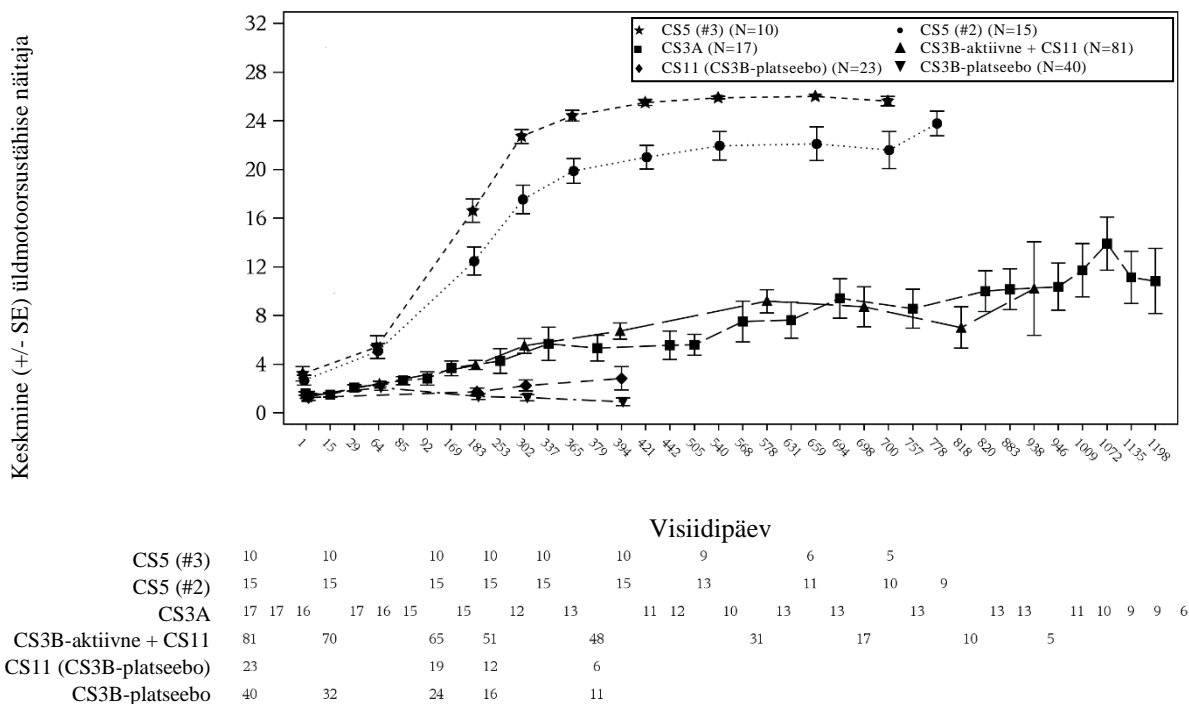
Vaheanalüüs viidi läbi, kui patsientide uuringuaja mediaan oli 27,1 kuud (15,1...35,5 kuud) ja patsientide mediaanvanus viimase visiidi ajal oli 26,0 kuud (14,0...34,3 kuud). Vaheanalüüsis olid kõik 25 patsienti (2 SMN2 geenikoopiat, n = 15; 3 SMN2 geenikoopiat, n = 10) elus ilma püsiva ventilatsioonita. Esmast tulemusnäitajat, aega surmani või respiratoorse sekkumiseni (defineeritud kui invasiivne või mitteinvasiivne ventilatsioon ≥ 6 tundi päevas pidevalt ≥ 7 järjestikusel päeval VÕI trahheostoomia), ei saanud hinnata, sest sündmusi oli liiga vähe. Neli patsienti (2 SMN2 koopiat) vajasisid respiratoorset sekkumist > 6 tunni päevas pidevalt ≥ 7 päeva jooksul, kellel kõigil alustati ägeda pöörduva haiguse ajal ventilatsioonitoetust.

Patsiendid saavutasid I või II tüüpi SMA puhul ootamatud ja pigem normaalsele arengule vastavad arengutähised. Vaheanalüüsil olid kõik 25 (100%) patsienti saavutanud WHO toetuseta istumise motoorsustähise, 22 (88%) patsienti olid võimelised abiga käima. Patsientide hulgast, kes olid vanemad kui WHO määratletud oodatav saavutusaken (95. protsentiil), kõndisid 22-st patsiendist 17 (77%) iseseisvalt. Keskmine CHOP INTENDi näitaja viimasel hindamisel oli 61,0 (46...64) patsientidel, kellel oli 2 SMN2 koopiat, ja 62,6 (58...64) patsientidel, kellel oli 3 SMN2 koopiat. Kõigil patsientidel oli viimase hindamise ajal võime imeda ja neelata, 22 (88%) imikul saavutati HINE-i 1. jao järgi maksimaalne näitaja.

Patsientide seas, kes jõudsid vaheanalüüsis 700. päeva visiidini (n = 16), 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 (istumine ilma toeta, seismine abiga, käputamine, abiga kõndimine, iseseisvalt seismine ja kõndimine) mitesaavutamine. Päeval 700 vastas 7 patsienti

11-st (64%), kellel oli 2 SMN2 geenikoopiat, ja 0 patsienti 5-st (0%), kellel oli 3 SMN2 koopiat, kliiniliselt avaldunud SMA protokollis määratletud kriteeriumidele, kuid nende patsientide kaal suurenes ja nad saavutasid WHO tähised, mis ei olnud kooskõlas I tüübi SMA-ga. Motorsete arengutähiste saavutamise võrdlus sümptomaatilise imikueas tekkinud SMA-ga ja presümptomaatilise SMA-ga patsientidel on esitatud joonisel 3.

Joonis 3. Muutus motorsetes arengutähistes HINE järgi võrreldes uuringu päevadega uuringutes CS3B (ravitud ja imiteeriv kontrollrühm), CS3A, CS5 ja CS11



Joonisel kasutatud patsientide arv: CS5 subjektid ITT hulgast SMN2 koopiate arvuga sulgudes, CS3A: Kahe SMN2 koopiaga subjektid, CS3B: Kahe SMN2 koopiaga subjektid ITT hulgast. CS3B korral on andmed rühmitatud ajavahemikesse alates algusajast. Kõigi uuringute korral visiidid, kus n < 5, ei ole graafikule kantud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

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

Jaotumine

Patsientide lahkamisandmed (n = 3) näitavad, et intratekaalselt manustatud nusinerseen jaotub laialdaselt kesknärvisüsteemis, saavutades terapeutilised tasemed seljaaju sihtkudedes. Tõestati ka

nusinerseeni sisaldumist neuronites ning pea- ja seljaaju muud tüüpi rakkudes ning perifeersetes kudedes nagu skeletilihased, maks ja neerud.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Koostoimed

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

Omadused patsientide erirühmades

Neeru- ja maksakahjustus

Nusinerseeni farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Maksa- või neerupuudulikkuse kui ühismuutujate toimet ei olnud võimalik populatsiooni farmakokineetilises mudelis põhjalikult hinnata, arvestades kliiniliselt olulise maksa- või neerupuudulikkuse harva esinemist patsientidel. Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides ei esinenud ilmset 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 refleksi puudumine, mis tekkis kõigis uuringutes suurimate annusetasemetes 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 lahus kasutamata, tuleb see külmkappi tagasi panna (vt lõik 6.4).

5. Vahetult enne manustamist tuleb eemaldada plastkate ja sisestada süstlanõel läbi ümbrise keskosa viaali, et tõmmata välja sobiv kogus ravimit. Spinraza't ei tohi lahjendada. Väliste filtrite kasutamine ei ole vajalik.
6. Kui süstlasse tõmmatud lahust ei kasutata 6 tunni jooksul, tuleb see ära visata.
7. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biogen 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 Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

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

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa 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 2026.

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, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

Biogen 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*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise 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 kasutada
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 verehüübimises osalevatele vererakkudele. Enne kui teile või teie lapsele manustatakse Spinraza't, võib arst määrata vereanalüüsid, et kontrollida, kas teie või teie lapse veri hüübib normaalselt. See ei pruugi olla vajalik iga kord, kui teile või teie lapsele Spinraza't manustatakse.

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

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 kasutada

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).
- Ülitundlikkusreaktsioon (allergiline või allergiasarnane reaktsioon, millega võib kaasneda näo, huulte või keele turse, lööve või sügelemine)

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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

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

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

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

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 765740

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.