

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spinraza 12 mg šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

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

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Spinraza ir paredzēts 5q spinālās muskuļu atrofijas ārstēšanai.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

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

Lēmums ārstēt jāpamato ar individualizētu speciālista novērtējumu, ārstēšanas paredzamos ieguvumus konkrētajam pacientam salīdzinot ar Spinraza terapijas iespējamo risku. Pacienti, kuriem piedzimstot ir izteikts hipotonuss un elpošanas mazspēja, Spinraza nav pētīts, un viņiem smagā izdzīvošanas motoneirona (*survival motor neuron*, SMN) proteīna deficīta dēļ var nebūt klīniski nozīmīga ieguvuma.

#### Devas

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

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

#### *Ārstēšanas ilgums*

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

#### *Izlaistas vai novēlotas devas*

Ja ir novēlota vai izlaista piesātinošā vai uzturošā deva, Spinraza jāievada atbilstoši zemāk 1. tabulā attēlotajai shēmai.

## 1. tabula. Ieteikumi novēlotas vai izlaistas devas gadījumā

| Novēlota vai izlaista deva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Devas ievadīšanas laiks                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Piesātinošā deva</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Novēloto vai izlaisto piesātinošo devu ievadīt, cik drīz vien iespējams, starp devām ievērojot vismaz 14 dienu starplaiku; nākamās devas turpināt ievadīt atbilstoši nozīmētajiem intervāliem pēc pēdējās devas.</li> </ul> <p>Piemērs: ja trešā piesātinošā deva ir ievadīta 30 dienas vēlāk - 58. dienā (sākotnēji ieplānotās 28. dienas vietā), tad ceturtā piesātinošā deva jāievada 35 dienas vēlāk - 93. dienā (sākotnēji ieplānotās 63. dienas vietā), un uzturošā deva jāievada pēc 4 mēnešiem.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Uzturošā deva</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Devas ievadīšanas laiks</b>                                                                                                                                                                                                                               |
| no > 4 līdz < 8 mēnešiem pēc pēdējās devas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Novēloto uzturošo devu ievadīt, cik drīz vien iespējams, pēc tam</li> <li>Nākamo uzturošo devu ievadīt atbilstoši sākotnēji ieplānotajam datumam, ja vien starp šīm devām ir vismaz 14 dienu starplaiks* ;</li> </ul> |
| no ≥ 8 līdz < 16 mēnešiem pēc pēdējās devas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Izlaisto devu ievadīt, cik drīz vien iespējams, un pēc tam ievadīt nākamo devu pēc 14 dienām* ;</li> </ul>                                                                                                            |
| no ≥ 16 līdz < 40 mēnešiem pēc pēdējās devas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Izlaisto devu ievadīt, cik drīz vien iespējams, un pēc tam ievadīt nākamo devu pēc 14 dienām, pēc tam ievadīt trešo devu pēc 14 dienām* ;</li> </ul>                                                                  |
| ≥ 40 mēneši pēc pēdējās devas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ievadīt visu piesātinošo devu shēmu atbilstoši nozīmētajiem intervāliem (0., 14., 28. un 63. dienā)* ;</li> </ul>                                                                                                     |
| *pēc tam atbilstoši iepriekš norādītajiem ieteikumiem 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāievada uzturošā deva, un tā jāatkārto ik pēc 4 mēnešiem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                              |

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi*

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

#### *Aknu darbības traucējumi*

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

### Lietošanas veids

Spinraza paredzēts intratekālai lietošanai lumbālpunkcijas veidā.

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

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

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

### 4.3. Kontrindikācijas

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

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Lumbālpunkcijas procedūra

Pastāv ar lumbālpunkcijas procedūru saistītu nevēlamu blakusparādību risks (piemēram, arahnoidīts, galvassāpes, sāpes mugurā, vemšana; skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar šo ievadīšanas veidu saistītās iespējamās grūtības var novērot ļoti jauniem pacientiem un pacientiem ar skoliozi. Spinraza intratekāļās ievadīšanas atvieglošanai pēc ārsta ieskatiem var apsvērt ultraskaņas vai citas attēlveidošanas metodes izmantošanu. Ja ir aizdomas par arahnoidītu, jāveic magnētiskās rezonanses (MR) izmeklēšana, lai apstiprinātu arahnoidītu un noteiktu iekaisuma pakāpi. Konstatējot arahnoidītu, injekcijas vietas izmantošana nav pieļaujama, līdz tiek izslēgts lokāls iekaisums.

#### Trombocitopēnija un asinsreces traucējumi

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

#### Toksiska ietekme uz nierēm

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

#### Hidrocefālija

Pacientiem, kuri ārstēti ar nuzinersēnu, pēcreģistrācijas laikā ziņots par komunikatīvu hidrocefāliju, kas nav saistīta ar meningītu, vai asiņošanu. Dažiem pacientiem implantēja ventrikuloperitoneālu šuntu. Pacientiem ar apziņas traucējumiem jāapsver nepieciešamība novērtēt hidrocefāliju. Ārstēšanas ar nuzinersēnu riski un ieguvumi pacientiem ar ventrikuloperitoneālu šuntu pašlaik nav zināmi, tāpēc rūpīgi jāapsver ārstēšanas uzturēšana.

#### Palīgvielas

##### *Nātrijs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 5 ml flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

##### *Kālijs*

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā 5 ml flakonā, – būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

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

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nuzinersēns/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

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

##### Fertilitāte

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

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Spinraza lietošanu, izmantojot lumbālpunkcijas procedūru, bija galvassāpes, vemšana un sāpes mugurā. Spinraza drošums tika novērtēts klīniskajos pētījumos, pamatojoties uz diviem 3. fāzes klīniskajiem pētījumiem zīdaiņiem (CS3B) un bērniem (CS4) ar SMA, kā arī vienu 2. fāzes pētījumu zīdaiņiem un bērniem ar SMA (CS7) un atklātiem pētījumiem presimptomātiskiem zīdaiņiem (CS5), kuriem ģenētiski diagnosticēta SMA, un zīdaiņiem un bērniem ar SMA. Pētījumā CS11 tika iekļauti pacienti ar slimības sākumu zīdaiņa vecumā un pacienti ar slimības sākumu vēlāk, ieskaitot tos, kuri bija pabeiguši daļību pētījumos CS3B, CS4 un CS12. No 352 pacientiem, kuri Spinraza saņēma ne ilgāk par 10,8 gadiem, 256 pacientu ārstēja vismaz 5 gadus.

##### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Spinraza drošuma novērtējums pamatojas uz pacientu datiem no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas uzraudzības perioda. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Spinraza lietošanu, ir apkopotas 2. tabulā.

Nevēlamo blakusparādību novērtējuma pamatā ir turpmāk norādītais biežums:

Ļoti bieži ( $\geq 1/10$ )

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

## 2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Spinraza ievadišanu

| MedDRA orgānu sistēmu klase                     | Nevēlamā blakusparādība                            | Biežuma kategorija                     |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Infekcijas un infestācijas                      | Meningīts                                          | Nav zināms                             |
| Imūnās sistēmas traucējumi                      | Paaugstināta jutība**                              | Nav zināms                             |
| Nervu sistēmas traucējumi                       | Galvassāpes*<br>Aseptisks meningīts<br>Arahnoidīts | Ļoti bieži<br>Nav zināms<br>Nav zināms |
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi                | Vemšana*                                           | Ļoti bieži                             |
| Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Sāpes mugurā*                                      | Ļoti bieži                             |

\* Nevēlamās blakusparādības, kas uzskatāmas par saistītām ar lumbālpunkcijas procedūru. Šīs blakusparādības var uzskatīt par pēclumbālpunkcijas sindroma izpausmēm. Par šīm nevēlamajām blakusparādībām ziņoja pētījumā CS4 (vēlāk sākusies SMA) ar sastopamības biežumu, kas bija vismaz par 5% augstāks pacientiem, kurus ārstēja ar Spinraza (n = 84), salīdzinājumā ar imitācijas kontroles grupu.

\*\* Piemēram, angioedēma, nātrene un izsitumi.

Pēcreģistrācijas periodā novēroti komunikatīvās hidrocefālijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

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

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

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## 4.9. Pārdozēšana

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

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

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas zāles muskuļu un skeleta sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: M09AX07.

### Darbības mehānisms

Nuzinersēns ir antisenses oligonukleotīds (*antisense oligonucleotide*, ASO), kas palielina eksona 7 iekļaušanas īpatsvaru izdzīvošanas motoneirona 2 (*survival motor neuron 2*, SMN2) matricēs

ribonukleīnskābes (mRNS) transkriptos, saistoties pie intronu splaisinga apslāpēšanas vietas (*intronic splice silencing*, ISS-N1), kas atrodas SMN2 pre-matrices ribonukleīnskābes (pre-m-RNS) intronā 7. Saistoties ASO izspiež splaisinga faktorus, kas parasti nomāc splaisingu. Izspiežot šos faktorus, eksons 7 saglabājas SMN2 mRNS, tāpēc, kad tiek producēta SMN2 mRNS, iespējama tās translācija par funkcionālu pilna garuma SMN proteīnu.

SMA ir progresējoša neiromuskulāra slimība, ko izraisa mutācijas hromosomā 5q SMN1 gēnā. Otrs gēns SMN2, kas atrodas tuvu SMN1, atbild par neliela SMN proteīnu daudzuma producēšanu. SMA ir slimības klīniskais spektrs, un slimības smaguma pakāpe ir saistīta ar mazāku skaitu SMN2 gēna kopiju un simptomu parādīšanos agrākā vecumā.

### Imūngenitāte

Imunogēnā atbildes reakcija uz nizinersēnu tika novērtēta 342 pacientiem, nosakot APZ pēc pētījuma sākuma paņemtajos plazmas paraugos. Kopumā 36 ar Spinraza ārstētiem pacientiem (11%) izveidojās ārstēšanas izraisītas APZ, no kurām 14 (4%) bija pārejošas un 22 (6%) bija pastāvīgas. Netika novērota būtiska APZ ietekme uz efektivitāti vai drošumu, nosakot pēc nevēlamo blakusparādību biežuma, tostarp paaugstinātas jutības reakcijas, anafilaktiskas reakcijas un angioedēmas.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### Simptomātiski pacienti

#### Slimības sākums zīdaiņa vecumā

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

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

Saskaņā ar gala analīzes datiem statistiski ticami procentuāli lielāka pacientu daļa sasniedza atbilstību motorisko funkciju starpmērķa atbildes reakciju sasnieguša pacienta definīcijai Spinraza grupā (51%), salīdzinot ar imitācijas kontroles grupu (0%) ( $p < 0,0001$ ). Kā primāro mērķa kritēriju novērtēja laiku līdz nāvei vai pastāvīgai ventilēšanai ( $\geq 16$  stundas ventilēšanas dienā nepārtraukti  $> 21$  dienu, kad nav akūta atgriezeniska notikuma vai traheostomijas). Statistiski ticamu ietekmi uz dzīvildzi bez notikumiem, kopējo dzīvildzi, tādu pacientu procentuālo daļu, kas sasniedza atbilstību motorisko funkciju starpmērķa atbildes reakciju sasnieguša pacienta definīcijai, un tādu pacientu procentuālo daļu, kam Filadelfijas Bērnu slimnīcas zīdaiņu testa par neiromuskulārajām slimībām (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) sākotnējais rādītājs uzlabojās par vismaz 4 punktiem, novēroja pacientiem Spinraza grupā, salīdzinot ar imitācijas kontroles grupu (3. tabula).

Efektivitātes kopā 18 pacientiem (25%) Spinraza grupā un 12 pacientiem (32%) imitācijas kontroles grupā bija nepieciešama pastāvīga ventilēšana. No šiem pacientiem 6 (33%) Spinraza grupā un 0 (0%)

imitācijas kontroles grupā atbilda protokolā definētajiem kritērijiem par motorisko funkciju starpmērķa atbildes reakciju sasniegušu pacientu.

### 3. tabula. Primārie un sekundārie mērķa kritēriji gala analizē – pētījums CS3B

| Efektivitātes rādītājs                                                                                                                                                                             | Ar Spinraza ārstētie<br>pacienti           | Imitācijas kontroles<br>pacienti |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
| Dzīvildze                                                                                                                                                                                          |                                            |                                  |
| Dzīvildze bez notikumiem <sup>2</sup>                                                                                                                                                              |                                            |                                  |
| Mirušo vai pastāvīgi ventilēto<br>pacientu skaits                                                                                                                                                  | 31 (39%)                                   | 28 (68%)                         |
| Riska attiecība (95% TI)                                                                                                                                                                           | 0,53 (0,32 – 0,89)                         |                                  |
| <i>p</i> vērtība <sup>6</sup>                                                                                                                                                                      | <i>p</i> = 0,0046                          |                                  |
| Kopējā dzīvildze <sup>2</sup>                                                                                                                                                                      |                                            |                                  |
| Mirušo pacientu skaits                                                                                                                                                                             | 13 (16%)                                   | 16 (39%)                         |
| Riska attiecība (95% TI)                                                                                                                                                                           | 0,37 (0,18 – 0,77)                         |                                  |
| <i>p</i> vērtība <sup>6</sup>                                                                                                                                                                      | <i>p</i> = 0,0041                          |                                  |
| Motoriskās funkcijas                                                                                                                                                                               |                                            |                                  |
| Motorisko funkciju starpmērķi <sup>3</sup>                                                                                                                                                         |                                            |                                  |
| Procentuālā daļa, kas sasniedza<br>atbilstību iepriekš definētiem<br>motorisko funkciju starpmērķa<br>atbildes reakciju sasnieguša pacienta<br>kritērijiem ( <i>HINE</i> 2. sadaļa) <sup>4,5</sup> | 37 (51%) <sup>1</sup><br><i>p</i> < 0,0001 | 0 (0%)                           |
| Procentuālā daļa 183. dienā                                                                                                                                                                        | 41%                                        | 5%                               |
| Procentuālā daļa 302. dienā                                                                                                                                                                        | 45%                                        | 0%                               |
| Procentuālā daļa 394. dienā                                                                                                                                                                        | 54%                                        | 0%                               |
| Procentuālā daļa, kam uzlabojās<br>motorisko funkciju starpmērķa<br>kopējais punktu skaits                                                                                                         | 49 (67%)                                   | 5 (14%)                          |
| Procentuālā daļa, kam pasliktinājās<br>motorisko funkciju starpmērķa<br>kopējais punktu skaits                                                                                                     | 1 (1%)                                     | 8 (22%)                          |
| <i>CHOP INTEND</i> <sup>3</sup>                                                                                                                                                                    |                                            |                                  |
| Procentuālā daļa, kam rādītājs<br>uzlabojās par 4 punktiem                                                                                                                                         | 52 (71%)<br><i>p</i> < 0,0001              | 1 (3%)                           |
| Procentuālā daļa, kam rādītājs<br>pasliktinājās par 4 punktiem                                                                                                                                     | 2 (3%)                                     | 17 (46%)                         |
| Procentuālā daļa, kam novēroja<br>jebkādu uzlabojumu                                                                                                                                               | 53 (73%)                                   | 1 (3%)                           |
| Procentuālā daļa, kam novēroja<br>jebkādu pasliktinājumu                                                                                                                                           | 5 (7%)                                     | 18 (49%)                         |

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

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

<sup>3</sup> Gala analizē *CHOP INTEND* un motorisko funkciju starpmērķi analizēja, izmantojot efektivitātes kopu (Spinraza *n* = 73; imitācijas kontrole *n* = 37).

<sup>4</sup> Novērtēts vēlākajā no pētījuma centra apmeklējuma reizēm 183. dienā, 302. dienā un 394. dienā.

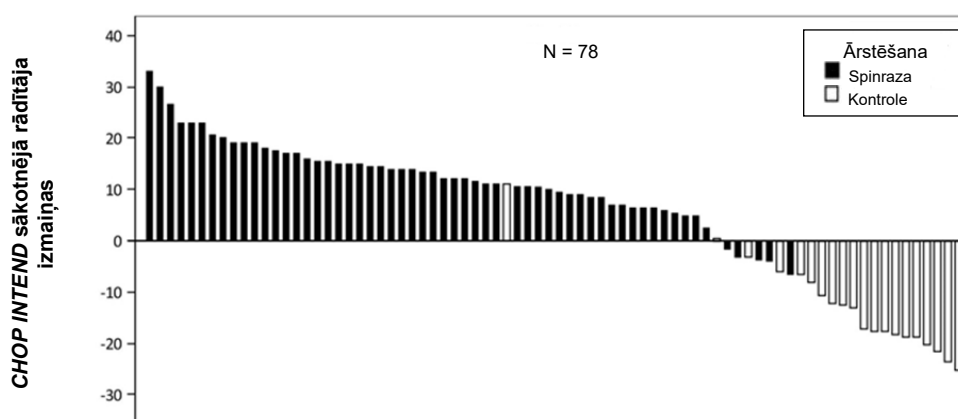
<sup>5</sup> Saskaņā ar Hemersmita zīdaiņu neiroloģiskās izmeklēšanas (*Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE*)

2. sadaļu: ≥ 2 punktu palielinājums [vai maksimālais punktu skaits] spēja spārdīties VAI ≥ 1 punkta palielinājums motorisko funkciju starpmērķos: galvas kustību kontrolēšana, velšanās, sēdēšana, rāpošana, stāvēšana vai staigāšana UN motorisko funkciju starpmērķu kategorijas, kurās ir uzlabojums, ir vairāk par tām, kurās ir pasliktinājums, – šai primārajai analīzei definēts kā atbildes reakciju sasniedzis pacients.

<sup>6</sup> Pamatots ar *log-rank* testu, stratificējot pēc slimības ilguma.

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

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



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

Lai šiem pacientiem sekotu ilgtermiņā, pēc pētījuma CS3B beigām 89 pacienti (Spinraza: n = 65; imitācijas kontrole: n = 24) tika iesaistīti pētījumā CS11 (SHINE). Pētījums CS11 ir atklāts pagarinātais pētījums SMA pacientiem, kuri ir iepriekš piedalījušies citos Spinraza klīniskajos pētījumos. Pacienti, kuri pētījumā CS3B tika randomizēti Spinraza lietošanai un tostarp Spinraza lietošanas pagarinājumam pētījumā CS11, saņēma zāles 6 līdz 3 043 dienas (mediāna: 2 443 dienas). Pacienti, kuri pētījumā CS3B tika randomizēti imitatora lietošanai, un kuri vēlāk uzsāka Spinraza lietošanu pētījumā CS11, saņēma zāles 65 līdz 2 520 dienas (mediāna: 2 090 dienas).

Motoriskās funkcijas uzlabojumi tika novēroti pacientiem, kuri turpināja lietot Spinraza pēc pētījuma CS3B, kā arī tiem, kuri sāka lietot Spinraza pētījuma CS11 ietvaros (3. attēls), un būtiskākais uzlabojums tika novērots pacientiem, kuriem ārstēšana tika uzsākta ātrāk. Lielākā daļa pacientu savā pēdējā vizītē pēc Spinraza lietošanas uzsākšanas pētījumā CS3B vai pētījumā CS11 bija dzīvi.

Pacientu, kuri uzsāka lietot Spinraza pētījumā CS3B, vecuma mediāna bija 5,5 mēneši (diapazonā no 1,7 līdz 14,9 mēnešiem). No Spinraza uzsākšanas un ieskaitot ārstēšanas pagarināšanu pētījumā CS11, laika mediāna līdz nāvei vai pastāvīgai ventilēšanai bija 1,4 gadi. Pētījuma CS11 nobeigumā 60 no 81 pacients (74%) bija dzīvi, un 41 no 81 pacients (51%) bija dzīvs un neatbilda pētījuma CS11 pastāvīgas ventilēšanas definīcijai. Vidējais kopējais motorisko funkciju punktu skaits HINE-2 palielinājās par 5,3 (SN 4,6; n = 52) un *CHOP INTEND* punktu skaits palielinājās par 18,4 (SN 14,7; n = 38) punktiem kopš Spinraza lietošanas uzsākšanas līdz novērošanas vizītei attiecīgi 394. un 2 198. dienā.

Pacientiem, kuri pētījumā CS3B tika randomizēti imitatora lietošanai un kuriem tika uzsāka Spinraza lietošana pētījumā CS11, vecuma mediāna bija 17,8 mēneši (diapazonā no 10,1 līdz 23,0 mēnešiem). Pirms Spinraza uzsākšanas 12 no 24 pacientiem (50%) pētījumā CS11 atbilda pastāvīgas ventilēšanas definīcijai. Laika mediāna līdz nāvei vai pastāvīgai ventilēšanai bija 2,76 gadi pēc Spinraza uzsākšanas pētījumā CS11. Pētījuma CS11 noslēgumā 19 no 24 pacientiem (79%) bija dzīvi un 6 no 12 pacientiem (50%) bija dzīvi bez pastāvīgas ventilēšanas nepieciešamības. No pētījuma CS11 sākuma stāvokļa līdz novērošanas vizītei attiecīgi 394. vai 2 198. dienā tika novērots vidējā kopējā motorisko funkciju punktu skaita uzlabojums par 1,4 (SN 1,8; n = 12) un *CHOP INTEND* punktu skaita uzlabojums par 11,5 (SN 12,2; n = 10).

Šo rezultātu pamatā ir atklāts 2. fāzes pētījums simptomātiskiem pacientiem, kuriem diagnosticēta SMA (CS3A). Klīnisko pazīmju un simptomu parādīšanās vecuma mediāna bija 56 dienas, pacientiem bija 2 SMN2 gēna kopijas (n = 17) vai 3 SMN2 gēna kopijas (n = 2) (SMN2 gēna kopiju skaits nav

zināms 1 pacientam). Uzskatīja, ka pacientiem šajā pētījumā, ļoti iespējams, attīstīsies I tipa SMA. Vecuma mediāna pirmās devas ievadīšanas brīdī bija 162 dienas.

Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu procentuālā daļa, kuriem vērojams uzlabojums vienā vai vairākās motorisko funkciju starpmērķu kategorijās (saskaņā ar *HINE* 2. sadaļu:  $\geq 2$  punktu palielinājums [vai maksimālais punktu skaits] spēja spārdīties vai patvaļīgi satvert vai  $\geq 1$  punkta palielinājums motorisko funkciju starpmērķos: galvas kustību kontrolēšana, velšanās, sēdēšana, rāpošana, stāvēšana vai staigāšana). Divpadsmit pacienti no 20 pacientiem (60%) pētījumā atbilda primārajam mērķa kritērijam ar vidējā motorisko funkciju starpmērķa uzlabošanas laika gaitā. Vidējā *CHOP INTEND* rādītāja uzlabošanas laika gaitā novēroja no sākuma līdz 1072. dienai (vidējā izmaiņa 21,30). Kopumā 11 pacienti no 20 pacientiem (55%) atbilda mērķa kritērijam – *CHOP INTEND* kopējā punktu skaita palielināšanās par  $\geq 4$  punktiem kopš pēdējās pētījuma centra apmeklējuma reizes. No 20 iesaistītajiem pacientiem 11 (55%) pēdējās vizītes laikā bija dzīvi un bez pastāvīgas ventilēšanas. Četri pacienti atbilda pastāvīgas ventilēšanas kritērijiem un pieci pacienti pētījuma laikā nomira.

#### *Vēlāks slimības sākums*

Pētījums CS4 (CHERISH) bija randomizēts, dubultmaskēts, ar imitācijas procedūru kontrolēts 3. fāzes pētījums par 126 simptomātiskiem pacientiem, kuriem SMA sākusies vēlāk (simptomi parādījušies pēc 6 mēnešu vecuma). Pacientus randomizēja attiecībā 2:1 Spinraza grupā (kam ievadīja 3 piesātinošas devas un ik pēc 6 mēnešiem uzturošas devas) vai imitācijas kontroles grupā, ārstēšanas ilgums bija no 324 līdz 482 dienām. Vecuma mediāna atlases brīdī bija 3 gadi, bet SMA klīnisko pazīmju un simptomu parādīšanās vecuma mediāna bija 11 mēneši. Lielākajai daļai pacientu (88%) ir 3 SMN2 gēna kopijas (8% ir 2 kopijas, 2% ir 4 kopijas, bet 2% kopiju skaits nav zināms). Sākotnējais paplašinātās Hemersmita motorisko funkciju skalas (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE*) vidējais punktu skaits pacientiem bija 21,6, vidējais rādītājs pārstrādātajā augšējo ekstremitāšu moduļa testā (*revised upper limb module, RULM*) bija 19,1, visi pacienti spēja patstāvīgi sēdēt, bet neviens pacients nespēja patstāvīgi staigāt. Uzskatīja, ka pacientiem šajā pētījumā, ļoti iespējams, attīstīsies II vai III tipa SMA. Sākotnējais slimības raksturojums parasti bija līdzīgs, izņemot neatbilstību tādu pacientu procentuālajā attiecībā, kuri jebkad sasnieguši spēju stāvēt bez atbalsta (13% pacientu Spinraza grupā un 29% imitācijas kontroles grupā) vai staigāt ar atbalstu (24% pacientu Spinraza grupā un 33% imitācijas kontroles grupā).

Gala analīzē statistiski nozīmīgs uzlabojums, salīdzinot *HFMSE* punktu skaitu sākumā un 15. mēnesī, bija redzams Spinraza grupā salīdzinājumā ar imitācijas kontroles grupu (4. tabula, 2. attēls). Analīzi veica par ārstēšanai paredzēto (*Intent to Treat, ITT*) pacientu grupu (Spinraza:  $n = 84$ ; imitācijas kontrole:  $n = 42$ ), un *HFMSE* dati pēc sākumposma pacientiem bez vizītes 15. mēnesī tika attiecināti, izmantojot daudzkārtīgo attiecināšanas metodi. To *ITT* grupas pacientu apakškopas analīze, kuriem 15. mēnesī bija novērotas vērtības, uzrādīja konsekventus, statistiski nozīmīgus rezultātus. No tiem, kuriem 15. mēnesī bija novērotas vērtības, lielākai ar Spinraza ārstēto dalībnieku proporcijai kopējais *HFMSE* punktu skaits bija uzlabojies (attiecīgi 73% salīdzinājumā ar 41%) un mazākai ar Spinraza ārstēto dalībnieku proporcijai tas bija pasliktinājies (attiecīgi 23% salīdzinājumā ar 44%), salīdzinot ar imitācijas kontroli. Sekundārie mērķa kritēriji, starp kuriem bija funkcionālie mērījumi un PVO motorisko funkciju starpmērķa kritēriju sasniegšana, tika oficiāli statistiski pārbaudīti un ir apkopoti 4. tabulā.

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

4. tabula. Primārie un sekundārie mērķa kritēriji gala analizē – pētījums CS4<sup>1</sup>

|                                                                                                                                                                          | Ar Spinraza ārstētie<br>pacienti              | Imitācijas kontroles<br>pacienti |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>HFMSE rādītājs</b><br>HFMSE sākotnējā kopējā punktu<br>skaita izmaiņas pēc 15 mēnešiem <sup>1,2,3</sup>                                                               | 3,9 (95% TI: 3,0; 4,9)<br>$p = 0,0000001$     | -1,0 (95% TI: -2,5; 0,5)         |
| Tādu pacientu procentuālā daļa,<br>kuriem līdz 15. mēnesim sākotnējais<br>rādītājs uzlabojās par vismaz<br>3 punktiem <sup>2</sup>                                       | 56,8% (95% TI: 45,6; 68,1)<br>$p = 0,0006^5$  | 26,3% (95% TI: 12,4; 40,2)       |
| <b>RULM</b><br>RULM kopējā punktu skaita vidējās<br>izmaiņas no sākuma līdz<br>15. mēnesim <sup>2,3</sup>                                                                | 4,2 (95% TI: 3,4; 5,0)<br>$p = 0,0000001^6$   | 0,5 (95% TI: -0,6; 1,6)          |
| <b>PVO motorisko funkciju<br/>starpmērķi</b><br>Tādu pacientu procentuālā daļa, kuri<br>pēc 15 mēnešiem sasnieguši jaunus<br>motorisko funkciju starpmērķus <sup>4</sup> | 19,7% (95% TI: 10,9;<br>31,3)<br>$p = 0,0811$ | 5,9% (95% TI: 0,7;<br>19,7)      |

<sup>1</sup> Pētījumu CS4 pārtrauca, kad primārā mērķa kritērija statistiskā analīze bija pozitīva starpposma analīzē (statistiski nozīmīgs sākotnējā HFMSE punktu skaita uzlabojums tika novērots, salīdzinot ar Spinraza ārstētos pacientus un imitācijas kontroles pacientus (Spinraza salīdzinājumā ar imitācijas kontroli: 4,0 salīdzinājumā ar -1,9;  $p = 0,0000002$ )).

<sup>2</sup> Novērtēts, izmantojot ārstēšanai paredzēto pacientu grupu (Spinraza  $n = 84$ ; imitācijas kontrole  $n = 42$ ); dati par pacientiem bez vizītes 15. mēnesī tika attiecināti, izmantojot daudzkārtīgo attiecināšanas metodi.

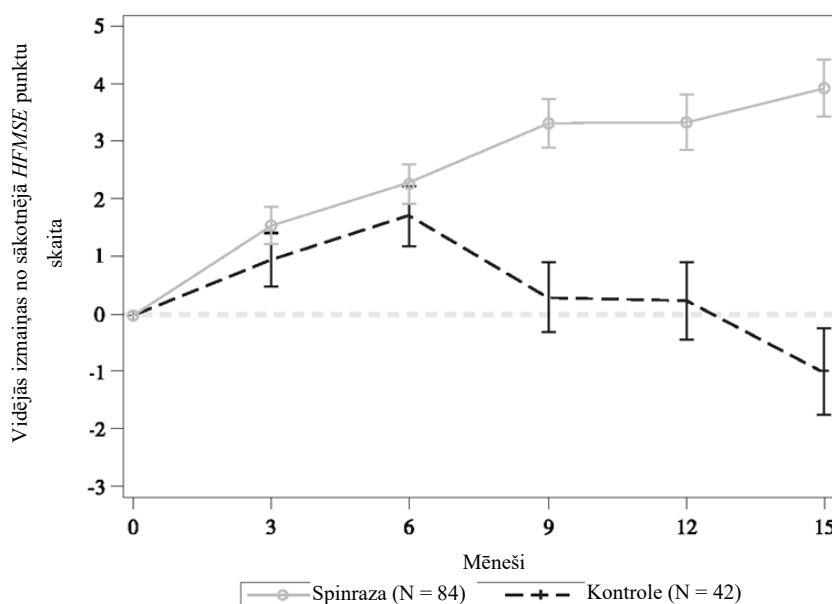
<sup>3</sup> Mazāko kvadrātu vidējā vērtība.

<sup>4</sup> Novērtēts, izmantojot efektivitātes datu kopu 15. mēnesī (Spinraza  $n = 66$ ; imitācijas kontrole  $n = 34$ ); gadījumos, kad datu trūka, analīze tika pamatota ar attiecinātajiem datiem.

<sup>5</sup> Rādītāju pamato loģistiskā regresija ar ārstēšanas efektu un pielāgojumu katra dalībnieka vecumam atlases brīdī un HFMSE punktu skaitam sākumā.

<sup>6</sup> Nominālā  $p$  vērtība.

2. attēls. Vidējās izmaiņas no sākotnējā HFMSE punktu skaita laika gaitā – gala analīze (ITT) – pētījums CS4<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Dati par pacientiem bez vizītes 15. mēnesī tika attiecināti, izmantojot daudzkārtīgo attiecināšanas metodi

<sup>2</sup> Kļūdu josla attaino +/- standarta kļūdu

Pēc pētījuma CS4 (CHERISH) beigām 125 (83, kuri saņēma Spinraza, un 42, kuri saņēma imitatoru) pacienti tika iesaistīti pētījumā CS11 (SHINE), kurā visi pacienti saņēma Spinraza. Lielākā daļa ar Spinraza ārstēto pacientu piedzīvoja stabilizāciju vai motoriskās funkcijas uzlabojumus, un būtiskākais uzlabojums tika novērots pacientiem, kuriem ārstēšana tika uzsākta ātrāk.

Pacientiem, kuriem ārstēšana ar Spinraza tika uzsākta pētījumā CS4, vecuma mediāna bija 4,1 gads (diapazonā no 2,1 līdz 9,2 gadiem). Kopš Spinraza lietošanas uzsākšanas un ieskaitot ārstēšanas pagarinājumu pētījumā CS11, pacientiem zāļu saņemšanas ilguma mediāna bija 7,2 gadi (diapazonā no 1,3 līdz 8,4 gadiem). Novērošanas vizītē 2 070. dienā *HFMSSE* vidējais rādītājs palielinājās par 1,3 (SN 9,4; n = 54) punktiem un RULM vidējais rādītājs palielinājās par 6,4 (SN 6,5; n = 54) punktiem.

Pacientiem, kuri pētījumā CS4 tika randomizēti imitatora lietošanai un kuriem tika uzsāka Spinraza lietošana pētījumā CS11, vecuma mediāna bija 4,9 gadi (diapazonā no 3,3 līdz 9,0 gadiem). Kopš Spinraza lietošanas uzsākšanas pētījumā CS11, pacientiem zāļu saņemšanas ilguma mediāna bija 5,8 gadi (diapazonā no 2,7 līdz 6,7 gadiem). Novērošanas vizītē 2 070. dienā *HFMSSE* vidējais rādītājs samazinājās par 1,3 (SN 9,3; n = 22) punktiem un RULM vidējais rādītājs palielinājās par 4,2 (SN 4,4; n = 23) punktiem.

Salīdzinoši, slimības dabiskā gaita neārstētiem pacientiem ar līdzīgu vecumu un klīniskām pazīmēm uzrāda progresējošu motorās funkcijas zudumu laika gaitā ar paredzamo vidējā *HFMSSE* rādītāja samazināšanos par 6,6 punktiem līdzīgā 5 gadu periodā.

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

Pacientus novērtēja 3 gadus ilgā ārstēšanas posmā. Ilgstošu uzlabošanos novēroja pacientiem ar II tipa SMA, kuru pieredzētā *HFMSSE* sākotnējā rādītāja vidējā uzlabošanās bija par 5,1 (SN 4,05; n = 11) 253. dienā un 9,1 (SN 6,61; n = 9) 1050. dienā. Vidējais kopējais punktu skaits bija 26,4 (SN 11,91) 253. dienā un 31,3 (SN 13,02) 1050. dienā, stacionāru fāzi nenovēroja. Pacienti ar III tipa SMA uzrādīja *HFMSSE* sākotnējā rādītāja vidējo uzlabošanos par 1,3 (SN 1,87; n = 16) 253. dienā un 1,2 (SN 4,64; n = 11) 1050. dienā. Vidējais kopējais punktu skaits bija 49,8 (SN 12,46) 253. dienā un 52,6 (SN 12,78) 1050. dienā.

Pacientiem ar II tipa SMA augšējo ekstremitāšu moduļa tests tika novadīts ar vidējo uzlabojumu 1,9 (SN 2,68; n = 11) 253. dienā un 3,5 (SN 3,32; n = 9) 1050. dienā. Vidējais kopējais punktu skaits bija 13,8 (SN 3,09) 253. dienā un 15,7 (SN 1,92) 1050. dienā.

Sešu minūšu staigāšanas testu (*six-minute walk test*, *6MWT*) veica tikai ambulatoriem pacientiem. Šiem pacientiem novēroja vidējo uzlabošanos par 28,6 metriem (SN 47,22; n = 12) 253. dienā un 86,5 metriem (SN 40,58; n = 8) 1050. dienā. Vidējais *6MWT* attālums bija 278,5 metri (SN 206,46) 253. dienā un 333,6 metri (SN 176,47) 1050. dienā. Divi iepriekš nepatstāvīgi ambulatorie pacienti (III tips) panāca patstāvīgu staigāšanu, un viens neambulatorais pacients (II tips) panāca patstāvīgu staigāšanu.

Pacientiem, kuri atlases vecuma vai SMN2 kopiju skaita dēļ nebija piemēroti dalībai pētījumā CS3B vai CS4, tika uzsākts papildu klīniskais pētījums CS7 (EMBRACE). CS7 ir randomizēts, dubultmaskēts, ar imitācijas procedūru kontrolēts 2. fāzes pētījums ar simptomātiskiem pacientiem, kuriem ir zīdaiņa vecumā diagnosticēta SMA (pirms 6 mēnešu vecuma) vai vēlāk diagnosticēta SMA (pēc 6 mēnešu vecuma) un 2 vai 3 SMN2 kopijas (1. daļa), kam sekoja ilgtermiņa atklāta pagarinājuma fāze (2. daļa). Pētījuma 1. daļā pacientu novērošanas laika mediāna bija 302 dienas.

Visi pacienti, kuri saņēma Spinraza, 1. daļas agrīnas pārtraukšanas laikā bija dzīvi, tomēr viens pacients kontroles grupā nomira pētījuma 289. dienā. Turklāt nevienam pacientam ne Spinraza, ne imitācijas kontroles grupā nebija nepieciešama pastāvīga ventilēšana. No 13 pacientiem ar zīdaiņa vecumā diagnosticētu SMA, 7 no 9 pacientiem (78%; 95% TI: 45; 94) Spinraza grupā un 0 no 4 pacientiem (0%; 95% TI: 0; 60) imitācijas kontroles grupā atbilda motorisko funkciju starpmērķa atbildes reakcijas kritērijiem (atbilstoši HINE 2. sadaļai:  $\geq 2$  punktu palielinājums [vai maksimālais punktu skaits] spējā spārdīties VAI  $\geq 1$  punkta palielinājums motorisko funkciju starpmērķos: galvas kustību kontrolēšana, velšanās, sēdēšana, rāpošana, stāvēšana vai staigāšana un motorisko funkciju starpmērķu kategorijas, kurās ir uzlabojums, ir vairāk par tām, kurās ir pasliktinājums). No 8 pacientiem ar vēlāk diagnosticētu SMA, 4 no 5 pacientiem (80%; 95% TI: 38; 96) Spinraza grupā un 2 no 3 pacientiem (67%; 95% TI: 21; 94) imitācijas kontroles grupā atbilda šai reakcijas definīcijai.

### *Pieaugušie*

Reālos apstākļos iegūtie klīniskie dati apstiprina nuzinersēna efektivitāti dažiem SMA pieaugušo II un III tipa pacientiem, tam stabilizējot vai uzlabojot motorās funkcijas.

Ārstējot ar nuzinersēnu līdz 14. mēnesim, pacientu skaits, kuriem bija klīniski nozīmīgs uzlabojums no sākumstāvokļa, vērtējot pēc HFMSE ( $\geq 3$  punkti), bija 53 no 129 pacientiem, pacientu skaits ar klīniski nozīmīgu uzlabojumu, vērtējot pēc RULM ( $\geq 2$  punkti), bija 28 no 70 pacientiem, un starp tiem pacientiem, kuri staigāja, 25 no 49 pacientiem bija uzlabojums, vērtējot pēc 6MWT ( $\geq 30$  metri).

Drošuma dati pieaugušo populācijā atbilst zināmajam nuzinersēna drošuma profilam un blakusslimībām, kas saistītas ar SMA pamatslimību.

### *Presimptomātiski zīdaiņi*

Pētījums CS5 (NURTURE) ir atklāts pētījums presimptomātiskiem zīdaiņiem, kuriem ģenētiski diagnosticēta SMA un kurus pētījumā iekļāva 6 nedēļu vai jaunākā vecumā. Uzskatīja, ka pacientiem šajā pētījumā, ļoti iespējams, attīstīsies I vai II tipa SMA. Vecuma mediāna pirmās devas ievadīšanas brīdī bija 22 dienas.

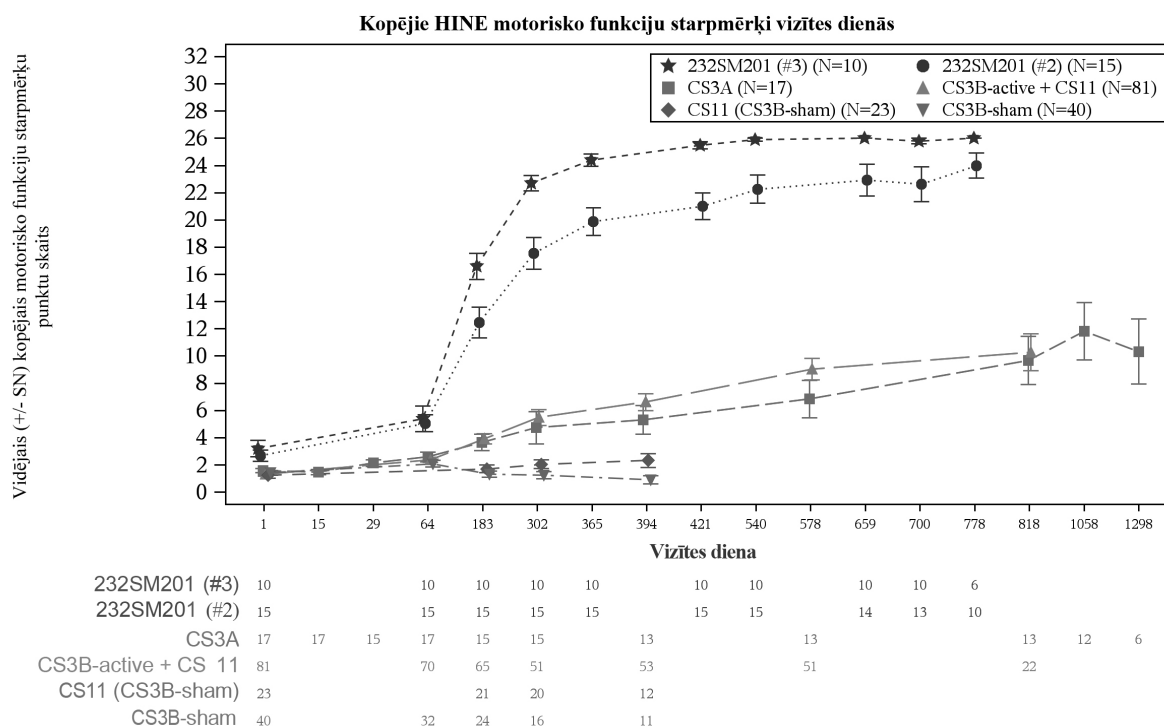
Starpposma analīze tika veikta, kad pacientu pētījumā pavadītā laika mediāna bija 48,3 mēneši (no 36,6 līdz 57,1 mēnesim) un vecuma mediāna pēdējās vizītes laikā bija 46,0 mēneši (no 34,0 līdz 57,1 mēnesim). Starpposma analīzes brīdī visi 25 pacienti (2 SMN2 gēna kopijas,  $n = 15$ ; 3 SMN2 gēna kopijas,  $n = 10$ ) bija dzīvi un bez pastāvīgas ventilēšanas. Primāro mērķa kritēriju — laiku līdz nāvei vai elpošanas atbalstam (definēts kā invazīva vai neinvazīva ventilēšana  $\geq 6$  stundas dienā nepārtraukti  $\geq 7$  dienas pēc kārtas vai traheostomija) — nevarēja noteikt, jo bija pārāk maz notikumu. Četriem pacientiem (2 SMN2 kopijas) bija nepieciešams elpošanas atbalsts  $> 6$  stundas dienā nepārtraukti  $\geq 7$  dienas, un visiem šiem pacientiem ventilēšanas atbalsts tika sākts akūtas atgriezeniskas slimības laikā.

Pacienti sasniedza tādus starpmērķus, kas bija negaidīti I vai II tipa SMA un vairāk atbilda normālai attīstībai. Starpposma analīzes brīdī visi 25 (100%) pacienti bija sasnieguši PVO motoriskās funkcijas starpmērķi patstāvīgu sēdēšanu, 23 (92%) pacienti spēja staigāt ar atbalstu, un 22 (88%) spēja staigāt patstāvīgi. Divdesmit viens (84%) pacients sasniedza maksimālo sasniedzamo *CHOP INTEND* punktu skaitu 64. Visi pacienti pēdējās vizītes reizē (788. dienā), spēja zīst un norīt, un 22 (88%) zīdaiņi bija sasnieguši maksimālo punktu skaitu atbilstoši HINE 1. sadaļai.

700. dienas vizītē novērtēja pacientus, kam attīstījās klīniski izteikta SMA. Protokolā definētie klīniski izteiktas SMA kritēriji ietvēra vecumam pielāgotu ķermeņa masu zem PVO piektās procentiles, 2 vai vairāk nozīmīgāko ķermeņa masas pieauguma līknes procentiļu samazināšanos, perkutānās gastrostomijas zondes ievietošanu un/vai nespēju sasniegt paredzētos vecumam atbilstošos PVO starpmērķus (sēdēšana bez atbalsta, stāvēšana ar atbalstu, rāpošana uz plaukstām un ceļiem, staigāšana ar atbalstu, patstāvīga stāvēšana un patstāvīga staigāšana). 700. dienā 7 no 15 pacientiem (47%) (ar 2 SMN2 gēna kopijām) un 0 no 5 pacientiem (0%) ar 3 SMN2 kopijām atbilda protokolā definētajiem klīniski izteiktas SMA kritērijiem, tomēr šiem pacientiem palielinājās ķermeņa masa, un viņi sasniedza PVO starpmērķus, neatbilstoši I tipa SMA. Motorisko funkciju starpmērķu sasniegšanas

salīdzinājums pacientiem ar simptomātisku zīdaiņa vecumā sākušos SMA un presimptomātisku SMA atainots 3. attēlā.

### 3. attēls. *HINE* motorisko funkciju starpmērķu izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma dienām pētījumā CS3B (ārstētie un imitācijas kontroles grupa), CS3A, CS5 un CS11



Skaidrojums: sham = imitācijas grupa; active = aktīvā grupa.

Attēlā izmantotā populācija: 232SM201 pacienti ITT kopā ar iekavās norādītu SMN2 kopiju skaitu, CS3A: pacienti ar SMN2 2 kopijām, CS3B: pacienti ar SMN2 2 kopijām ITT kopā.

Pētījumiem CS3A un CS3B dati tika grupēti intervālos pēc laika no sākuma.

Pētījumiem 232SM201 un CS3A vizītes ar  $n < 5$  netiek attēlotas diagrammā. Pārējām grupām vizītes ar  $n < 10$  nav attēlotas.

AVOTS: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-HMOTOR-BYVIS-GRA-CLN.SAS

DATUMS: 18MAR2024

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

### Uzsūkšanās

Ja nuzinersēnu intratekāli injicē CSŠ, nuzinersēns ir pilnīgi pieejams izkliedei no CSŠ uz centrālās nervu sistēmas (CNS) mērķa audiem. CSŠ zemākās koncentrācijas paaugstināšanās vidējais rādītājs no uzturošās fāzes sākuma līdz pēdējam novērošanas laika punktam visiem pacientiem bija aptuveni 3,2 reizes un 2,3 reizes lielāks, attiecīgi pacientiem ar vēlāku slimības sākumu un zīdaiņa vecumā. Kopumā kumulatīvie CSŠ FK dati, kas tika iegūti līdz pētījuma CS11 beigām, liecināja, ka zīdaiņiem un SMA pacientiem ar vēlāku slimības sākumu standarta dozēšanas shēma (12 mg ik pēc 4 mēnešiem) nodrošina līdzsvara koncentrāciju CSŠ pēc 7 līdz 8 ārstēšanas gadiem. Pēc intratekālas ievadīšanas nuzinersēna zemākā koncentrācija plazmā bija samērā maza, salīdzinot ar zemāko koncentrāciju CSŠ. Plazmas  $T_{max}$  vērtību mediāna bija 1,7 – 6,0 stundas. Plazmas  $C_{max}$  un AUC vidējās vērtības novērtētajā devu intervālā palielinājās apmēram proporcionāli devai. Pēc daudzām devām iedarbības uz plazmu mērījumi neuzkrājas ( $C_{max}$  un AUC).

### Izkliede

Pacientu ( $n = 3$ ) autopsijas dati liecina, ka intratekāli ievadīts nuzinersēns plaši izkliedējās CNS, terapeitiskos līmeņus sasniedzot muguras smadzeņu mērķa audos. Nuzinersēna klātbūtne pierādīta arī

neironos un cita veida šūnās muguras smadzenēs un galvas smadzenēs, kā arī perifērajos audos, piemēram, skeleta muskuļos, aknās un nierēs.

### Biotransformācija

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

### Eliminācija

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

### Mijiedarbība

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

### Raksturojums īpašās pacientu grupās

#### *Nieru un aknu darbības traucējumi*

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

#### *Rase*

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

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

### Genotoksicitāte/Kancerogenitāte

Nuzinersēns neuzrādīja genotoksicitāti. 2 gadu ilgā pētījumā ar pelēm pie plazmas iedarbības koncentrācijām, kas bija 104 reizes augstākas nekā tās, ko novēroja pacientiem, kuri saņēma nuzinersēna uzturošo devu 12 mg, nuzinersēnam kancerogenitāti nenovēroja.

### Reproduktīvā toksicitāte

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

### Toksikoloģija

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

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

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

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

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

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

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

Iepakojumā ir viens flakons kastītē.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Tikai vienreizējai lietošanai.

#### Norādījumi par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas

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

6. Ja pēc ievilkšanas šļircē šķīdumu neizlieto 6 stundās, tas jāiznīcina.  
7. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1188/001

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2017. gada 30. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 31. janvāris

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

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

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

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

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

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

### • Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

| Apraksts                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Izpildes termiņš                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai novērtētu nuzinersēna ilgtermiņa efektivitāti un drošumu presimptomātiskiem pacientiem ar spinālo muskuļu atrofiju, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nemaskēts 2. fāzes pētījums (NURTURE (SM201)) un jāiesniedz tā rezultāti. | Pētījuma rezultātu iesniegšana: 2026. gada aprīlis |

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spinraza 12 mg šķīdums injekcijām  
*nusinersenum*

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

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

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām  
1 flakons

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1188/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Spinraza 12 mg šķīdums injekcijām  
*nusinersenum*  
Intratekālai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Spinraza 12 mg šķīdums injekcijām

*nusinersenum*

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

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### 1. Kas ir Spinraza un kādam nolūkam to lieto

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

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

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

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

**Spinraza nedrīkst ievadīt šādos gadījumos:**

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

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

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

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

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

Saņemts neliels skaits ziņojumu par to, ka pacientiem pēc Spinraza ievadīšanas attīstās hidrocefālija (pārāk liela daudzuma šķidruma uzkrāšanās ap smadzenēm). Dažiem no šiem pacientiem hidrocefālijas ārstēšanai vajadzēja implantēt ierīci, ko sauc par ventrikuloperitoneālu šuntu. Ja novērojot jebkādas galvas izmēra palielināšanās simptomus, apziņas traucējumus, pastāvīgu sliktu dūšu, vemšanu vai galvassāpes, vai citus simptomus, kas Jums rada bažas, informējiet savu vai bērna ārstu, lai rastu nepieciešamo ārstēšanu. Ieguvumi un riski no Spinraza lietošanas turpināšanas, ja ir ievietots ventrikuloperitoneālais šunts, pašlaik nav zināmi.

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

### **Citas zāles un Spinraza**

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

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

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

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Spinraza satur nelielu daudzumu nātrija**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 5 ml flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”, un tās var lietot cilvēki, kas ievēro ierobežota daudzuma nātrija diētu.

### **Spinraza satur nelielu daudzumu kālija**

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā 5 ml flakonā, – būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

## **3. Kā Spinraza ievada**

Spinraza parastā deva ir 12 mg.

Spinraza ievada:

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

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

### **Cik ilgi lietot Spinraza**

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

### **Ja Jūs vai Jūsu bērns izlaidis injekciju**

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

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

## **4. Iespējamās blakusparādības**

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

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

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- sāpes mugurā;
- galvassāpes;
- vemšana.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- nopietna ar lumbālpunkciju saistīta infekcija (piemēram, meningīts);
- hidrocefālija (pārāk liela šķidruma daudzuma uzkrāšanās ap smadzenēm);
- meningīts, ko neizraisa infekcija (membrānas iekaisums ap muguras smadzenēm un galvas smadzenēm, kas var izpausties kā kakla stīvums, galvassāpes, drudzis, slikta dūša un vemšana);
- paaugstinātas jutības reakcijas (alerģiska vai alerģijai līdzīga reakcija, kas var ietvert sejas, lūpu vai mēles pietūkumu, izsitumus vai niezi);
- arahnoidīts (smadzeņu un muguras smadzeņu aptverošās membrānas iekaisums), kas var izraisīt sāpes muguras lejasdaļā vai sāpes, nejutīgumu vai vājumu kājās.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

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

## **5. Kā uzglabāt Spinraza**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Spinraza satur

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

### Spinraza ārējais izskats un iepakojums

Spinraza ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums injekcijām.

Katrā Spinraza kastītē ir viens flakons.

Katrs flakons paredzēts vienreizējai lietošanai.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nīderlande

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

#### **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 9880

#### **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**

Biogen Estonia OÜ

Tel: + 372 618 9551

#### **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**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22765715

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel.: +371 68 688 158

**Polska**

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

**Portugal**

Biogen Portugal  
Tel.: +351 21 318 8450

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 21 260 13 44

**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

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

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

<----->

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

1. Pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai Spinraza flakonā nav daļiņu. Ja daļiņas ir un/vai šķidrums flakonā nav dzidrs un bezkrāsains, flakonu nedrīkst izmantot.
2. Spinraza šķīduma sagatavošanā intratekālai ievadīšanai jāizmanto aseptiska metode.
3. Pirms ievadīšanas flakons jāizņem no ledusskapja, tam jāsasilst līdz istabas temperatūrai (25 °C), neizmantojot ārējus siltuma avotus.
4. Ja flakonu neatver un šķīdumu neizmanto, tas jāieliek atpakaļ ledusskapī.

5. Tieši pirms ievadīšanas noņemiet plastmasas vāciņu un šļirces adatu ievadiet flakonā caur aizsargvāciņa centru, lai atvilktu nepieciešamo daudzumu. Spinraza nedrīkst atšķaidīt. Ārējo filtru izmantošana nav nepieciešama.
6. Spinraza ievada intratekālas bolus injekcijas veidā 1 – 3 minūtēs, izmantojot spinālās anestēzijas adatu.
7. Injicējamās zāles nedrīkst ievadīt ādas apgabalos, kur ir infekcijas vai iekaisuma pazīmes.
8. Pirms Spinraza ievadīšanas ieteicams izvadīt tādu daudzumu CSŠ, kas atbilst injicējamajam Spinraza daudzumam.
9. Ja pēc ievilkšanas šļircē šķīdumu neizlieto 6 stundās, tas jāiznīcina.
10. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.