

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Спинраза, 2,4 мг/мл, раствор для интратекального введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нусинерсен

Каждый мл раствора содержит 2,4 мг нусинерсена (в виде нусинерсена натрия).

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 12 мг нусинерсена (в виде нусинерсена натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, калий (см раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для интратекального введения.

Прозрачный бесцветный раствор, свободный от легко обнаруживаемых нерастворенных частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Спинраза предназначен для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) 5q.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Спинраза должен начинать врач, имеющий опыт лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).

Решение о назначении терапии должно основываться на индивидуальной экспертной оценке ожидаемой пользы лечения препаратом Спинраза для данного пациента с учетом потенциального риска. У пациентов с выраженной гипотонией и дыхательной недостаточностью при рождении, у которых применение препарата Спинраза не изучалось, может не наблюдаться клинически значимого улучшения из-за тяжелой недостаточности белка выживаемости двигательного нейрона (SMN).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Спинраза составляет 12 мг (5 мл) на одно введение.

Терапию препаратом Спинраза следует начинать как можно раньше после постановки диагноза с использованием 4 нагрузочных доз в первый день лечения (день 0), на 14, 28 и 63 день лечения. Далее следует вводить поддерживающую дозу 1 раз в 4 месяца.

Продолжительность лечения

Препарат Спинраза должен применяться постоянно и длительно. Необходимость в продолжении терапии должна оцениваться лечащим врачом на основании клинического состояния пациента и ответа на терапию.

Пропущенные или отсроченные введения

В случае отсрочки или пропуска введения нагрузочной или поддерживающей дозы препарат Спинраза следует вводить в соответствии со схемой, приведенной в Таблице 1.

Таблица 1: Рекомендации в случае отсрочки введения или пропуска дозы

Отсроченная или пропущенная доза	Время введения препарата
Нагрузочная доза	
Следует как можно скорее ввести отсроченную или пропущенную нагрузочную дозу с интервалом не менее 14 дней между дозами; последующие дозы следует продолжать вводить через предписанные интервалы начиная с момента введения последней дозы. Например, если третью нагрузочную дозу вводят на 30 дней позже, в день 58 (вместо дня 28 согласно первоначальной схеме), то четвертую нагрузочную дозу нужно ввести через 35 дней в день 93 (вместо дня 63 согласно первоначальной схеме) с последующим введением поддерживающей дозы через 4 месяца.	
Поддерживающая доза	Время введения препарата
От >4 до <8 месяцев с момента введения последней дозы	- Следует как можно скорее ввести отсроченную поддерживающую дозу; затем - Следующую поддерживающую дозу следует ввести в первоначально запланированную дату при условии, что интервал между этими двумя дозами составляет не менее 14 дней*;
От ≥ 8 до <16 месяцев с момента введения последней дозы	Следует как можно скорее ввести пропущенную дозу, а затем следующую дозу через 14 дней*;

От ≥ 16 до < 40 месяцев с момента введения последней дозы	Следует как можно скорее ввести пропущенную дозу, следующую дозу через 14 дней, а затем третью дозу еще через 14 дней*;
≥ 40 месяцев с момента введения последней дозы	Следует ввести все нагрузочные дозы по полной схеме с установленными интервалами (дни 0, 14, 28 и 63)*;
*затем, в соответствии с приведенными выше рекомендациями, поддерживающую дозу следует вводить через 4 месяца после заключительной нагрузочной дозы и повторять каждые 4 месяца.	

Особые группы пациентов

Взрослые пациенты

Данные реальной клинической практики подтверждают эффективность нусинерсена у взрослых пациентов со СМА II и III типа, которая заключалась в улучшении или стабилизации двигательных функций (расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE), тест 6-минутной ходьбы (6MWT), пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей (RULM)) в течение 14 месяцев наблюдения у пациентов разного возраста и с разной степенью прогрессирования заболевания. Напротив, опубликованные исследования, оценивающие естественное прогрессирование заболевания, показывают снижение двигательной функции с течением времени у пациентов со СМА, не получающих лечение.

Клинические данные 7 субъектов со СМА II или III типа, достигших возраста ≥ 18 лет, в исследовании CS2 / CS12 / SHINE наблюдались в течение 5,3–6,8 лет, соответствовали результатам в реальной клинической практике.

Данные о безопасности у пациентов взрослого возраста согласуются с известным профилем безопасности нусинерсена и профилем сопутствующих заболеваний, связанных с основным заболеванием (СМА).

Пациенты пожилого возраста

Опыт применения у пожилых пациентов старше 65 лет отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение нусинерсена у пациентов с почечной недостаточностью не изучалось. Безопасность и эффективность у пациентов с почечной недостаточностью не установлены, и такие пациенты должны находиться под пристальным наблюдением.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение нусинерсена у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось. Метаболизм нусинерсена осуществляется без участия ферментов системы цитохрома P450

в печени, в связи с чем маловероятно, что пациентам с печеночной недостаточностью потребуется коррекция дозы (см. разделы 4.5 и 5.2).

Дети

Режим дозирования для детей возрасте от 0 до 17 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Препарат Спинраза предназначен для интратекального введения путем люмбальной пункции.

Введение препарата должно проводиться медицинскими работниками, обладающими опытом выполнения люмбальных пункций. Препарат Спинраза вводится в виде интратекальной болюсной инъекции в течение 1–3 минут с использованием иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию на тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса. Перед введением препарата Спинраза рекомендуется извлечь объем спинномозговой жидкости (СМЖ), эквивалентный вводимому объему препарата Спинраза.

В зависимости от клинического состояния пациента для введения препарата Спинраза может потребоваться седация.

Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного визуализационного) контроля при интратекальном введении препарата Спинраза, особенно у пациентов младшего возраста и у пациентов со сколиозом. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к нусинерсену или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Процедура люмбальной пункции

При проведении люмбальной пункции существует риск возникновения нежелательных реакций (например, арахноидит, головная боль, боль в спине, рвота; см. раздел 4.8). Потенциальные сложности при этом способе введения возможны у пациентов ранней возрастной группы и пациентов со сколиозом. По решению врача при интратекальном введении препарата Спинраза могут быть использованы ультразвуковые или иные визуализационные техники. При подозрении на арахноидит следует провести магнитно-резонансную томографию, чтобы подтвердить наличие арахноидита и степень воспаления.

При наличии признаков арахноидита нельзя использовать место инъекции до тех пор, пока не будет купировано местное воспаление.

Тромбоцитопения и нарушения свертывания крови

После подкожного или внутривенного введения других антисмысловых олигонуклеотидов наблюдались случаи тромбоцитопении и случаи нарушения свертываемости крови, включая острую тяжелую тромбоцитопению. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателей свертываемости крови перед введением препарата Спинраза.

Нефротоксичность

После подкожного или внутривенного введения других антисмысловых олигонуклеотидов наблюдалось токсическое действие на почки. При наличии клинических показаний рекомендуется выполнять количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). В случае стабильного повышения содержания белка в моче следует рассмотреть необходимость дальнейшего обследования.

Гидроцефалия

У пациентов, получавших нусинерсен в рамках пострегистрационного применения, были зарегистрированы случаи сообщающейся гидроцефалии, не связанной с менингитом или кровотечением. Некоторым пациентам был имплантирован вентрикуло-перитонеальный шунт. Пациентов со сниженным уровнем сознания необходимо обследовать на предмет развития гидроцефалии. Польза и риски терапии нусинерсеном у пациентов с вентрикуло-перитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны, и необходимо тщательно оценить необходимость продолжения лечения.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон объемом 5 мл, т.е., по сути, не содержит натрия.

Калий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль калия (39 мг) на флакон объемом 5 мл, т.е., по сути, не содержит калия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились. Результаты исследований *in vitro* говорят о том, что нусинерсен не является индуктором или ингибитором метаболизма, опосредованного ферментами цитохрома P450. Результаты исследований *in vitro* говорят о низкой вероятности взаимодействия нусинерсена с другими препаратами на уровне конкуренции за связывание с белками плазмы крови или за использование транспортных систем, либо в связи с ингибированием активности транспортных систем.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении нусинерсена у беременных женщин отсутствуют или ограничены. По результатам исследований на животных не было выявлено признаков прямого или косвенного вредного воздействия, обусловленного токсическим влиянием на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). Должна быть проведена оценка соотношения пользы и риска лечения нусинерсеном во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли нусинерсен или его метаболиты с грудным молоком.

Не представляется возможным исключить риск для новорожденных/младенцев. Решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от терапии нусинерсеном следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

В проведенных токсикологических исследованиях на животных не наблюдалось каких-либо изменений в фертильности самцов или самок (см. раздел 5.3). Данные о потенциальном влиянии на фертильность у человека отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Спинраз не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), связанными с применением нусинерсена, были головная боль, рвота и боль в спине.

Оценка безопасности препарата Спинраза в клинических исследованиях проводилась на основании данных 2 исследований III фазы у младенцев (CS3B) и детей (CS4) с СМА, а также одного исследования II фазы у младенцев и детей с СМА (CS7) и открытых исследований, включавших предсимптоматических младенцев (CS5), у которых генетически была диагностирована СМА, и младенцев и детей с СМА. В исследование CS11 были включены пациенты с дебютом в младенческом возрасте и с поздним дебютом, в том числе, завершившие участие в исследованиях CS3B, CS4 и CS12. Из 352 пациентов, получавших препарат Спинраза максимум до 5 лет, 271 пациент получал терапию в течение как минимум 1 год.

Табличное резюме нежелательных реакций

Оценка безопасности препарата Спинраза основана на данных, полученных у пациентов в клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного наблюдения. В таблице 2 обобщены НР, связанные с применением препарата Спинраза.

Оценка нежелательных реакций основана на следующей классификации частоты:

- Очень часто ($\geq 1/10$)
- Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)

Таблица 2: Нежелательные реакции, связанные с применением препарата Спинраза

Системно-органный класс MedDRA	Нежелательная реакция	Категория частоты
Инфекции и инвазии	Менингит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность **	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль* Асептический менингит Арахноидит	Очень часто Частота неизвестна Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота*	Очень часто

Системно-органный класс MedDRA	Нежелательная реакция	Категория частоты
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине*	Очень часто

* Нежелательные реакции, которые расценивались как связанные с процедурой люмбальной пункции. Эти нежелательные реакции могут быть расценены как проявления постпункционного синдрома. Эти нежелательные реакции регистрировались в группе CS4 (у пациентов с поздним дебютом СМА) с частотой, по крайней мере, на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинраза (n=84), по сравнению с контрольной группой с имитацией процедуры введения.

** Например, ангионевротический отек, крапивница и сыпь.

В рамках пострегистрационного применения были зарегистрированы случаи сообщающейся гидроцефалии (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

Были зарегистрированы нежелательные реакции, связанные с введением препарата Спинраза путем люмбальной пункции. Большинство подобных реакций было зарегистрировано в течение 72 часов после процедуры. Частота возникновения и степень тяжести подобных явлений соответствовали ожидаемым при проведении люмбальной пункции. В клинических исследованиях препарата Спинраза серьезных осложнений люмбальной пункции, например, серьезных инфекций, не наблюдалось.

Некоторые нежелательные реакции, часто сопровождающие люмбальную пункцию (например, головная боль и боль в спине), невозможно оценить в популяции младенцев, которым вводится препарат Спинраза, ввиду ограниченных коммуникативных возможностей данной возрастной группы.

Иммуногенность

Иммуногенные реакции на нусинерсен изучались у 346 пациентов, у которых проводилась оценка образцов плазмы, взятых до и после введения препарата, на содержание антилекарственных антител (АЛА). В целом, частота формирования АЛА была низкой, лишь 15 (4%) пациентов были классифицированы как в целом АЛА-положительные, из них у 4 пациентов наблюдались транзиторные реакции, у 5 наблюдались персистирующие реакции, а у 6 пациентов реакции не могли быть классифицированы как транзиторные или персистирующие на момент прекращения сбора данных. Влияние иммуногенности на

профиль безопасности не было формально проанализировано по причине малого количества пациентов с АЛА. Однако, были проанализированы индивидуальные данные по безопасности для АЛА-положительных случаев, возникших во время применения нусинерсена, и не выявлено никаких нежелательных явлений, представляющих интерес.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: + 7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 (7172) 235 135

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях не наблюдалось случаев передозировки, сопровождавшихся нежелательными реакциями.

В случае передозировки препаратом Спинраза пациенту или его представителю следует дать указания обратиться за медицинской помощью при появлении любых признаков или симптомов, свидетельствующих о развитии нежелательных реакций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Код АТХ: M09AX07.

Механизм действия

Нусинерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид (АСО), который увеличивает долю транскриптов матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) с включением экзона 7 гена *SMN2*, связываясь с интронным сайленсером сплайсинга (intronic splice silencing site - ISS N1), расположенным в интроне 7 предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (пре-мРНК) гена *SMN2*. Связываясь с ним, АСО вытесняет факторы сплайсинга, в норме подавляющие его. Вытеснение этих факторов приводит к сохранению экзона 7 в мРНК *SMN2*. После синтеза мРНК *SMN2* может происходить её трансляция в белок SMN с полной длиной цепи и сохранённой функциональной активностью.

СМА – прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, возникающее в результате мутации в гене *SMN1* в хромосоме 5q. Второй ген *SMN2*, расположенный рядом с *SMN1*, отвечает за синтез небольшого количества белка SMN. СМА – заболевание с широким спектром выраженности клинических проявлений, тяжесть которых связана с меньшим числом копий гена *SMN2* и более ранним возрастом появления симптомов.

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты с симптоматикой

Начало в младенческом возрасте

Исследование CS3B (ENDEAR) представляло собой рандомизированное двойное слепое контролируемое при помощи имитации процедуры введения исследование III фазы, в которое был включен 121 младенец в возрасте ≤ 7 месяцев с установленным диагнозом СМА и имеющимися клиническими проявлениями (возраст появления симптомов младше 6 месяцев). Исследование CS3B было предназначено для оценки влияния препарата Спинраза на двигательную функцию и выживаемость. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для терапии препаратом Спинраза (согласно утвержденной схеме) или контроля с имитацией процедуры введения с продолжительностью терапии от 6 до 442 дней.

Медиана возраста появления клинических признаков и симптомов СМА составляла 6,5 недели и 8 недель для пациентов, получавших препарат Спинраза, и контрольной

группы пациентов с имитацией процедуры введения, соответственно, при этом у 99% пациентов имелись 2 копии гена *SMN2*, в связи с чем они были классифицированы как имеющие наиболее высокую вероятность развития СМА типа I. Медиана возраста, когда пациенты получили первую дозу, составляла 164,5 дня для пациентов, получавших терапию, и 205 дней для контрольной группы с имитацией процедуры введения. Исходные характеристики заболевания в основном были схожими в группе пациентов, получавших Спинразу, и контрольной группе, за исключением того, что у пациентов, получавших препарат Спинраза, по сравнению с контрольной группой пациентов с имитацией процедуры введения при исходной оценке была отмечена более высокая процентная доля пациентов с парадоксальным дыханием (89% по сравнению с 66%), пневмонией или респираторными симптомами (35% по сравнению с 22%), затруднениями при глотании или кормлении (51 % по сравнению с 29%) и потребностью в респираторной поддержке (26% по сравнению с 15%).

К моменту заключительного анализа в группе препарата Спинраза ответа, представляющего собой достижение определенного этапа двигательных навыков, достигла статистически значимая большая процентная доля пациентов (51%), чем в контрольной группе с имитацией процедуры введения (0%) ($p < 0,0001$). Первичной конечной точкой было время до смерти или перевода на постоянную искусственную вентиляцию легких (≥ 16 часов ИВЛ в сутки непрерывно в течение > 21 дня при отсутствии острого обратимого события или трахеостомии). У пациентов в группе препарата Спинраза по сравнению с контрольной группой с имитацией процедуры введения наблюдались статистически значимые изменения бессобытийной выживаемости, общей выживаемости, доли пациентов, соответствующих определению ответа с точки зрения достижения двигательных навыков, а также доли пациентов с улучшением результатов Теста детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорожденных (CHOP INTEND) по крайней мере на 4 балла по сравнению с исходным (Таблица 3).

В популяции оценки эффективности 18 пациентам (25%) в группе препарата Спинраза и 12 пациентам (32%) в контрольной группе с имитацией процедуры введения потребовалась постоянная искусственная вентиляция легких. Из них 6 (33%) пациентов в группе препарата Спинраза и 0 (0%) в контрольной группе с имитацией процедуры введения соответствовали определенным протоколом критериям ответа в отношении достижения возрастных двигательных навыков.

Таблица 3: Первичные и вторичные конечные точки при заключительном анализе – исследование CS3B

Параметр эффективности	Пациенты, получавшие препарат Спинраз	Контрольная группа пациентов с имитацией процедуры введения
Выживаемость		
Бессобытийная выживаемость ² Количество пациентов, которые умерли или получали постоянную искусственную вентиляцию легких Отношений рисков (95% ДИ) Значение p ⁶	31 (39%) 0,53 (0,32-0,89) p=0,0046	28 (68%)
Общая выживаемость ² Количество умерших пациентов Отношение рисков (95% ДИ) Значение p ⁶	13 (16%) 0,37 (0,18-0,77) p=0,0041	16 (39%)
Двигательная функция		
Развитие двигательных навыков ³ Доля пациентов, соответствующих заданным критериям ответа в отношении достижения двигательных навыков (HINE, раздел 2) ^{4,5} Доля в день 183 Доля в день 302 Доля в день 394 Доля участников с улучшением общей оценки достижения двигательных навыков. Доля участников с ухудшением общей оценки достижения двигательных навыков.	37 (51%) ¹ p <0,0001 41% 45% 54% 49 (67%) 1 (1%)	0 (0%) 5% 0% 0% 5 (14%) 8 (22%)

Параметр эффективности	Пациенты, получавшие препарат Спинраза	Контрольная группа пациентов с имитацией процедуры введения
CHOP INTEND³ Доля участников с улучшением на 4 балла Доля участников с ухудшением на 4 балла Доля участников с любым улучшением Доля участников с любым ухудшением	52 (71%) $p < 0,0001$ 2 (3%) 53 (73%) 5 (7%)	1 (3%) 17 (46%) 1 (3%) 18 (49%)

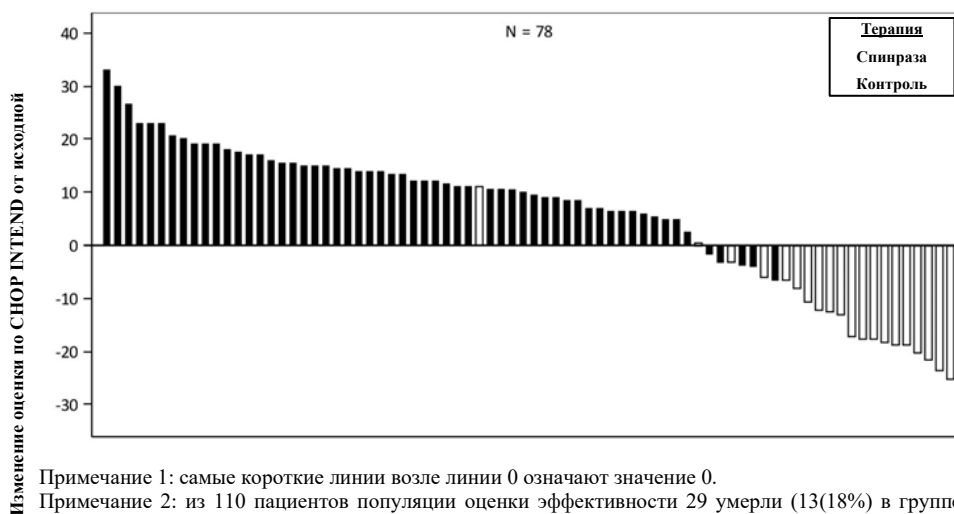
1. Исследование CS3B было остановлено после положительного результата статистического анализа первичной конечной точки при промежуточном анализе (в группе препарата Спинраза соответствие критериям ответа в отношении достижения развития двигательных навыков было у статистически значимой большей процентной доли пациентов (41%) по сравнению с контрольной группой с имитацией процедуры введения (0%), $p < 0,0001$).
2. При заключительном анализе оценка бессобытийной выживаемости и общей выживаемости проводилась по данным популяции в соответствии с назначенной терапией (ИТТ, группа препарата Спинраза $n=80$; группа контроля с имитацией процедуры введения $n=41$).
3. При заключительном анализе анализы оценки CHOP INTEND и возрастных моторных навыков были проведены по данным популяции оценки эффективности (группа препарата Спинраза $n=73$; группа контроля с имитацией процедуры введения $n=37$).
4. Оценка проводилась на более позднем из визитов исследования в день 183, в день 302, в день 394.
5. Наличие у пациента ответа для этого основного анализа определялось согласно разделу 2 Оценки неврологического статуса младенцев по шкале Хаммерсмит (HINE): увеличение на ≥ 2 баллов [или максимальная оценка] способности брыкаться, ИЛИ увеличение на ≥ 1 балл возрастных двигательных навыков: способности удерживать голову, переворачиваться, сидеть, ползать, стоять или

ходить, И улучшение большего числа категорий возрастных двигательных навыков по сравнению с ухудшением.

6. На основании логрангового критерия, стратифицированного по продолжительности заболевания.

Степень улучшения оценки CHOP INTEND показана на Рисунке 1 (изменение оценки по сравнению с исходной у каждого участника).

Рисунок 1: Изменение оценки CHOP INTEND от исходного уровня до наиболее позднего из визитов исследования в дни 183, 302 и 394 – исследование Endear/CS3B (популяция оценки эффективности, ES)



Примечание 1: самые короткие линии возле линии 0 означают значение 0.

Примечание 2: из 110 пациентов популяции оценки эффективности 29 умерли (13(18%) в группе препарата Спинраза и 16 (43%) в контрольной группе) и 3 выбыли из исследования по другим причинам (2 (3%) в группе препарата Спинраза и 1 (3%) в контрольной группе), и поэтому не включены в этот анализ популяции оценки эффективности.

Для обеспечения долгосрочного наблюдения за этими пациентами в конце исследования CS3B 89 пациентов (в группе Спинраза $n=65$; в контрольной группе с имитацией проведения терапии: $n=24$) были включены в исследование CS11 (SHINE). Исследование CS11 представляет собой открытое исследование продолжения терапии для пациентов со СМА, которые ранее принимали участие в других клинических исследованиях препарата Спинраза. В исследовании CS11 все пациенты получали препарат Спинраза, и к моменту промежуточного анализа продолжительность терапии составила от 65 до 592 дней (медиана 289 дней). У пациентов, продолжавших терапию препаратом Спинраза после исследования CS3B, а также у пациентов, начавших лечение препаратом Спинраза в исследовании CS11 наблюдалось улучшение двигательной функции (Рисунок 3), причем наиболее выраженный эффект наблюдался у пациентов, начавших терапию раньше. Среди пациентов, не нуждавшихся в постоянной искусственной вентиляции легких при исходной оценке в исследовании CS11, большинство были живы и не нуждались в постоянной искусственной вентиляции легких на момент промежуточного анализа.

У пациентов, рандомизированных в группу препарата Спинраза в исследовании CS3B, с учетом участия в исследовании CS11, медиана времени до смерти или постоянной искусственной вентиляции легких составила 73 недели. На момент промежуточного анализа в исследовании CS11 61 из 65 пациентов (94%) были живы. Из 45 пациентов, которые не соответствовали определению необходимости в постоянной искусственной вентиляции легких в исследовании CS3B, 38 пациентов (84%) были живы и не нуждались в непрерывной искусственной вентиляции легких на момент промежуточного анализа в исследовании CS11. С исходной оценки наблюдалось до дня 304 исследования CS11 наблюдалось дальнейшее улучшение средних общих оценок развития двигательных навыков (Раздел 2 HINE) (2,1; стандартное отклонение 4,36; n=22) и CHOP INTEND (4,68; стандартное отклонение 3,993, n=22).

У пациентов, которые впервые начали лечение препаратом Спинраза в исследовании CS11 (n=24; контроль с имитацией процедуры введения в исследовании CS3B), к моменту исходной оценки в исследовании CS11 медиана возраста составляла 17,8 месяцев (диапазон 10–23 месяца), а средняя оценка CHOP INTEND составляла 17,25 (диапазон 2,0–46,0). К моменту промежуточного анализа 22 из 24 пациентов (92%) были живы. Из двенадцати пациентов (50%), которые не соответствовали определению необходимости постоянной искусственной вентиляции легких в исследовании CS3B, 7 пациентов (58%) в исследовании CS11 были живы и не нуждались в постоянной искусственной вентиляции легких. Медиана времени до смерти или начала постоянной искусственной вентиляции легких после начала терапии препаратом Спинраза в исследовании CS11 составляла 50,9 недель. С исходной оценки наблюдалось до дня 304 исследования CS11 наблюдалось улучшение средней общей оценки развития двигательных навыков (Раздел 2 по HINE) (1,2; стандартное отклонение 1,8; n=12) и оценки по шкале CHOP INTEND (3,58; стандартное отклонение 7,051, n=12).

Эти результаты подтверждаются данными открытого исследования II фазы, в котором принимали участие пациенты с диагностированной СМА и имеющимися клиническими проявлениями (CS3A). Медиана возраста появления клинических признаков и симптомов составляла 56 дней, и у пациентов были либо 2 копии гена *SMN2* (n=17), либо 3 копии гена *SMN2* (n=2) (у 1 пациента количество копий гена *SMN2* неизвестно). Считалось, что у пациентов в этом исследовании наиболее высокая вероятность развития СМА типа I. Медиана возраста на момент первого введения составляла 162 дня.

Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых наблюдалось улучшение развития двигательных навыков (согласно Разделу 2 HINE увеличение на ≥ 2 балла [или максимальная оценка] способности брыкаться или сознательного захвата, ИЛИ увеличение

на ≥ 1 балл оценки развития двигательных навыков: способности удерживать голову, переворачиваться, сидеть, ползать, стоять или ходить). Двенадцать из 20 пациентов (60%), принимавших участие в исследовании, достигли первичной конечной точки с улучшением средней оценки развития двигательных навыков в динамике. Улучшение средней оценки CHOP INTEND в динамике наблюдалось от момента исходной оценки до дня 1072 (среднее изменение составило 21,30). В целом, у 11 из 20 пациентов (55%) было отмечено выполнение критериев конечной точки улучшения общей оценки CHOP INTEND на ≥ 4 балла на момент последнего визита исследования. Из 20 участников исследования 11 (55%) были живы и не нуждались в постоянной искусственной вентиляции легких во время последнего визита. Четыре пациента соответствовали критериям необходимости постоянной искусственной вентиляции легких и 5 пациентов умерли во время исследования.

Поздний дебют

Исследование CS4 (CHERISH) представляло собой рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с использованием контрольной группы с имитацией процедуры введения, проведенное у 126 пациентов с поздним дебютом СМА и имеющимися клиническими проявлениями (возраст появления симптомов: старше 6 месяцев). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для терапии препаратом Спинраза (с введениями 3 нагрузочных доз и поддерживающих доз каждые 6 месяцев), либо для контроля с имитацией процедуры введения, при этом продолжительность лечения составляла 324–482 дня. Медиана возраста на момент скрининга составляла 3 года, а медиана возраста появления клинических признаков и симптомов СМА составляла 11 месяцев. У большинства пациентов (88%) имелись 3 копии гена *SMN2* (у 8% имеются 2 копии, у 2%–4 копии и у 2% количество копий неизвестно). Исходно средняя оценка пациентов по Расширенной шкале оценки моторных функций Хаммерсмит (HFMSE) составляла 21,6, а средняя оценка по Пересмотренному модулю для оценки функции верхних конечностей (RULM) составляла 19,1, все пациенты могли самостоятельно сидеть, и ни один из пациентов не мог ходить без поддержки. Считалось, что у пациентов, принимающих участие в этом исследовании, с наибольшей вероятностью разовьется СМА типа II или III. Исходные характеристики заболевания, в целом, были сопоставимыми, за исключением дисбаланса долей пациентов, которые когда-либо достигали навыка стоять без поддержки (13% пациентов в группе препарата Спинраза и 29% в контрольной группе с имитацией процедуры введения) или ходить с опорой (24% пациентов в группе препарата Спинраза и 33% в контрольной группе с имитацией процедуры введения).

При заключительном анализе в группе препарата Спинраза наблюдалось статистически значимое улучшение оценки по HFMSE от исходной до месяца 15 по сравнению с контрольной группой с имитацией процедуры введения (Таблица 4, Рисунок 2). Анализ проводился в популяции ИТТ (Спинраза: n=84; контроль с имитацией процедуры введения: n=42), и для пациентов, не выполнивших визит на месяце 15, данные HFMSE после исходной оценки были вменены с использованием метода множественных вменений. По результатам анализа подгруппы пациентов в популяции ИТТ, у которых на месяце 15 имелись наблюдаемые значения, были продемонстрированы последовательные, статистически значимые результаты. Из пациентов с наблюдаемыми значениями на месяце 15 улучшение общей оценки по HFMSE отмечалось у более высокой доли участников, получавших препарат Спинраза (73% по сравнению с 41% соответственно), а ухудшение – у меньшей доли участников, получавших препарат Спинраза (23% по сравнению с 44% соответственно) по сравнению с контролем с имитацией процедуры введения. Вторичные конечные точки, включая функциональные показатели и достижение этапов моторного развития согласно ВОЗ, были формально статистически протестированы и описаны в Таблице 4.

Более раннее начало терапии после появления симптомов привело к более раннему и более выраженному улучшению двигательной функции по сравнению с пациентами с отсроченным началом терапии; тем не менее в обеих группах наблюдался более выраженный эффект по сравнению с контролем с имитацией процедуры введения.

Таблица 4: Первичные и вторичные конечные точки при заключительном анализе – Исследование CS4 ¹

	Пациенты, получавшие препарат Спинраза	Контрольная группа пациентов с имитацией процедуры введения
Оценка HFMSE Изменение общей оценки по HFMSE через 15 месяцев по сравнению с исходной ^{1,2,3} Доля пациентов, достигших улучшения по крайней мере на 3 балла от исходной оценки до месяца 15 ²	3,9 (95% ДИ: 3,0, 4,9) p=0,0000001 56,8% (95% ДИ: 45,6, 68,1) P=0,0006 ⁵	-1,0 (95% ДИ: -2,5, 0,5) 26,3% (95% ДИ: 12,4, 40,2)
RULM Среднее изменение общей оценки RULM от исходной до месяца 15 ^{2,3}	4,2(95% ДИ: 3,4, 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95% ДИ: -0,6, 1,6)
Этапы моторного развития по ВОЗ Доля пациентов, освоивших новые двигательные навыки через 15 месяцев ⁴	19,7% (95% ДИ: 10,9, 31,3) p=0,0811	5,9% (95% ДИ: 0,7, 19,7)

¹ Исследование CS4 было остановлено после положительного результата промежуточного статистического анализа первичной конечной точки (у пациентов, получавших препарат Спинраза, наблюдалось статистически значимое улучшение оценки по HFMSE от исходной по сравнению с контрольными пациентами, которым проводилась имитация процедуры введения (Спинраза по сравнению с контролем с имитацией процедуры введения: 4,0 по сравнению с 1,9; p=0,0000002)).

² Оценка проводилась по данным популяции «в соответствии с назначенной терапией» (Спинраза n=84; контрольная группа с имитацией процедуры введения n=42); данные пациентов, не выполнивших визит в месяц 15, были вменены с использованием метода множественных вменений.

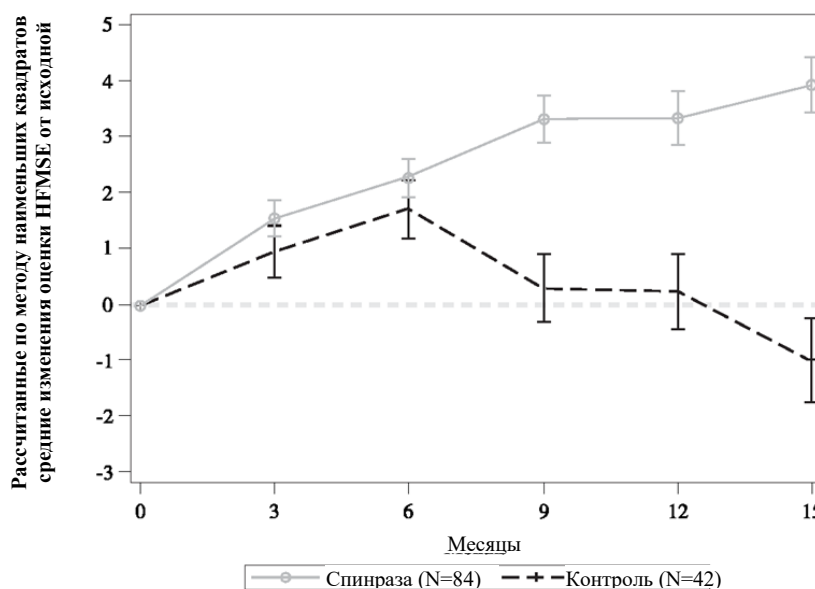
³ Среднее, рассчитанное по методу наименьших квадратов.

⁴ По данным анализа в популяции для оценки эффективности на месяце 15 (Спинраза n=66; контрольная группа с имитацией процедуры введения n=34); при отсутствии данных использовалось вменение значений.

⁵ На основе логистической регрессии с эффектом лечения и коррекцией с учетом возраста каждого участника при скрининге и исходной оценки по HFMSE.

⁶ Номинальное значение p .

Рисунок 2: Среднее изменение балла по шкале HFMSE от исходного уровня с течением времени при окончательном анализе (ITT) – Исследование CS4 ^{1,2}



- Данные пациентов, которые не выполнили визит в месяц 15, были вменены с использованием метода множественных вменений.
- Линии ошибок обозначают +/- стандартную ошибку.

После завершения исследования CS4 (CHERISH) 125 пациентов были включены в исследование CS11 (SHINE), где все пациенты получали препарат Спинраз. На момент проведения промежуточного анализа продолжительность лечения составляла 74–474 дня (медиана 250 дней). У большинства пациентов, получавших препарат Спинраз, наблюдалась стабилизация или улучшение двигательной функции, при этом наиболее выраженное улучшение наблюдалось у пациентов, начавших лечение раньше.

У пациентов, начавших терапию препаратом Спинраз в исследовании CS4 ($n=39$), наблюдались стабилизация или улучшение средних оценок по HFMSE (0,2; стандартное отклонение 3,06) и RULM (0,7; стандартное отклонение 2,69) от исходной до дня 265 в исследовании CS11.

Медиана возраста пациентов, начавших терапию препаратом Спинраз в исследовании CS11 ($n=20$), составила 4,0 года (диапазон 3–8 лет). Стабилизация или улучшение средних оценок по HFMSE (1,4; стандартное отклонение 4,02) и RULM (2,1; стандартное отклонение 2,56) от исходной у этих пациентов наблюдались до дня 265 исследования CS11.

Эти результаты подтверждаются данными двух открытых исследований (исследования CS2 и CS12). В анализ были включены 28 пациентов, которым первое введение препарата было выполнено в рамках исследования CS2, и которые затем были переведены в фазу

продолжения терапии, исследование CS12. В исследованиях принимали участие пациенты в возрасте от 2 до 15 лет на момент первого введения препарата. Из двадцати восьми пациентов на момент последнего визита исследования трое были не младше 18 лет. У одного из 28 пациентов были 2 копии гена *SMN2*, у 21–3 копии и у 6–4 копии

Оценка пациентов проводилась в течение 3-летнего периода терапии. У пациентов с СМА типа II отмечено устойчивое улучшение: среднее улучшение оценки по HFMSE от исходной составило 5,1 (стандартное отклонение 4,05, $n=11$) в день 253 и 9,1 (стандартное отклонение 6,61, $n=9$) в день 1050. Средняя общая оценка в день 253 составила 26,4 (стандартное отклонение 11,91) и 31,3 (стандартное отклонение 13,02) в день 1050, плато не наблюдалось. У пациентов с СМА типа III было отмечено среднее улучшение оценки по HFMSE от исходной, составлявшее 1,3 (стандартное отклонение 1,87, $n=16$) в день 253 и 1,2 (стандартное отклонение 4,64, $n=11$) в день 1050. Средняя общая оценка составила 49,8 (стандартное отклонение 12,46) в день 253 и 52,6 (стандартное отклонение 12,78) через 1050 дней.

У пациентов с СМА типа II при тестировании по модулю оценки функции верхней конечности было отмечено среднее улучшение, составившее 1,9 (стандартное отклонение 2,68, $n=11$) в день 253 и 3,5 (стандартное отклонение 3,32, $n=9$) в день 1050. Средняя общая оценка составила 13,8 (стандартное отклонение 3,09) в день 253 и 15,7 (стандартное отклонение 1,92) в день 1050.

Оценка дистанции 6-минутной ходьбы проводилась только у пациентов, способных к самостоятельному передвижению. У этих пациентов среднее улучшение составило 28,6 метра (стандартное отклонение 47,22, $n=12$) в день 253 и 86,5 метра (стандартное отклонение 40,58, $n=8$) в день 1050. Средняя дистанция 6-минутной ходьбы составила 278,5 метра (стандартное отклонение 206,46) в день 253 и 333,6 метра (стандартное отклонение 176,47) в день 1050. Навыка самостоятельной ходьбы достигли два способных передвигаться с посторонней помощью пациента (тип III) и один не способный к самостоятельному передвижению пациент (тип II).

Дополнительное клиническое исследование, CS7 (EMBRACE), было открыто для пациентов, не соответствующих критериям отбора в исследования CS3B или CS4 из-за возраста при скрининге или количества копий гена *SMN2*. CS7 представляет собой рандомизированное двойное слепое с использованием имитации процедуры введения исследование II фазы у симптоматических пациентов с дебютом СМА в младенческом возрасте (≤ 6 месяцев) или поздним дебютом СМА (в возрасте >6 месяцев) и 2 или 3 копиями гена *SMN2* (Часть 1), с последующей долгосрочной открытой фазой продолжения терапии

(Часть 2). В Части 1 исследования пациенты находились под наблюдением, медиана длительности которого составила 302 дня.

Все пациенты, получавшие препарат Спинраза, были живы на момент досрочного прекращения Части 1, однако один пациент из контрольной группы умер в день исследования 289. Кроме того, ни одному пациенту из группы препарата Спинраза или контрольной группы с имитацией процедуры введения не потребовалась постоянная искусственная вентиляция легких. Из тринадцати пациентов с дебютом СМА в младенческом возрасте 7 из 9 пациентов (78%; 95% ДИ: 45, 94) в группе препарата Спинраза и 0 из 4 пациентов (0%; 95% ДИ: 0, 60) в контрольной группе с имитацией процедуры введения соответствовали критериям ответа в отношении достижения развития двигательных навыков (согласно разделу 2 HINE: увеличение на ≥ 2 балла [или максимальная оценка] способности брыкаться ИЛИ увеличение на ≥ 1 балл возрастных двигательных навыков: способности удерживать голову, переворачиваться, сидеть, ползать, стоять или ходить, а также улучшение большего количества категорий возрастных двигательных навыков, чем ухудшение). Из восьми пациентов с поздним дебютом СМА этому определению ответа соответствовали 4 из 5 пациентов (80%; 95% ДИ: 38, 96) в группе препарата Спинраза и 2 из 3 пациентов (67%; 95% ДИ: 21, 94) в контрольной группе с имитацией процедуры введения.

Взрослые

Клинические данные, полученные в условиях реальной клинической практики, подтверждают эффективность нусинерсена, т.е. способность к стабилизации или улучшению двигательной функции у некоторых взрослых пациентов с СМА II и III типа. К 14 месяцу лечения нусинерсеном количество пациентов с клинически значимым улучшением от исходного уровня по HFMSE (≥ 3 баллов) составило 53 из 129 пациентов, количество пациентов с клинически значимым улучшением по RULM (≥ 2 баллов) составило 28 из 70, кроме того, у 25 из 49 способных ходить пациентов достигнуто улучшение дистанции 6-минутной ходьбы (≥ 30 метров).

Данные по безопасности во взрослой популяции согласуются с известным профилем безопасности нусинерсена и сопутствующими заболеваниями, наблюдающимися на фоне СМА.

Предсимптоматические младенцы

Исследование CS5 (NURTURE) представляет собой открытое исследование у предсимптоматических младенцев с диагностированной при помощи генетических методов

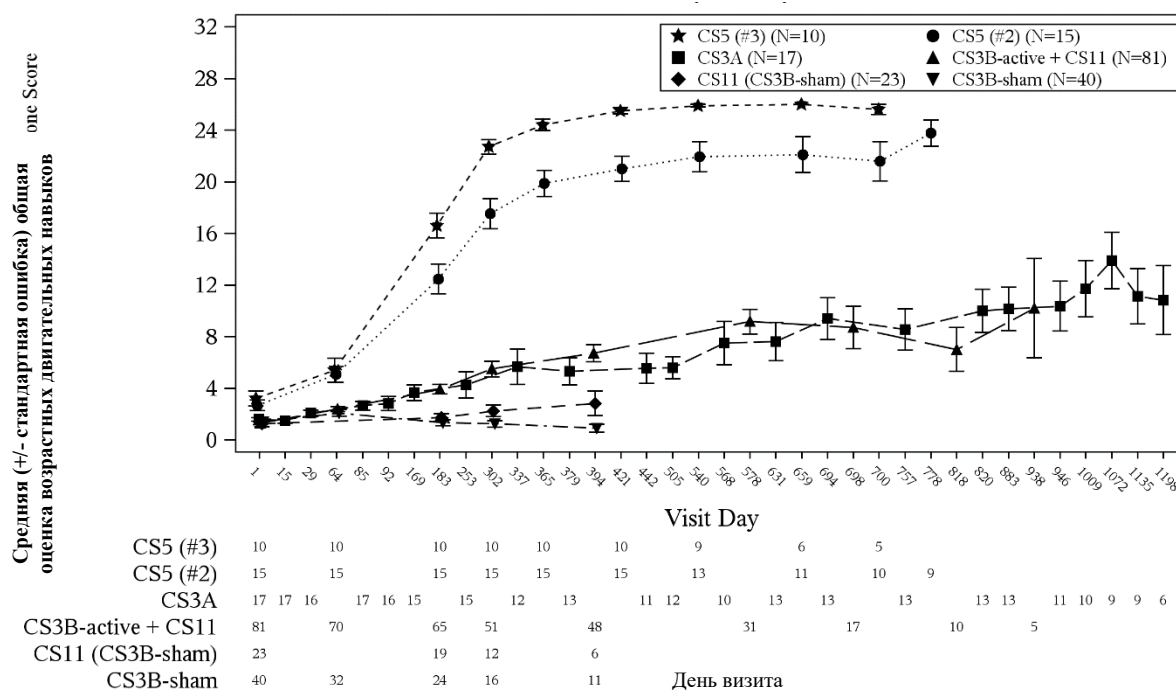
СМА, которые были включены в исследование в возрасте 6 недель или младше. Считалось, что у пациентов, принимающих участие в этом исследовании, с наибольшей вероятностью разовьется СМА типа I или II. Медиана возраста при первом введении составила 22 дня. Промежуточный анализ проводился, когда медиана длительности участия пациентов в исследовании составляла 27,1 месяца (15,1 - 35,5 месяца), а медиана возраста на момент последнего визита составляла 26,0 месяца (14,0 - 34,3 месяца). На момент промежуточного анализа все 25 пациентов (с 2 копиями гена *SMN2*, n=15; с 3 копиями гена *SMN2*, n=10) были живы и не нуждались в постоянной искусственной вентиляции легких. Оценка первичной конечной точки, времени до смерти или респираторного вмешательства (определяемого как инвазивная или неинвазивная искусственная вентиляция легких в течение ≥ 6 часов/сут непрерывно в течение ≥ 7 дней подряд ИЛИ трахеостомия) не представлялась возможной в связи со слишком малым количеством событий. Дыхательная поддержка в течение > 6 часов/сут на протяжении ≥ 7 дней потребовалась 4 пациентам (с 2 копиями гена *SMN2*), у всех из них искусственная вентиляция легких была начата во время острого обратимого заболевания.

Пациенты достигли двигательных навыков, маловероятных при СМА типа I или II, которые в большей степени соответствовали нормальному развитию. По данным промежуточного анализа все 25 (100%) пациентов достигли этапов моторного развития по ВОЗ - сидения без поддержки, 22 (88%) пациента могли ходить с поддержкой. Среди пациентов старше установленного ВОЗ окна возраста ожидаемого достижения навыка (95-й процентиль) 17 из 22 (77%) достигли навыка самостоятельной ходьбы. Средняя оценка CHOP INTEND при последней оценке составляла 61,0 (46–64) среди пациентов с 2 копиями гена *SMN2* и 62,6 (58–64) среди пациентов с 3 копиями гена *SMN2*. При последней оценке все пациенты могли сосать и глотать, при этом 22 (88%) младенца достигли максимальной оценки по разделу 1 шкалы HINE.

Оценка доли пациентов, у которых развивались клинические проявления СМА, проводилась среди пациентов, достигших визита в день 700 при промежуточном анализе (n=16). Определенные протоколом критерии клинически проявляющейся СМА включали вес ниже пятого перцентиля ВОЗ по возрасту, снижение основной кривой роста и веса на 2 или более перцентиля, наличие чрескожного желудочного зонда и/или неспособность достижения установленных ВОЗ ожидаемых этапов моторного развития (сидение без поддержки, стояние с поддержкой, ползание на четвереньках, ходьба с поддержкой, самостоятельное стояние и самостоятельная ходьба). В день 700 установленным протоколом критериям клинически проявляющейся СМА соответствовали 7 из 11 пациентов (64%) с 2 копиями гена *SMN2* и 0 из 5 пациентов (0%) с 3 копиями гена *SMN2*,

однако у этих пациентов наблюдалась прибавка массы тела и достижение установленных ВОЗ возрастных навыков, маловероятных при СМА типа I. Сравнение достижения двигательных навыков среди пациентов с клинически проявляющейся СМА с дебютом в младенческом возрасте и предсимптоматической СМА показано на Рисунке 3.

Рисунок 3: Достижение двигательных навыков по HINE в зависимости от дней исследования в исследованиях CS3B (терапия и контроль с имитацией процедуры введения), CS3A, CS5 и CS11



Популяции показаны на рисунке: участники популяции ИТТ исследования CS5 с 2 копиями гена *SMN2* показаны в круглых скобках, CS3A: участники с 2 копиями гена *SMN2*, CS3B: участники популяции ИТТ с 2 копиями гена *SMN2*. Для исследования CS3B данные были распределены по интервалам на основании времени, прошедшего после исходной оценки. Для каждого исследования на графике не показаны визиты, для которых $n < 5$.

5.2. Фармакокинетические свойства

У пациентов детского возраста с диагнозом СМА определяли фармакокинетику нусинерсена после однократных и многократных интратекальных инъекций.

Абсорбция

Интратекальные инъекции нусинерсена в спинномозговую жидкость обеспечивают полное распределение нусинерсена по всей спинномозговой жидкости в ткани центральной нервной системы (ЦНС), являющиеся мишенями его терапевтического действия. Средние остаточные концентрации нусинерсена в спинномозговой жидкости после многократных введений увеличивались примерно в 1,4–3 раза, достигая равновесного состояния в примерно течение 24 мес. После интратекального введения остаточные концентрации

нусинерсена в плазме были относительно низкими по сравнению с минимальной остаточной концентрацией в спинномозговой жидкости. Значения медианы $T_{\max}$ в плазме колебались от 1,7 до 6,0 часа. Средние значения $C_{\max}$ и AUC в плазме на всем диапазоне изученных доз увеличивались примерно пропорционально дозе. После многократных введений, исходя из показателей системной экспозиции в плазме ($C_{\max}$ и AUC), накопления не наблюдается.

Распределение

Согласно материалам вскрытия пациентов ($n=3$), отмечается широкое распределение нусинерсена, введённого интратекально, в ЦНС, с достижением терапевтических концентраций в тканях спинного мозга, представляющих собой терапевтическую мишень. Кроме того, продемонстрировано наличие нусинерсена в нейронах и прочих клеточных популяциях спинного и головного мозга, а также в периферических тканях, в частности, в скелетных мышцах, печени и в почках.

Биотрансформация

Нусинерсен медленно метаболизируется под воздействием гидролиза, опосредованного экзонуклеазами (3' и 5'); он не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов цитохрома P450.

Элиминация

Средний расчётный терминальный период полувыведения из ЦСЖ составляет 135–177 дней. Наиболее вероятный основной способ выведения – экскреция нусинерсена и его метаболитов с мочой.

Взаимодействия

В исследованиях *in vitro* было показано, что нусинерсен не является индуктором или ингибитором метаболизма, опосредованного ферментами цитохрома P450 и, следовательно, не должен влиять на другие лекарственные препараты, в метаболизме которых задействованы эти пути. Нусинерсен не является субстратом или ингибитором транспортных систем человека BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 или BSEP.

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетика нусинерсена у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не изучена. Влияние печеночной или почечной недостаточности как ковариат не представляется возможным тщательно оценить с помощью популяционной фармакокинетической модели в связи с редкостью пациентов, у которых наблюдалась клинически значимая печеночная или почечная недостаточность. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено явной корреляции между биохимическими маркерами функции печени и почек и вариабельностью фармакокинетики между пациентами.

Раса

Большинство обследованных пациентов были представителями европеоидной расы. На основании популяционного фармакокинетического анализа можно предположить, что раса вряд ли может влиять на фармакокинетику нусинерсена.

Половая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ говорит об отсутствии влияния пола на фармакокинетику нусинерсена.

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность/канцерогенность

Признаков генотоксичности нусинерсена не наблюдалось. В ходе двухлетнего исследования, проводимого на мышах, нусинерсен не оказывал канцерогенного действия при уровне экспозиции в плазме крови в 104 раза выше, чем у пациентов, получавших поддерживающую дозу нусинерсена в дозе 12 мг.

Токсическое влияние на репродуктивную функцию

Токсикологические исследования репродуктивной функции проводились при подкожных введениях нусинерсена мышам и кроликам. Влияния на фертильность самцов или самок, развитие эмбриона и плода, или пре-/постнатальное развитие не наблюдалось.

Токсикология

В исследованиях токсичности при многократном интратекальном введении (длительностью 14 недель и 53 недели) неполовозрелым яванским макакам нусинерсен переносился хорошо. Исключением был острый, преходящий дефицит нижних

спинномозговых рефлексов, который наблюдался при введении препарата в самых высоких дозах в каждом исследовании (3 или 4 мг на введение; что эквивалентно 30 или 40 мг при интратекальном введении пациентам). Эти эффекты наблюдались в течение нескольких часов после введения и обычно разрешались через 48 часов.

В исследовании с интратекальным введением препарата яванским макакам в течение 53 недель на уровнях, в 14 раз превышавших рекомендованную клиническую поддерживающую дозу для ежегодного введения, токсических эффектов не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата дигидрат

Динатрия фосфат

Натрия хлорид

Калия хлорид

Кальция хлорида дигидрат

Магния хлорида гексагидрат

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света. Не замораживать.

Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре не выше 30 °C в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2–8 °C не допускается.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл раствора во флаконе из стекла типа I, укупоренном пробкой из бромбутилового каучука и алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной. Пачка картонная может дополнительно иметь контроль первого вскрытия в виде перфорации и стикера.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Только для одноразового использования.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

1. Необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие никаких частиц. Использовать внешние фильтры не требуется.
2. Приготовление и введение препарата Спинраза должны осуществляться в асептических условиях.
3. Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры, не прибегая к внешним источникам тепла.
4. Если флакон не был открыт и раствор не использовался, флакон может быть возвращен в холодильник. После извлечения из холодильника и картонной пачки флакон может храниться при температуре не выше 25 °C в течение не более 30 ч.
5. Непосредственно перед введением центр пробки флакона протыкают иглой шприца и извлекают требуемый объем раствора. Раствор не следует разводить. В случае, если раствор не использовался в течение 6 ч после его набора в шприц, раствор следует утилизировать.
6. Все неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Биоген Нидерландз Б.В.

Принс Морицлаан 13, Бадхуведорп, 1171LP

Netherlands

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13, BADHOEVEDORP, 1171LP

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А

Тел.: +7 (727) 356-88-11

Факс: +7 (727) 356-88-13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005833)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 19.06.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Спинраза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.