

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Спинраза

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-005730

Торговое наименование: Спинраза

Международное непатентованное наименование: нусинерсен

Лекарственная форма: раствор для интратекального введения

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество: нусинерсен натрия 2,53 мг, в пересчете на нусинерсен (свободная кислота) 2,4 мг.

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата дигидрат, динатрия гидрофосфат безводный, натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорида дигидрат, магния хлорида гексагидрат, 1 М раствор натрия гидроксида, 1 М раствор хлористоводородной кислоты, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор, свободный от легко обнаруживаемых нерастворенных частиц.

Фармакотерапевтическая группа: Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы

Код АТХ: M09AX07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Препарат Спинраза представляет собой антисмысловый олигонуклеотид (АСО), структура которого специально разработана для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА), представляющей собой прогрессирующее нервно-мышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, причиной развития которого являются мутации в

длинном плече хромосомы 5 (5q). Эти мутации приводят к утрате функции гена SMN1 (survival motor neuron 1 – гена 1, отвечающего за выживание двигательных нейронов), следствием чего является дефицит белка SMN. За выработку белка SMN также отвечает ген SMN2, однако количество функционального белка, образуемого при участии SMN2, низкое. СМА представляет собой спектр различных клинических состояний, при этом тяжесть заболевания зависит от возраста дебюта и количества копий гена SMN2.

Препарат Спинраза 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.

Фармакодинамика

Фармакодинамические эффекты соответствуют биологическим эффектам нусинерсена.

Образцы тканей спинного мозга в грудных отделах, полученные при вскрытии младенцев, получавших терапию, содержали более высокие уровни матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) SMN2 с экзоном 7, по сравнению с младенцами с СМА, не получавшими такую терапию.

Фармакокинетика

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

Абсорбция

Интратекальные инъекции нусинерсена в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) обеспечивают полное распределение нусинерсена по всей ЦСЖ в ткани центральной нервной системы (ЦНС), являющиеся мишенями его терапевтического действия.

Средние остаточные концентрации нусинерсена в ЦСЖ увеличивались примерно в 1,4-3 раза после многократного введения, достигая равновесного состояния примерно в течение 24 месяцев. При дополнительных введениях препарата после достижения равновесного состояния дальнейшего накопления в ЦСЖ или в тканях ЦНС не ожидается.

После интратекального введения нусинерсена остаточные концентрации в плазме крови были относительно низки, по сравнению с остаточными концентрациями в ЦСЖ. Медиана значений T_{max} в плазме крови составляла от 1,7 до 6,0 часа. Наблюдалось примерно пропорциональное дозе увеличение средних значений C_{max} и площади под кривой

концентрация-время (AUC) в плазме в пределах изученного диапазона доз. После многократных введений не наблюдалось признаков кумуляции со стороны показателей, отражающих системные уровни в плазме (C_{\max} и AUC).

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.

Выведение

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

Особые популяции пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Фармакокинетика нусинерсена у пациентов с нарушением функции почек или печени не изучена.

Половая принадлежность

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Процедура люмбальной пункции

Процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Потенциальные сложности могут возникнуть при введении препарата пациентам в ранней возрастной группе и пациентам со сколиозом. По решению врача могут быть использованы ультразвуковой или иные визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза.

Тромбоцитопения и нарушения свертываемости крови

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

Нефротоксичность

Нефротоксичность наблюдалась после подкожного или внутривенного введения других АСО. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). В случае стабильного повышения содержания белка в моче рекомендуется дальнейшее обследование.

Гидроцефалия

У пациентов, получавших нусинерсен в пострегистрационный период, зарегистрированы случаи открытой гидроцефалии, не связанной с менингитом и кровотечением. Некоторым пациентам был имплантирован вентрикулоперитонеальный шунт. Пациентов со сниженным уровнем сознания необходимо обследовать на предмет развития гидроцефалии. Преимущества и риски лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны, и необходимо тщательно оценить необходимость в продолжении лечения.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) во флаконе 5 мл, что позволяет сказать, что препарат практически не содержит натрия.

Калий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль калия (39 мг) во флаконе 5 мл, что позволяет сказать, что препарат практически не содержит калия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении нусинерсена у женщин во время беременности отсутствуют. Должна быть проведена оценка соотношения пользы и риска лечения нусинерсеном у женщин детородного возраста или женщин во время беременности.

Период грудного вскармливания

Данные о применении нусинерсена у женщин в период грудного вскармливания отсутствуют.

Фертильность

В токсикологических исследованиях на животных не обнаружено влияния на репродуктивные органы, фертильность мужских или женских особей, развитие эмбриона и плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Введение препарата должно проводиться медицинскими работниками, обладающими опытом выполнения люмбальных пункций.

Препарат Спинраза предназначен для интратекального введения посредством люмбальной пункции.

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спинраза как можно раньше после постановки диагноза.

Режим введения препарата Спинраза:

- в первый день лечения (день 0), в 14, 28, 63 день лечения (нагрузочные дозы);
- далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца (поддерживающие дозы).

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

Пропущенные или отсроченные дозы

Если нагрузочная или поддерживающая доза отсрочена или пропущена, препарат Спинраза следует вводить в соответствии со схемой, приведенной в Таблице 1.

Таблица 1: Рекомендации для отсроченной или пропущенной дозы

Отсроченная или пропущенная доза	Время введения дозы
----------------------------------	---------------------

Нагрузочная доза	
<ul style="list-style-type: none"> Введите отсроченную или пропущенную нагрузочную дозу как можно ранее с интервалом между дозами не менее 14 дней; продолжите введение последующих доз через предписанные интервалы от последней дозы. <p>Например, если третья нагрузочная доза вводится на 30 дней позже, в 58 день (вместо исходного графика в 28 день), то четвертую нагрузочную дозу следует вводить через 35 дней в 93 день (вместо исходного графика в 63 день) с последующим введением поддерживающей дозы через 4 месяца после введенной дозы.</p>	
Поддерживающая доза	Время введения дозы
От > 4 до < 8 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите как можно ранее отсроченную поддерживающую дозу; затем Следующая поддерживающая доза вводится в первоначально запланированную дату, если эти две дозы вводятся с интервалом не менее 14 дней*;
От ≥ 8 до < 16 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите как можно ранее пропущенную дозу и затем следующую дозу через 14 дней*;
От ≥ 16 до < 40 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите как можно ранее пропущенную дозу, затем следующую дозу через 14 дней, а затем третью дозу через 14 дней*;
≥ 40 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите все нагрузочные дозы в соответствии с предписанными интервалами (дни 0, 14, 28 и 63)*;
<p>*затем, после выполнения приведенных выше рекомендаций, поддерживающую дозу следует вводить через 4 месяца после введения последней дозы и повторять ее каждые 4 месяца.</p>	

Инструкции по приготовлению и введению дозы

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 °С 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. Для введения препарата Спинраза может потребоваться седация, если это показано на основании клинического состояния пациента.
7. Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного визуализационного) контроля при интратекальном введении препарата Спинраза, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом.
8. Перед введением препарата Спинраза рекомендуется извлечь объем ЦСЖ, эквивалентный вводимому объему препарата Спинраза.
9. Препарат Спинраза вводится интратекально болюсно на протяжении 1-3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию на тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса.
10. Все неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать.

Дети (до 18 лет)

Эффективность и безопасность применения препарата Спинраза изучалась у детей в возрасте от 0 до 17 лет.

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).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Опыт применения у пожилых пациентов старше 65 лет отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение нусинерсена у пациентов с нарушением функции почек не изучено.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение нусинерсена у пациентов с нарушением функции печени не изучено. Препарат Спинраза не метаболизируется ферментной системой цитохрома P450, в связи с чем маловероятно, чтобы при нарушении функции печени потребовалась коррекция дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

Безопасность препарата Спинраза оценивалась в двух клинических исследованиях 3 фазы с участием младенцев (CS3B) и детей (CS4) со СМА, а также на результатах одного клинического исследования 2 фазы с участием младенцев и детей со СМА (CS7) и открытых исследований с участием младенцев с генетически диагностированной СМА до появления симптомов (CS5), а также младенцев и детей со СМА. Клиническое исследование CS11 было проведено с участием пациентов с ранним и поздним началом заболевания, включая пациентов, которые завершили клинические исследования CS3B, CS4 и CS12. Из 352 пациентов, получавших препарат Спинраза на протяжении максимум 5 лет, 271 пациент получал его в течение как минимум 1 года.

Оценка безопасности препарата Спинраза основывается на результатах, полученных у пациентов в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения. Нежелательные реакции, связанные с применением препарата Спинраза, приведены в Таблице 2.

Нежелательные реакции изложены по классам систем органов и согласно категориям частоты, основываясь на следующих определениях: очень часто ($\geq 1/10$); неизвестно (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Таблица 2: Нежелательные реакции, связанные с применением препарата Спинраза

Класс систем органов MedDRA	Нежелательная реакция	Категория частоты
Инфекции и инвазии	Менингит	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность**	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль* Асептический менингит	Очень часто Неизвестно
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота*	Очень часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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 сообщались в группе CS4 (поздняя манифестация СМА) с частотой, по крайней мере, на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинраза (n = 84), по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо.

**например, ангиодема, крапивница и сыпь.

Случаи сообщения о гидроцефалии наблюдались в пострегистрационных условиях (см. Раздел «Меры предосторожности при применении»)

Описание отдельных нежелательных реакций

Зарегистрированы нежелательные реакции, связанные с введением препарата Спинраза посредством люмбальной пункции. Большинство подобных реакций зарегистрировано в течение 72 часов после процедуры. Частота возникновения и степень тяжести подобных явлений соответствует прогнозируемой частоте нежелательных явлений, возникающих при выполнении люмбальной пункции. Серьезные осложнения люмбальной пункции,

например, серьезные инфекции, в клинических исследованиях препарата Спинраза не наблюдались.

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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки, сопровождающихся нежелательными реакциями, в клинических исследованиях не было.

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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Клинических исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось. Нусинерсен метаболизируется нуклеазами, а не ферментами цитохрома P450. 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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Нусинерсен не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для интратекального введения, 2,4 мг/мл.

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 инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной. Пачка картонная может дополнительно иметь контроль первого вскрытия в виде стикера.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре 2-8 °С 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 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2-8 °С не допускается.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

4 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ДЕРЖАТЕЛЬ (ВЛАДЕЛЕЦ) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Биоген Нидерландз Б.В., Нидерланды

Biogen Netherlands B.V., Netherlands

Prins Mauritslaan 13, BADHOEVEDORP, 1171LP, Netherlands

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Патеон Италия С.п.А., Италия

2. Трав. СКС Виа Мороленсе, 5, 03013 Ферентино (Фрозиноне), Италия

Patheon Italia S.p.A., Italy

2° Trav. SX Via Morolense, 5, 03013 Ferentino (FR), Italy

ИЛИ

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Айзенбанштрассе 2-4, 88085 Лангенарген, Германия

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany

Eisenbahnstr. 2-4, 88085 Langenargen, Germany

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

ФУДЖИФИЛМ Диосинт Байотекнолоджиз Денмарк АпС, Дания

Биотек Аллея 1, ДК-3400 Хиллерод, Дания

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS, Denmark

Biotek Allé 1, DK-3400 Hillerød, Denmark

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Биоген Нидерландз Б.В., Нидерланды

Принс Морицлаан 13, Бадхуведорп, 1171LP, Нидерланды

Biogen Netherlands B.V., Netherlands

Prins Mauritslaan 13, BADHOEVEDORP, 1171LP, Netherlands

Организация, уполномоченная держателем (владельцем) РУ принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2

тел. +7 (495) 755-83-57

факс: +7 (495) 755-83-58