

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препаратаСпинраза

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:**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

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005730 - 160819

СОГЛАСОВАНО

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

Фармакокинетика нусинерсена после однократных и многократных интратекальных инъекций определялась у педиатрических пациентов с диагнозом СМА.

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 минимальные 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 минимальные 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

дозопропорциональное 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).

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 может быть использованы ультразвуковой или иные визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза.

Тромбоцитопения и нарушения свертываемости крови

Тромбоцитопения и случаи нарушения свертываемости крови, включая острую тяжёлую тромбоцитопению, наблюдались после подкожного или внутривенного введения других АСО. 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

Сообщалось о гидроцефалии, не связанной с менингитом и кровотечением, у пациентов, получающих нусинерсен. Некоторым пациентам был имплантирован вентрикулоперитонеальный шунт. Следует провести оценку развития гидроцефалии у пациентов со сниженным сознанием. Преимущества и риски лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны, и необходимо тщательно оценить необходимость в продолжении лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

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

Период грудного вскармливания

Данные о применении препарата Спинраза 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

Лечение 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

В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спинраза следует ввести как можно ранее, при этом интервал между дозами должен быть не менее 14 дней; далее следует продолжить введения с назначенной частотой.

- Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца.

В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спинраза следует ввести как можно ранее, и далее продолжить введения с назначенной частотой.

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

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 объём ЦСЖ, эквивалентный вводимому объёму препарата Спинраза.
9. Препарат Спинраза вводится интратекально болюсно на протяжении 1-3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию в тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса.
10. Любое неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать.

Дети (до 18 лет)

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

Взрослые пациенты

Опыт применения у пациентов старше 18 лет ограничен.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Опыт применения у пожилых пациентов старше 65 лет отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата Спинраза у пациентов с нарушением функции почек не изучено.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Спинраза 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

Оценка безопасности препарата Спинраза основывалась на результатах двух клинических исследованиях 3 фазы с участием младенцев (CS3B) и детей (CS4) с СМА, а также на результатах открытых исследований с участием младенцев с генетически

диагностированной СМА до появления симптомов, а также младенцев и детей с СМА. Из 260 пациентов, получавших препарат Спинраза на протяжении максимум 4 лет, 154 пациента получали его в течение как минимум 1 года.

Нежелательные явления 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 1: Нежелательные реакции, связанные с люмбальной пункцией, зарегистрированные в исследовании CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшиеся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинраза, по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшими плацебо

Класс систем органов MedDRA	Термин предпочтительного употребления MedDRA	Категория частоты в группе препарата Спинраза, n = 84
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота*	Очень часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в спине*	Очень часто

*Нежелательные явления, которые расценивались как связанные с процедурой люмбальной пункции. Эти нежелательные явления могут быть расценены как проявления постпункционного синдрома.

Пострегистрационное применение

В пострегистрационном периоде применения препарата Спинраза выявлен ряд нежелательных реакций. У пациентов, которым препарат Спинраза вводился посредством люмбальной пункции, наблюдались серьезные инфекции, например, менингит. Также имелись сообщения о случаях гидроцефалии. Частота возникновения подобных реакций неизвестна, поскольку все они наблюдались в пострегистрационном периоде.

Описание серьезных нежелательных реакций

При введении препарата Спинраза посредством люмбальной пункции наблюдались нежелательные реакции. 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 явления, 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 на 229 пациентах, у которых проводилась оценка образцов плазмы, взятых до и после начала введения препарата, на содержание антилекарственных антител (АЛА). В целом, частота формирования АЛА была низкой, лишь у 13 (6%) появились АЛА на фоне лечения, из них у 2 пациентов они были транзиторными, у 5 были охарактеризованы как персистирующие, а у 6 не были подтверждены. При этом не выявлено достоверное влияние формирования АЛА на клинический ответ, нежелательные явления или фармакокинетический профиль нусинерсена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки, связанных с нежелательными реакциями, в клинических исследованиях не было.

В случае передозировки препаратом Спинраза пациенту 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

Исследований влияния терапии препаратом Спинраза на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами не проводилось.

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

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ДЕРЖАТЕЛЬ (ВЛАДЕЛЕЦ) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Биоген Айдек Лимитед, Великобритания

Biogen Idec Limited, United Kingdom

Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, United Kingdom

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

Vetter 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),
ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

Биоген (Денмарк) Манюфекчуринг АпС, Дания

Биоген Алле 1, 3400 Хиллерод, Дания

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Denmark

Biogen Allé 1, 3400 Hillerød, Denmark

**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

Эксперт по регистрации
лекарственных средств



Иванова М.А.

ФИО