

核准日期:

修改日期:

诺西那生钠注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

在您或您的孩子使用本品前，请仔细阅读药品说明书，因为其包含的内容对您很重要。

- 请妥善保管本说明书，以便日后能随时查阅（保留备用）。
- 如果您有任何其他问题，请咨询您的医生或护士。
- 如果您或您的孩子出现任何副作用，请联系医生或护士。包括本说明书未列出的任何可能副作用。

【药品名称】

通用名称：诺西那生钠注射液

英文名称：Nusinersen Sodium Injection

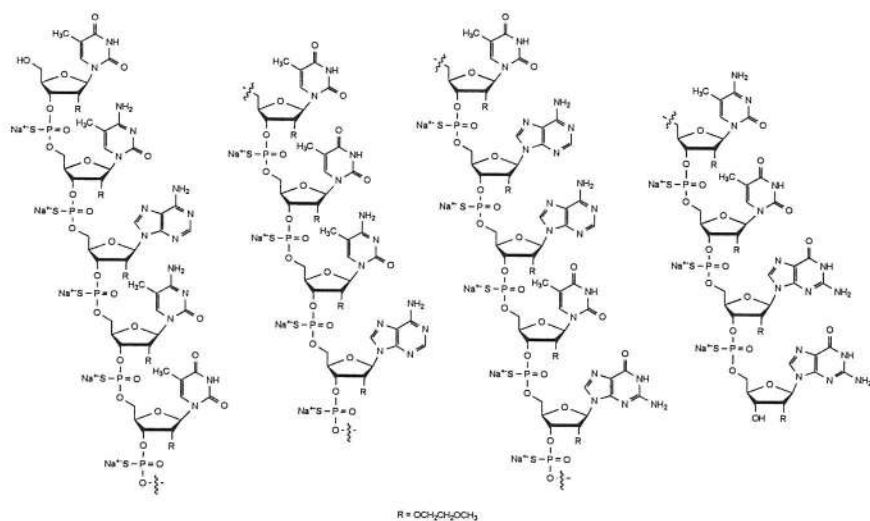
汉语拼音：Nuoxi' nashengna Zhushuye

【成份】

本品活性成份为诺西那生钠。

化学名称：2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代尿苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代胞苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-硫代腺苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代胞苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代尿苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代尿苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代尿苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-硫代腺苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-硫代腺苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-硫代腺苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代尿苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-硫代鸟苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代胞苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-5-甲基-P-硫代尿苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)-P-硫代鸟苷酰基-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-甲氧乙基)鸟苷十七钠盐。

化学结构：



分子式: $\text{C}_{234}\text{H}_{323}\text{N}_{61}\text{O}_{128}\text{P}_{17}\text{S}_{17}\text{Na}_{17}$

分子量: 7501.0

辅料列表:

磷酸二氢钠二水合物

无水磷酸氢二钠

氯化钠

氯化钾

氯化钙

氯化镁

氢氧化钠

盐酸

注射用水

【性状】

本品为无色澄明液体。

【适应症】

本品用于治疗 5q 脊髓性肌萎缩症。

【规格】

5ml:12mg (按诺西那生计)。

【用法用量】

本品只能由具有脊髓性肌萎缩症 (SMA) 治疗经验的医生开具处方。

应根据对个体患者治疗预期获益的个体化专家评估，并权衡本品治疗的潜在风险后做出治疗决策。出生时出现严重的肌张力减退和呼吸衰竭的患者（尚未对此类患者进行研究），由于重度 SMN 蛋白质缺乏可能无法获得具有临床意义的获益。

剂量

推荐剂量为每次 12 mg（5 ml）。

诊断后应尽早开始本品治疗，于第 0 天、第 14 天、第 28 天和第 63 天给予 4 次负荷剂量，此后每 4 个月给予一次维持剂量。

疗程

尚未获得关于本品长期疗效的数据。应定期评估患者的临床表现和治疗应答，根据患者个体的具体情况决定是否需要继续治疗。

漏用或延迟给药

如果负荷剂量延迟或漏用，应尽快给予本品，两次给药间隔至少 14 天，并按规定的频率继续给药。如果维持剂量延迟或漏用，应尽快给予本品，并继续每 4 个月一次给药。

给药方法

经腰椎穿刺鞘内给药，治疗应由具有腰椎穿刺经验的医疗专业人员进行。

使用脊髓穿刺针，鞘内推注本品，持续 1-3 分钟。存在皮肤感染或炎症区域不能注射本品。建议在给药前引流与注射药物相同体积的脑脊液（CSF）。

根据患者的临床状况，给予本品时可能需要镇静。可考虑使用超声（或其他成像技术）引导鞘内给药，特别是对于年龄较小的患者和脊柱侧凸患者。制备和给予本品时应采用无菌技术。

药品配制

1. 给药前，应检查诺西那生钠小瓶中是否存在颗粒物。如果观察到颗粒物和 / 或小瓶中的液体不是无色澄明的，不得使用该小瓶药品。
2. 应采用无菌技术配制诺西那生钠鞘内给药溶液。
3. 给药前，将小瓶从冰箱中取出，在不使用外部热源的情况下，自然使其平衡至室温（25℃）。
4. 如果小瓶未开封，溶液未使用，应将其放回冰箱中。

5. 给药前，取下塑料盖，将针头插入密封圈中心直至可以见到针尖，然后抽取适当药液。不得稀释诺西那生钠。不需要使用外部过滤器。
6. 吸入注射器后，如果在 6 小时内未使用该溶液，必须将其丢弃。
7. 任何未使用的产品或废料必须按照当地规定处置。

特殊人群

肾损害

本品尚未在肾脏损害患者中进行研究。尚未确定其在肾脏损害患者中的安全性和疗效，因此，应对患者进行密切观察。

肝损害

本品尚未在肝脏损害患者中进行研究。诺西那生钠不会经肝脏中的细胞色素 P450 酶系统代谢，因此肝脏损害患者不太可能需要调整剂量（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

【不良反应】

安全性特征总结

本品的安全性评价是基于 2 项在婴儿（CS3B）和儿童（CS4）SMA 患者中进行的 III 期临床研究，还包括经基因诊断为 SMA 的症状前婴儿患者，以及婴儿和儿童 SMA 患者的开放标签研究。在接受本品的 260 例患者（最长达 4 年）中，154 例患者接受了至少 1 年的治疗。

不良反应汇总表

根据以下频率数据对不良反应进行评价：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；未知（根据现有数据无法估算）。

表 1：CS4 中报告的腰椎穿刺术的相关不良反应（迟发型 SMA），在接受诺西那生钠治疗的患者中发生率比假手术对照患者至少高 5%

MedDRA 系统器官分类	MedDRA 首选术语	诺西那生钠频率分类，n=84
神经系统疾病	头痛*	十分常见
胃肠疾病	呕吐*	十分常见
肌肉骨骼与结缔组织疾病	背痛*	十分常见

*被视为与腰椎穿刺术相关的不良事件。这些事件可被视为腰椎穿刺后综合征的临床表现。

上市后经验

本品的不良反应已在上市后使用期间确认。在接受本品治疗的患者中，观察到了腰椎穿刺术相关并发症，包括严重感染，如脑膜炎。还报道了交通性脑积水。因为它们是在上市后应用中报告的，尚不清楚这些反应的发生频率。

选择的不良反应描述

已观察到与腰椎穿刺给予本品相关的不良反应。其中大部分是在术后 72 小时内报告的。这些事件的发生率和严重程度与预期一致。在本品的临床试验中未观察到腰椎穿刺的严重并发症（如严重感染）。

由于无法与暴露于本品的婴儿人群进行适当的沟通，因此无法在该年龄段人群中评估一些通常与腰椎穿刺术相关的不良事件（如头痛和背痛）。

免疫原性

在 229 例采集基线和基线后血浆样本用于抗药抗体（ADA）评估的患者中，检测了对诺西那生钠的免疫反应。总体上，ADAs 发生率较低，13 例（6%）患者在治疗期间发生 ADAs 反应，其中 2 例为一过性，5 例为持续性，6 例未经证实。ADA 对临床应答、不良事件或诺西那生钠的药代动力学特征无明显影响。

疑似不良反应的报告

药品获得上市许可后继续报告疑似不良反应具有重要意义。这有助于持续监测药品的获益 / 风险平衡。医疗专业人员应通过国家药品不良反应监测系统报告任何疑似不良反应。

【禁忌】

对本品的活性物质或任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】

腰椎穿刺术

腰椎穿刺术有发生不良反应的风险（例如头痛、背痛、呕吐；参见【不良反应】）。对于非常年幼的患者以及脊柱侧凸患者，这种给药途径可能存在困难。可由医生酌情考虑使用超声或其他成像技术辅助鞘内注射本品。

血小板减少和凝血异常

已观察到在经皮下或静脉注射其他反义寡核苷酸后出现血小板减少和凝血异常，包括急性重度血小板减少。建议在基线和每次给药前进行血小板和凝血实验室检查。

肾毒性

已观察到在经皮下和静脉注射其他反义寡核苷酸后出现肾毒性。建议在基线和每次给药前进行尿蛋白检测（最好使用第一次晨尿样本）。对于尿蛋白持续升高，应考虑进行进一步评估。

脑积水

有报道称，在上市后应用中，使用诺西那生钠治疗的患者出现与脑膜炎或出血无关的交通性脑积水。一些患者植入了脑室-腹腔分流设备。对意识下降的患者应考虑对脑积水进行评价。目前脑室-腹腔分流患者使用诺西那生钠治疗的利益和风险尚不清楚，维持治疗需要仔细考虑。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶车辆和操作机械没有影响或影响可以忽略不计。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尚无妊娠期妇女使用本品的相关数据，即使有也非常有限。动物研究未显示在生殖毒性方面有直接或间接的有害作用（参见【药理毒理】）。作为预防措施，妊娠期妇女尽量避免使用本品。

哺乳期

尚不清楚本品的代谢产物是否经母乳分泌。无法排除本品对新生儿和婴儿的风险。必须在考虑婴儿母乳喂养的获益和母亲的治疗获益基础上，决定是否停止哺乳或停止本品治疗。

生育力

在动物毒性研究中，未观察到对雄性或雌性生育力有任何影响（参见【药理毒理】）。尚无本品对人类生育力潜在影响的数据。

【儿童用药】

本品可用于脊髓性肌萎缩症儿科患者的治疗。

【老年用药】

尚无本品在 65 岁以上人群的研究数据。

【药物相互作用】

尚未开展药物相互作用研究。体外研究表明，本品不会诱导或抑制 CYP450 介导的代谢过程。另外，体外研究表明本品也不是人 BCRP、P-gp、

OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 或 BSEP 转运蛋白的底物或抑制剂，因此由于本品竞争性结合血浆蛋白，或对转运蛋白的竞争或抑制而引起的与其它药物发生相互作用的可能性很低。

【药物过量】

临床研究中未报告与药物过量相关的不良反应病例。如果发生药物过量，应提供支持性医疗护理，包括咨询医疗专业人员并密切观察患者的临床状况。

【临床试验】

临床疗效和安全性

症状性患者

婴儿期发作

CS3B（ENDEAR）是一项 III 期、随机、双盲、假手术对照研究，研究对象是 121 例年龄≤7 个月、患有 SMA（症状发作于 6 月龄前）的症状性婴儿患者。该研究目的是评估诺西那生钠对运动功能和生存期的影响。患者以 2:1 的比例随机分配至诺西那生钠组（批准的给药方案）或假手术对照组，治疗时间范围为 6-442 天。

诺西那生钠治疗组和假手术对照组出现 SMA 临床症状和体征的中位年龄分别为 6.5 周和 8 周，99% 的患者有 2 个 SMN2 基因拷贝，因此认为最有可能发生 I 型 SMA。诺西那生钠组患者接受首次给药的中位年龄为 164.5 天，而假手术对照组患者为 205 天。两组在基线时的疾病特征基本相似，但诺西那生钠组发生以下情况的比例高于假手术对照组，包括：反常呼吸（89%与 66%）、肺炎或呼吸系统症状（35%与 22%）、吞咽或喂养困难（51%与 29%）和需要呼吸支持（26%与 15%）。

在最终分析时，与假手术对照组相比，诺西那生钠实现运动里程碑响应的患者比例更高，差异具有统计学意义（0%与 51%， $p<0.0001$ ）。作为主要终点，对至死亡或长期通气的时间（气管切开术或在无急性可逆事件的情况下，每天通气≥16 小时，持续>21 天）进行了评估。与假手术对照组相比，诺西那生钠组对无事件生存期、总生存期、实现运动里程碑响应的患者比例以及费城儿童医院的婴儿神经肌肉疾病测试（CHOP INTEND）评分较基线至少改善 4 分的患者百分比影响更显著（表 2）。

在疗效集中，诺西那生钠组中的 18 例患者（25%）和假手术对照组中的 12 例患者（32%）需要长期通气。在这些患者中，诺西那生钠组有 6 例（33%），假手术对照组有 0 例（0%）符合研究方案定义的运动里程碑响应者标准。

表 2：最终分析时的主要和次要终点—研究 CS3B

疗效参数	诺西那生钠组患者	假手术对照组患者
生存期		
无事件生存期 ²	31 (39%)	28 (68%)
死亡或需要长期通气的患者数量	0.53 (0.32 -0.89) p = 0.0046	
风险比（95% CI）		
p值 ⁶		
总生存期 ²	13 (16%)	16 (39%)
死亡患者数量	0.37 (0.18-0.77) p=0.0041	
风险比（95% CI）		
p 值 ⁶		
运动功能		
运动里程碑 ³	37 (51%) ¹ P<0.0001 41% 45% 54% 49 (67%) 1 (1%)	0 (0%) 5% 0% 0% 5 (14%) 8 (22%)
达到预先定义的运动里程碑 响应者标准的比例（HINE 第 2 节） ^{4,5}		
第 183 天时的比例		
第 302 天时的比例		
第 394 天时的比例		
运动里程碑总评分改善的比 例		
运动里程碑总评分恶化的比 例		
CHOP INTEND ³		
改善 4 分的比例		
恶化 4 分的比例		
有任何改善的比例		
有任何恶化的比例		

¹中期分析时，对主要终点进行统计分析后，发现诺西那生钠组实现运动里程碑响应的患者百分比在统计学上显著高于假手术对照组（41%与 0%，P<0.0001），这一结果使 CS3B 研究提前终止。

²最终分析时，使用意向治疗人群（ITT；诺西那生钠组：n=80，假手术对照组：n=41）评估无事件生存期和总生存期。

³最终分析时，使用疗效集（诺西那生钠组：n=73，假手术对照组：n=37）进行 CHOP INTEND 和运动里程碑分析。

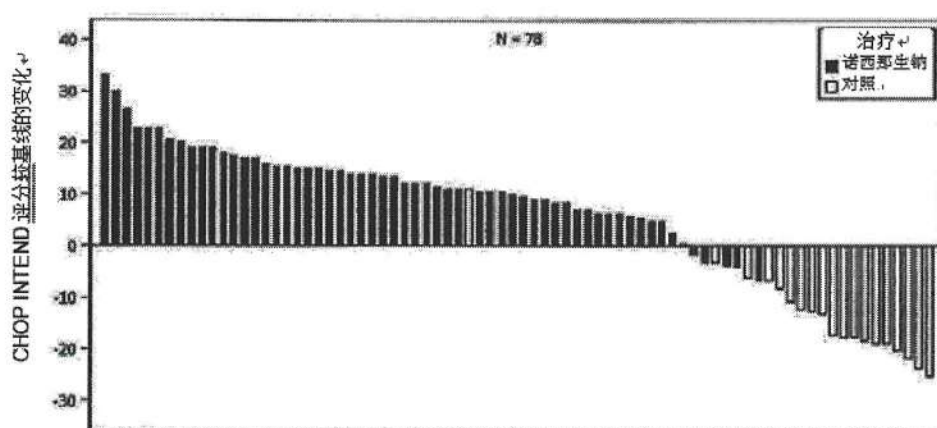
⁴在第 183 天、第 302 天和第 394 天研究访视后进行评估

⁵根据 Hammersmith 婴儿神经检查 (HINE) 第 2 节：踢腿能力评分提高[或最高评分]≥2 分，或头部控制、翻身、坐位、腹部贴地爬行、站立或行走运动里程碑评分提高≥1 分，以及更多类型运动里程碑改善（而不是恶化），被定义为主要分析的响应者。

⁶基于按病程分层的对数秩检验

CHOP INTEND 评分的改善程度如图 1 所示（每例受试者的评分较基线的变化）。

图 1：CHOP INTEND 评分从基线至第 183 天、第 302 天和第 394 天研究访视的变化—Endear 研究 / CS3B（疗效集，ES）



注 1：0 行最短数据条表示 0 值

注 2：在疗效集的 110 例患者中，29 例死亡（诺西那生钠组 13 例[18%]，假手术对照组 16 例[43%]），3 例因非死亡原因退出（诺西那生钠组 2 例[3%]，假手术对照组 1 例[3%]），因此均未被纳入本次 ES 分析中。

在有症状的 SMA 患者中进行的一项开放标签 II 期研究（CS3A）进一步证实了这些结果。出现临床症状和体征的中位年龄是 56 天，患者有 2 个 SMN2 基因拷贝（n=17）或 3 个 SMN2 基因拷贝（n=2）（1 例患者的 SMN2 基因拷贝数未知）。认为本研究中的患者最有可能发生 I 型 SMA。接受首次给药时的中位年龄是 162 天。

在计划的中期分析时，患者参加本研究的中位时间为 670 天。主要终点是一个或多个运动里程碑类别评分改善的患者比例（根据 HINE 第 2 节：踢腿或自主性抓握的能力评分提高[或最高评分]≥2 分，或头部控制、翻身、坐位、腹部贴地爬行、站立或行走运动里程碑评分提高≥1 分）。在这一阶段，20 例患者中有 13 例（65%）满足主要终点，平均运动里程碑随着时间而获得持续改善。从基线到第 694 天，观察到平均 CHOP INTEND 评分持续改善（平均变化为

16.90)。总体而言，在数据截止日期前完成末次研究访视时，20 例患者中有 11 例（55%）达到 CHOP INTEND 总分提高 ≥ 4 分的终点。

迟发型

CS4（CHERISH）是一项 III 期、随机、双盲、假手术对照研究，研究对象是 126 例迟发型 SMA（6 个月龄后症状出现）症状性患者。患者以 2:1 的比例随机分配至诺西那生钠组（给药方案：3 次负荷剂量，然后每 6 个月给予一次维持剂量）或假手术对照组，治疗时间范围为 324-482 天。筛选时中位年龄为 3 岁，SMA 的临床症状和体征出现的中位年龄为 11 个月。大部分患者（88%）有 3 个 SMN2 基因拷贝（8%有 2 个拷贝，2%有 4 个拷贝，2%的拷贝数未知）。基线时，患者的 Hammersmith 运动功能评分量表（HFMSE）平均评分为 21.6 分，修订上肢模块（RULM）平均评分为 19.1 分，所有患者均能够独立坐，但不能独立行走。本研究中的患者最有可能发生 II 型或 III 型 SMA。所有患者在基线时的疾病特征基本相似，但曾经达到无需支持而站立（诺西那生钠组：13%；假手术对照组：29%）或在支持下完成行走（诺西那生钠组：24%；假手术对照组：33%）的患者比例不均衡。

最终分析时，ITT 人群中（诺西那生钠组：n=84；假手术对照组：n=42），与假手术对照组相比，在诺西那生钠组观察到 HFMSE 评分从基线至第 15 个月显著改善（表 2，图 2）。对于第 15 个月未进行访视的患者，其基线后 HFMSE 数据采用多重插补法进行插补。对具有第 15 个月观察值的患者亚组进行分析后，发现结果一致且具有统计学意义。在所有具有第 15 个月观察值的患者中，与假手术对照组相比，诺西那生钠组显示改善的比例较高（41%与 73%），HFMSE 总评分恶化的比例较低（44%与 23%）。对次要终点（包括功能性指标和 WHO 运动里程碑实现率）进行了正式的统计检验，结果如表 3 所示。

与延迟开始治疗相比，在症状出现后不久开始治疗会促使运动功能较早得到改善，且改善幅度较大；然而，与假手术对照组相比，两组均有获益。

表 3：最终分析时的主要和次要终点—研究 CS4

	诺西那生钠组患者	假手术对照组患者
HFMSE 评分		
第 15 个月时 HFMSE 总评分较基线的变化 ^{1,2,3}	3.9 (95% CI: 3.0, 4.9) p=0.0000001	-1.0 (95% CI: -2.5, 0.5)
从基线至第 15 个月至少改善 3 分的患者比例 ²	56.8% (95% CI: 45.6, 68.1) P=0.0006 ⁵	26.3% (95% CI: 12.4,40.2)
RULM		
RULM 总评分从基线至第 15 个月的平均变化 ^{2,3}	4.2 (95% CI: 3.4, 5.0) p=0.0000001 ⁶	0.5 (95% CI: -0.6,1.6)

WHO 运动里程碑 第 15 个月时实现新的运动里程碑的患者比例 ⁴	19.7% (95% CI: 10.9, 31.3) p=0.0811	5.9% (95% CI: 0.7, 19.7)
---	--	--------------------------

¹中期分析时，对主要终点进行统计分析后，发现诺西那生钠组 HFMSE 评分较基线的改善在统计学上显著优于假手术对照组（4.0 与 -1.9；P=0.0000002），这一结果使 CS4 研究提前终止。

²使用 ITT 人群（诺西那生钠组：n=84；假手术对照组：n=42）进行评估；对于第 15 个月未进行访视的患者，其数据采用多重插补法进行插补。

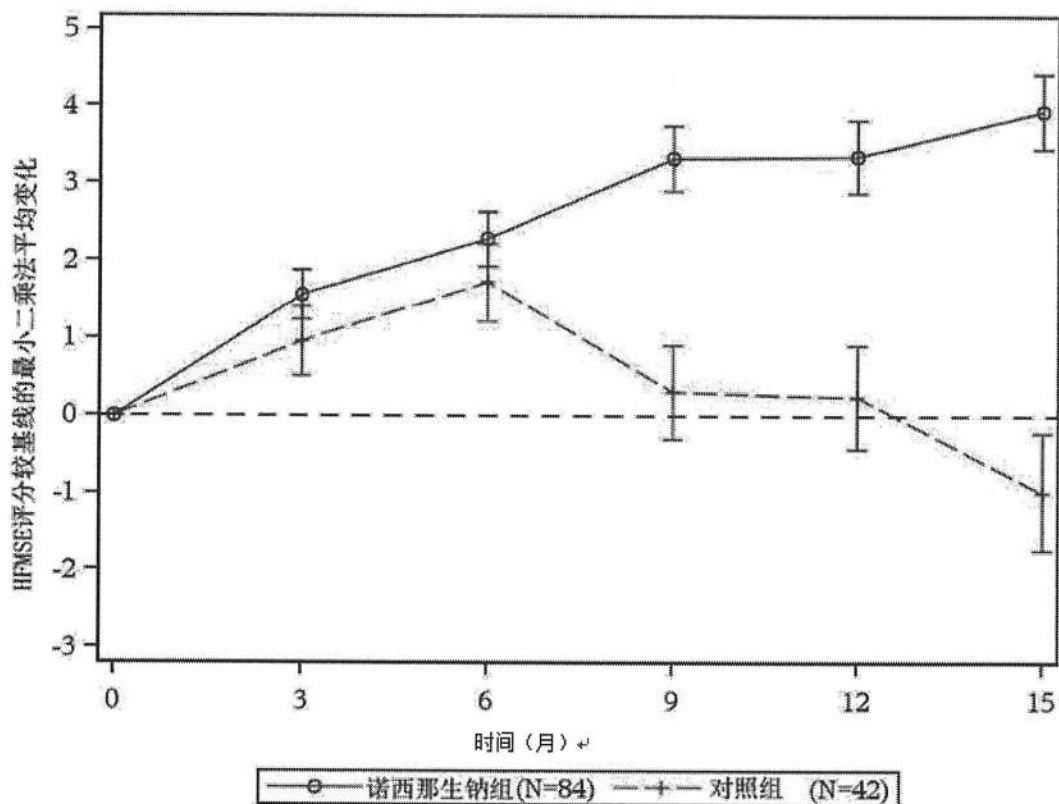
³最小二乘法平均值

⁴使用第 15 个月疗效集进行评估（诺西那生钠组：n=66；假手术对照组：n=34；数据缺失时，分析基于插补数据进行）

⁵基于对治疗效果的 logistic 回归以及按每例受试者的筛选时年龄和基线时 HFMSE 评分进行的校正

⁶标称 p 值

图 2：最终分析时 HFMSE 评分较基线的平均变化（ITT）-研究 CS4^{1,2}



¹ 第 15 个月未进行访视的患者数据采用多重插补法进行插补

² 误差线表示 $\pm$ 标准误

这些结果得到了两项开放标签研究（研究 CS2 和研究 CS12）的支持。分析包括 28 例在研究 CS2 中接受首次给药，然后转至研究 CS12 扩展期的患者。研究入组患者在首次给药时的年龄为 2-15 岁。在 28 例患者中，有 3 例在末次研究访视时至少为 18 岁。1 例患者有 2 个 SMN2 基因拷贝，21 例有 3 个 SMN2 基因拷贝，6 例有 4 个 SMN2 基因拷贝。

所有患者在 3 年治疗期内接受评估。II 型 SMA 患者在第 253 天和第 1050 天的 HFSME 评分分别较基线平均改善 5.1 分（SD=4.05，n=11）和 9.1 分（SD=6.61，n=9），而且效果持续存在。平均总评分分别为 26.4（SD=11.91）和 31.3（SD=13.02），未观察到平台期。III 型 SMA 患者在第 253 天和第 1050 天的 HFSME 评分分别较基线平均改善 1.3 分（SD=1.87，n=16）和 1.2 分（SD=4.64，n=11）。平均总评分分别为 49.8（SD=12.46）和 52.6（SD=12.78）。

对 II 型 SMA 患者进行了上肢模块测量，第 253 天和第 1050 天分别平均改善 1.9 分（SD=2.68，n=11）和 3.5 分（SD=3.32，n=9）。平均总评分分别为 13.8（SD=3.09）和 15.7（SD=1.92）。

6 分钟步行试验（6MWT）仅在能够行走的患者中进行。在这些患者中，第 253 天和第 1050 天分别平均改善 28.6 米（SD=47.22，n=12）和 86.5 米（SD=40.58，n=8）。平均 6MWT 距离分别为 278.5 米（SD=206.46）和 333.6

米 (SD=176.47)。2 例既往不能独立移动的患者 (III 型) 做到了独立行走, 1 例不能独立移动的患者 (II 型) 做到了独立行走。

症状前婴儿

CS5 (NURTURE) 是一项开放标签研究, 以年龄 ≤ 6 周时入组、经遗传学诊断为 SMA 的症状前婴儿为研究对象。认为本研究中的患者最有可能发生 I 型或 II 型 SMA。接受首次给药时的中位年龄是 19 天。

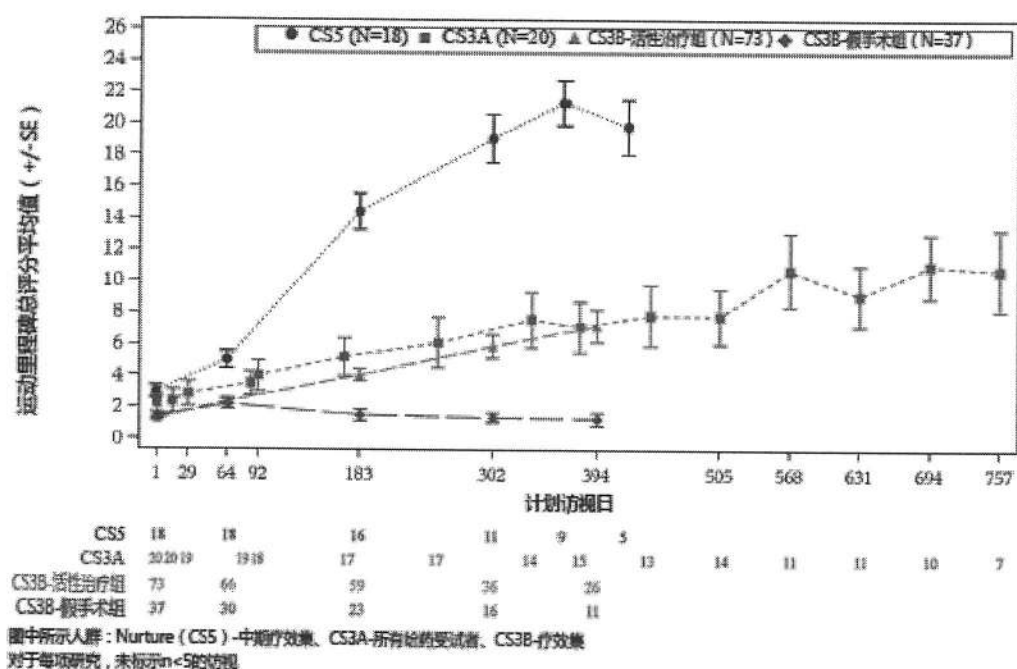
中期分析时, 20 例患者中有 18 例完成了第 64 天访视, 因此组成了疗效集 (具有 2 个 SMN2 基因拷贝, $n=13$; 具有 3 个 SMN2 基因拷贝, $n=5$)。参加研究的中位时间是 317.5 天。中期分析时评估的主要终点是至死亡或呼吸干预 (定义为侵入性或非侵入性通气 ≥ 6 小时 / 天, 连续超过 7 天, 或气管造口术) 的时间。在计划的中期分析时, 无患者达到死亡或需要呼吸干预的主要终点。

患者达到了里程碑, 并且符合正常发育。这些预期不会在 I 型或 II 型 SMA 患者发生。与基线相比, 中期分析时疗效集的 16 例 (89%) 患者实现了 HINE 运动里程碑改善。12 例患者可以独立坐下, 9 例患者可以在有或无支持条件下站立, 6 例患者可以在有或无支持条件下行走。16 例 (89%) 患者显示 CHOP INTEND 总评分改善 ≥ 4 分, 其中 7 例达到了 CHOP INTEND 最高总评分 (64 分)。1 例 (6%) 患者出现 CHOP INTEND 总评分降低 ≥ 4 分。

中期分析时, 有 9 例患者完成第 365 天访视, 对其中发生症状性 SMA 的患者比例进行了评估。方案规定的症状性 SMA 标准包括: 年龄校正体重低于 WHO 第 5 百分位、主要体重增长曲线降低 ≥ 2 个百分位、经皮放置胃管, 和 / 或无法达到预期的与年龄匹配的 WHO 里程碑 (独坐、在帮助下站立以及手和膝盖着地爬行)。5 例 (56%) 患者体重增加, 并达到了符合正常发育的 WHO 里程碑。4 例 (44%) 患者 (各有 2 个 SMN2 基因拷贝) 符合方案规定的标准, 并且体重正在增加, 达到 WHO 里程碑 (包括独坐), 与 I 型 SMA 不一致。

症状性婴儿 SMA 患者与症状前 SMA 患者的运动里程碑成绩比较如图 3 所示。

图 3: 研究 CS3B (治疗组和假手术对照组)、CS3A 和 CS5 中 HINE 运动里程碑变化与研究日



【药理毒理】

药理作用

诺西那生钠是一种反义寡核苷酸（ASO），用于治疗因染色体 5q 基因突变导致 SMN 蛋白缺乏而引起的脊髓性肌萎缩症（SMA）。体外试验和 SMA 转基因动物模型试验显示，诺西那生钠可提高 SMN2 信使核糖核酸（mRNA）转录本中外显子 7 的纳入以及全长 SMN 蛋白的产生。

毒理研究

遗传毒性

诺西那生钠 Ames 试验、体外 CHO 细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验中结果均为阴性。

生殖毒性

小鼠交配前和交配期间皮下注射诺西那生钠 3、10、25mg/kg，每隔 1 天给药 1 次，雌性小鼠持续给药至整个器官形成期，雄性和雌性生育力、胚胎/胎仔发育未见明显不良影响。妊娠免于器官形成期皮下注射诺西那生钠 6、12.6、25mg/kg，每隔 1 天给药 1 次，胚胎/胎仔发育未见明显不良影响。

妊娠小鼠于器官形成期皮下注射诺西那生钠 1.4、5.8、17.2mg/kg，每隔 1 天给药 1 次，持续给药至哺乳期（每隔 6 天皮下给药一次），子代在离乳后或成年后可见有不良神经行为学影响（自发活动改变、学习和记忆缺陷），未确定对神经行为学的无影响剂量。

小鼠皮下注射给药后在乳汁中可检测到本品。

致癌性

本品尚未开展动物长期致癌性试验。

幼龄动物毒性

幼龄猴鞘内注射给予诺西那生钠 0.3、1、3mg/次连续 14 周，或 0.3、1、4mg/次连续 53 周，两个试验中，高、中剂量组可见脑组织病理学改变（海马神经元空泡化和坏死/细胞碎片），高剂量组可见急性、短暂低位脊髓反射缺陷。此外，猴 53 周试验中，高剂量组学习和记忆检测可见可能的神经行为学缺陷。按年计算并校正了不同种属间 CSF 体积差异后，猴神经组织病理学无影响剂量（0.3mg/次）大约相当于人用剂量。

【药代动力学】

在 SMA 患儿中测定单次和多次鞘内注射本品的药代动力学（PK）。

吸收

通过鞘内注射至脑脊液（CSF），本品可以从 CSF 分布至目标中枢神经系统（CNS）组织。多次给予负荷剂量和维持剂量后，本品的平均 CSF 谷浓度累计升高约 1.4-3 倍，并在大约 24 个月内达到稳态。鞘内给药后，本品的血浆谷浓度相对低于 CSF 谷浓度。中位血浆 T_{max} 范围为 1.7-6.0 小时。在评价的剂量范围内，平均血浆 C_{max} 和 AUC 值大致与剂量成比例增加。多次给药后，血浆暴露量指标（ C_{max} 和 AUC）未发现蓄积。

分布

患者（n=3）的尸检数据显示本品经鞘内给药广泛分布于 CNS 中，并且在目标脊髓组织达到治疗水平。另外，本品还分布在脊髓和大脑中的神经元和其他类型细胞以及外周组织（如骨骼肌、肝脏和肾脏）中。

代谢

本品代谢缓慢，主要是通过核酸外切酶（3'-和 5'）介导的水解作用代谢，其并非 CYP450 酶的底物、抑制剂或诱导剂。

消除

CSF 中的平均终末消除半衰期估计为 135-177 天。本品及其代谢物预期是经尿排出体外。

特定患者人群中的特征

肾脏损害与肝脏损害

尚未在肾脏损害或肝脏损害患者中研究本品的药代动力学。考虑到仅有很小一部分患者显示临床相关的肝肾功能不全，所以无法在群体 PK 模型中全面评估肝肾功能不全作为协变量的影响。群体 PK 分析显示，肝肾临床化学标志物与受试者间差异无明显相关性。

种族

研究的大多数患者为白人。群体 PK 分析表明，种族不太可能影响本品的 PK。

【贮藏】

2-8℃密闭保存。

不得冷冻。

小瓶置于外包装盒中，避光保存。

如果无法冷藏，将诺西那生钠置于原纸盒，可在 30℃或更低温度下避光储存长达 14 天。

给药前，可将未开封的诺西那生钠小瓶从冰箱中取出然后放回（如有必要）。如果从原纸盒中取出，在不超过 25℃的温度下，脱离冷藏环境的总时间不得超过 30 小时。

【包装】

5ml I 类玻璃瓶，配溴化丁基胶塞和铝塑盖。

包装规格：1 瓶 / 盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

【批准文号】

进口药品注册证号

【生产企业】

公司名称: Biogen Idec Ltd

公司地址: Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, United Kingdom

生产企业: Patheon Italia S.p.A.

生产地址: 2 Trav. SX. Via Morolense, 5, Ferentino 03013, Italy

电话号码 (UK) : +44 (0) 1628 50 1000

药物不良反应信息反馈邮箱: PVChina@Biogen.com