

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spinraza 12 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje nusinersenum natricum, což odpovídá nusinersenum 12 mg.

Jeden ml obsahuje nusinersenum 2,4 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý a bezbarvý roztok s pH přibližně 7,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Spinraza je indikován k léčbě spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Spinraza má zahájit pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou spinální svalové atrofie (*spinal muscular atrophy*, SMA).

Rozhodnutí o léčbě má být založeno na individualizovaném odborném zhodnocení očekávaných přínosů léčby pro konkrétního pacienta v porovnání s možnými riziky léčby přípravkem Spinraza. Pacienti se závažnou hypotonií a respiračním selháním při narození, kde nebyl přípravek Spinraza hodnocen, nemusí v důsledku závažného nedostatku proteinu SMN (*survival motor neuron*) zaznamenat klinicky významný přínos.

Dávkování

Doporučená dávka je 12 mg (5 ml) při jednom podání.

Léčba přípravkem Spinraza má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami ve dnech 0, 14, 28 a 63. Udržovací dávka má být potom podávána jednou za 4 měsíce.

Délka trvání léčby

Nejsou k dispozici informace o dlouhodobé účinnosti tohoto léčivého přípravku. Potřeba pokračování léčby má být pravidelně hodnocena a posuzována individuálně podle klinického stavu konkrétního pacienta a jeho odpovědi na léčbu.

Vynechané nebo zpožděné dávky

Pokud dojde ke zpoždění nebo vynechání nasycovací dávky, má být přípravek Spinraza podán co nejdříve, jak to bude možné, s odstupem mezi jednotlivými dávkami minimálně 14 dní. Potom se má pokračovat v předepsané frekvenci podávání. Pokud dojde ke zpoždění nebo vynechání udržovací dávky, má být přípravek Spinraza podán co nejdříve a v podávání přípravku se má pokračovat každé 4 měsíce.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Přípravek Spinraza nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. Bezpečnost a účinnost u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly stanoveny. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Porucha funkce jater

Přípravek Spinraza nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater. Přípravek Spinraza není metabolizován prostřednictvím enzymového systému cytochromu P450 v játrech, proto není pravděpodobné, že by u pacientů s poruchou funkce jater bylo zapotřebí upravit dávku (viz body 4.5 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek Spinraza je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce.

Léčbu má podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s prováděním lumbální punkce.

Přípravek Spinraza se podává prostřednictvím intratekální bolusové injekce po dobu 1 až 3 minut za použití spinální anestetické jehly. Injekce se nesmí podat do míst na kůži, která vykazují známky infekce či zánětu. Doporučuje se, aby se před podáním přípravku Spinraza odebral takový objem cerebrospinálního moku (*cerebral spinal fluid*, CSF), který odpovídá objemu přípravku Spinraza, který má být aplikován.

Při podání přípravku Spinraza může být zapotřebí sedace, pokud to vyžaduje klinický stav pacienta. Při provádění intratekálního podání přípravku Spinraza lze zvážit použití ultrazvuku (nebo jiné zobrazovací techniky), především u mladších pacientů a u pacientů se skoliózou. Při přípravě a podání přípravku Spinraza je nutné použít aseptický postup, viz Pokyny pro použití v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lumbální punkce

V souvislosti s provedením lumbální punkce existuje riziko výskytu nežádoucích účinků (např. bolest hlavy, bolest zad, zvracení, viz bod 4.8). Možné obtíže spojené s touto cestou podání mohou nastat u velmi mladých pacientů a u pacientů se skoliózou. Pro usnadnění provedení intratekálního podání přípravku Spinraza lze podle uvážení lékaře zvážit použití ultrazvuku nebo jiných zobrazovacích technik.

Trombocytopenie a koagulační abnormality

Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byly pozorovány koagulační abnormality a trombocytopenie včetně akutní těžké trombocytopenie. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se před podáním přípravku Spinraza provést laboratorní vyšetření trombocytů a koagulace.

Renální toxicita

Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byla pozorována renální toxicita. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se provést vyšetření bílkovin v moči (nejlépe za použití vzorku první ranní moči). Při přetrvávající zvýšené hladině bílkovin v moči se mají zvážet další vyšetření.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. *In vitro* studie naznačily, že nusinersen není induktorem ani inhibítozem metabolismu zprostředkovaného CYP450. *In vitro* studie naznačují, že pravděpodobnost interakcí s nusinersenem kvůli kompetici o vazbu na plazmatické bílkoviny nebo kompetici s transportéry či kvůli inhibici transportérů je nízká.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání nusinersenu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Spinraza v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se nusinersen/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Spinraza.

Fertilita

Ve studiích toxicity na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců ani samic (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Spinraza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti přípravku Spinraza bylo založeno na dvou klinických studiích fáze III u kojenců (CS3B) a dětí (CS4) se SMA, společně s otevřenými studiemi, které zahrnovaly presymptomatické novorozence/kojence s geneticky diagnostikovanou SMA a kojence a děti se SMA. Z 260 pacientů, kterým byl přípravek Spinraza podáván po dobu až 4 let, bylo 154 pacientů léčeno alespoň 1 rok.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících údajích frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Tabulka 1: Nežádoucí účinky související s provedením lumbální punkce, hlášené ve studii CS4 (pozdější nástup SMA), s incidencí nejméně o 5 % vyšší u pacientů léčených přípravkem Spinraza v porovnání s pacienty s předstíranou léčbou

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Kategorie frekvence ve skupině s přípravkem Spinraza, n=84
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení*	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad*	Velmi časté

*Nežádoucí účinky, které jsou považovány za související s provedením lumbální punkce. Tyto účinky lze považovat za projevy postpunkčního syndromu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly pozorovány nežádoucí účinky spojené s podáním přípravku Spinraza pomocí lumbální punkce. Většina těchto účinků byla hlášena během 72 hodin od podání přípravku. Incidence a závažnost těchto příhod byly konzistentní s očekáváním příhod, které se vyskytují v souvislosti s lumbální punkcí. V klinických hodnoceních s přípravkem Spinraza nebyly pozorovány žádné závažné komplikace související s lumbální punkcí, jako jsou např. závažné infekce.

Některé nežádoucí účinky, které se běžně vyskytují v souvislosti s lumbální punkcí (např. bolest hlavy a bolest zad), nebylo možné hodnotit v populaci malých dětí vystavených přípravku Spinraza z důvodu omezené komunikace, která odpovídá této věkové skupině.

Imunogenita

U 148 pacientů byla stanovena imunogenní odpověď na nusinersen vyhodnocením hladin protilátek proti léku (*anti-drug antibodies*, ADA) ve vzorcích plazmy před léčbou a během léčby. Celkově byla incidence ADA nízká. U 7 pacientů (5 %) se vytvořily ADA související s léčbou, přičemž 2 případy byly přechodné, 2 byly považovány za perzistentní a 3 nebyly potvrzené. Nebyl zřejmý vliv tvorby ADA na klinickou odpověď, nežádoucí příhody ani na farmakokinetický profil nusinersenu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy předávkování spojené s nežádoucími účinky.

V případě předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči, včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a důkladného vyšetření klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: {skupina}, ATC kód: **dosud nepřidělen**

Mechanismus účinku

Nusinersen je antisense oligonukleotid (*antisense oligonucleotide*, ASO), který zvyšuje podíl zařazení exonu 7 v transkriptech mediátorové RNA (*messenger ribonucleic acid*, mRNA) pro SMN2 (*survival motor neuron 2*) vazbou na *intrinsic splice silencing site* (ISS-N1) nacházející se v intronu 7 pre-mRNA (*pre-messenger ribonucleic acid*) pro SMN2. ASO touto vazbou odstraňuje sestřihové faktory, které za normálních okolností potlačují sestřih. Odstranění těchto faktorů vede k uchování exonu 7 v mRNA pro SMN2 a tudíž, když se mRNA pro SMN2 vytvoří, může být přepsána do funkčního SMN proteinu v plné délce.

SMA je progresivní neuromuskulární onemocnění, které je následkem mutací v genu SMN1 na dlouhém raménku 5. chromozomu (5q). Druhý gen SMN2, který je lokalizovaný v blízkosti genu SMN1, je zodpovědný za produkci malého množství SMN proteinu. SMA je klinické spektrum onemocnění, jejichž závažnost je spojena s menším počtem kopií genu SMN2 a nižším věkem pacienta v době nástupu příznaků.

Klinická účinnost a bezpečnost

Symptomatictí pacienti

Nástup onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku

Studie CS3B (ENDEAR) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie fáze III, kontrolovaná předstíranou léčbou, vedená u 121 symptomatických kojenců ve věku ≤ 7 měsíců, u kterých byla diagnostikována SMA (nástup příznaků ve věku do 6 měsíců). Studie CS3B byla navržena tak, aby posoudila účinek přípravku Spinraza na motorické funkce a přežití. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, přičemž byli léčeni buď přípravkem Spinraza (podle schváleného dávkovacího režimu) nebo zahrnuti do kontrolní skupiny s předstíranou léčbou, s délkou léčby v rozmezí od 6 do 442 dní.

Medián věku při nástupu klinických známek a příznaků SMA byl u pacientů léčených přípravkem Spinraza 6,5 týdne oproti 8 týdnům u pacientů v kontrolní skupině s předstíranou léčbou, přičemž 99 % pacientů bylo nositeli 2 kopií genu SMN2, což svědčilo o velmi vysoké pravděpodobnosti rozvoje SMA typu I. Medián věku, ve kterém byla pacientům podána první dávka, byl 164,5 dne u léčených pacientů a 205 dní u pacientů v kontrolní skupině s předstíranou léčbou. Charakteristika onemocnění na začátku studie byla u pacientů léčených přípravkem Spinraza a pacientů v kontrolní skupině s předstíranou léčbou z velké části obdobná s tím rozdílem, že pacienti léčení přípravkem Spinraza měli na začátku studie oproti pacientům v kontrolní skupině s předstíranou léčbou vyšší procento výskytu paradoxního dýchání (89 % vs. 66 %), pneumonie nebo respiračních příznaků (35 % vs. 22 %), obtíží s polykáním nebo příjmem potravy (51 % vs. 29 %) a požadavků na respirační podporu (26 % vs. 15 %).

Při závěrečné analýze dosáhlo definice respondéra pro motorický milník statisticky významně vyšší procento pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza (51 %) v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou (0 %) ($p < 0,0001$). Jako primární cílový parametr byla hodnocena doba do úmrtí nebo do permanentní ventilace (≥ 16 hodin ventilace/den nepřetržitě po dobu > 21 dní bez přítomnosti akutní reverzibilní příhody nebo tracheostomie). U pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza byly v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou pozorovány statisticky významné účinky na přežití bez příhody, celkové přežití, podíl pacientů dosahujících definice respondéra pro motorický milník a procento pacientů se zlepšením skóre v testu pro neuromuskulární onemocnění (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) alespoň o 4 body oproti výchozí hodnotě (tabulka 2).

V souboru pro hodnocení účinnosti vyžadoval stav 18 pacientů (25 %) ze skupiny léčené přípravkem Spinraza a 12 pacientů (32 %) z kontrolní skupiny s předstíranou léčbou permanentní ventilací. Z těchto pacientů splnilo 6 (33 %) pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 0 (0 %) pacientů z kontrolní skupiny s předstíranou léčbou kritéria respondéra pro motorický milník stanovená protokolem.

Tabulka 2: Primární a sekundární cílové parametry při závěrečné analýze – studie CS3B

Parametr účinnosti	Pacienti léčení přípravkem Spinraza	Pacienti v kontrolní skupině s předstíranou léčbou
Přežití		
Přežití bez příhody ² Počet pacientů, kteří zemřeli nebo potřebovali permanentní ventilaci Poměr rizik (95% CI) p-hodnota	31 (39 %) 0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	28 (68 %)
Celkové přežití ² Počet pacientů, kteří zemřeli Poměr rizik (95% CI) p-hodnota	13 (16 %) 0,37 (0,18 – 0,77) p = 0,0041	16 (39 %)
Motorické funkce		
Motorické milníky ³ Podíl pacientů, kteří dosáhli předem definovaných kritérií respondéra pro motorický milník (HINE část 2) ^{4,5} Podíl ve 183. dni Podíl ve 302. dni Podíl ve 394. dni Podíl zlepšení v celkovém skóre motorických milníků Podíl zhoršení v celkovém skóre motorických milníků	37 (51 %) ¹ p<0,0001 41 % 45 % 54 % 49 (67 %) 1 (1 %)	0 (0 %) 5 % 0 % 0 % 5 (14 %) 8 (22 %)
CHOP INTEND ³ Podíl dosahující zlepšení o 4 body Podíl dosahující zhoršení o 4 body Podíl s jakýmkoli zlepšením Podíl s jakýmkoli zhoršením	52 (71 %) p<0,0001 2 (3 %) 53 (73 %) 5 (7 %)	1 (3 %) 17 (46 %) 1 (3 %) 18 (49 %)

¹CS3B byla ukončena po pozitivní statistické analýze primárního cílového parametru v průběžné analýze (statisticky významně větší procento pacientů, kteří dosáhli definice respondéra pro motorický milník ve skupině léčené přípravkem Spinraza (41 %) ve srovnání s kontrolní skupinou s předstíranou léčbou (0 %, p<0,0001).

²Při závěrečné analýze se hodnotilo přežití bez příhody a celkové přežití pomocí populace s úmyslem léčit (*Intent to Treat*, ITT), (ITT Spinraza n = 80; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 41).

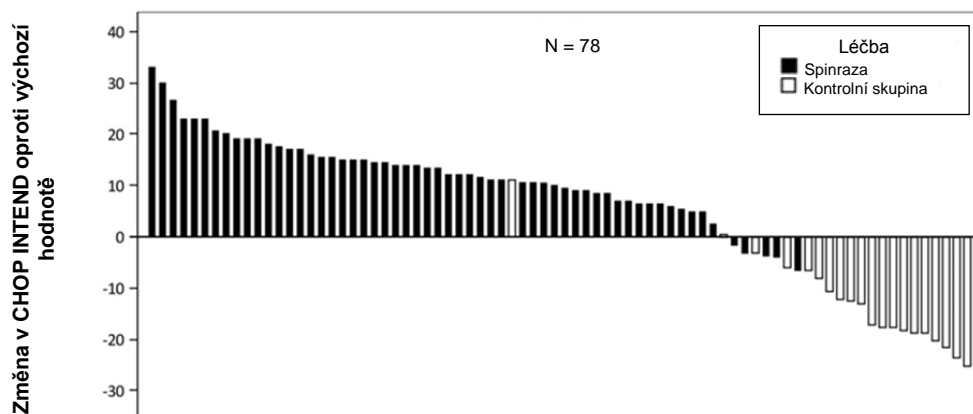
³Při závěrečné analýze se analýza CHOP INTEND a analýza motorického milníku provedla s použitím souboru pro hodnocení účinnosti (Spinraza n = 73; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 37).

⁴Vyhodnoceno při poslední návštěvě v rámci studie 183. den, 302. den nebo 394. den.

⁵Podle části 2 Hammersmithova neurologického vyšetření dětí (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE): zvýšení o ≥2 body [nebo maximální skóre] ve schopnosti kopnout, NEBO zvýšení o ≥1 bod v motorických milnících držení hlavy, převalení se, sezení, plazení, stání nebo chůze A zlepšení ve více kategoriích motorických milníků než zhoršení, definováno jako respondér pro tuto primární analýzu.

Rozsah zlepšení v CHOP INTEND je znázorněn na obrázku 1 (změna oproti výchozímu skóre u každého pacienta).

Obrázek 1: Změna v CHOP INTEND při poslední návštěvě v rámci studie 183. den, 302. den nebo 394. den oproti výchozímu skóre – studie Endear /CS3B (soubor pro hodnocení účinnosti, efficacy set - ES)



Poznámka 1: Nejkratší sloupce na čáře 0 značí hodnotu 0.

Poznámka 2: V souboru pro hodnocení účinnosti zemřelo 29 ze 110 pacientů (13 (18 %) ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 16 (43 %) v kontrolní skupině s předstíranou léčbou) a 3 pacienti ukončili studii z jiného důvodu než je úmrtí (2 (3 %) ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 1 (3 %) v kontrolní skupině s předstíranou léčbou), a proto nebyli zahrnuti do této analýzy souboru pro hodnocení účinnosti (ES).

Tyto výsledky jsou podpořeny otevřenou studií fáze II u symptomatických pacientů, kterým byla diagnostikována SMA (CS3A). Medián věku při nástupu klinických známek a příznaků byl 56 dní a pacienti byli nositeli buď 2 kopií genu SMN2 (n = 17) nebo 3 kopií genu SMN2 (n = 2) (u 1 pacienta nebyl počet kopií genu SMN2 znám). U pacientů v této studii bylo velmi vysoce pravděpodobné, že se u nich rozvine SMA typu I. Medián věku při první dávce byl 162 dní.

V čase plánované předběžné analýzy byl u pacientů medián doby strávené ve studii 670 dní. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří se zlepšili v jedné nebo ve více kategoriích motorických milníků (podle části 2 HINE: zvýšení o ≥ 2 body [nebo maximální skóre] ve schopnosti kopnout nebo vědomě uchopit NEBO zvýšení o ≥ 1 bod v motorických milnících držení hlavy, převalení se, sezení, plazení, stání nebo chůze). V této době 13 z 20 pacientů (65 %) splnilo primární cílový parametr se setrvalým zlepšováním dosažení průměrného motorického milníku v průběhu času. Od začátku studie do 694. dne bylo pozorováno setrvalé zlepšování v průměrném skóre CHOP INTEND (průměrná změna 16,90). Celkově 11 z 20 pacientů (55 %) splnilo cílový parametr zvýšení v celkovém skóre CHOP INTEND o ≥ 4 body v čase jejich poslední návštěvy v rámci studie před ukončením sběru dat.

Pozdější nástup onemocnění

Studie CS4 (CHERISH) je randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, kontrolovaná předstíranou léčbou, která proběhla u 126 symptomatických pacientů s pozdějším nástupem SMA (nástup příznaků ve věku více než 6 měsíců). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, přičemž byli léčeni buď přípravkem Spinraza (3 nasycovacími dávkami a udržovacími dávkami každých 6 měsíců) nebo zahrnuti do kontrolní skupiny s předstíranou léčbou, s délkou léčby v rozmezí 170 až 470 dní. Medián věku při screeningu byl 3 roky a medián věku při nástupu klinických známek a příznaků SMA byl 11 měsíců. Většina pacientů (88 %) byla nositeli 3 kopií genu SMN2 (8 % bylo nositeli 2 kopií, 2 % 4 kopií a u 2 % nebyl počet kopií známý). U pacientů v této studii bylo velmi vysoce pravděpodobné, že se u nich rozvine SMA typu II nebo III. Charakteristika onemocnění na začátku studie byla v podstatě obdobná s výjimkou nevyváženosti v podílu pacientů, kteří někdy byli schopni stát bez opory (13 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 29 % v kontrolní skupině s předstíranou léčbou) nebo chodit s oporou (24 % pacientů ve skupině s přípravkem Spinraza a 33 % v kontrolní skupině s předstíranou léčbou).

Předběžná analýza byla provedena v době, kdy všichni pacienti absolvovali hodnocení v 6. měsíci a nejméně 39 pacientů absolvovalo hodnocení v 15. měsíci, viz tabulka 3. Primárním cílovým parametrem, který se hodnotil v době předběžné analýzy, byla změna skóre dle rozšířené Hammersmithovy funkční motorické škály (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) v 15. měsíci oproti výchozí hodnotě. Primární analýza byla provedena v ITT populaci (Spinraza: n = 84; kontrolní skupina s předstíranou léčbou: n = 42) a údaje podle HFMSE získané v průběhu studie od pacientů, kteří neabsolvovali návštěvu v 15. měsíci, byly vyhodnoceny za použití metody vícenásobné imputace. U pacientů léčených přípravkem Spinraza bylo v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou pozorováno statisticky významné zlepšení skóre HFMSE oproti výchozím hodnotám. Analýza podskupiny pacientů v ITT populaci, u kterých se sledovaly hodnoty v 15. měsíci, vykazovala konzistentní, statisticky významné výsledky. Podrobné výsledky dodatečných funkčních měření zahrnujících revidovaný modulový test horní končetiny a dosažení motorického milníku WHO jsou popsány v tabulce 3.

Dřívější zahájení léčby po nástupu příznaků mělo za následek rychlejší a výraznější zlepšení motorických funkcí než v případě opožděného zahájení léčby; nicméně v obou skupinách došlo ke zlepšení oproti kontrolní skupině s předstíranou léčbou.

Tabulka 3: Primární a sekundární cílové parametry v předběžné analýze – studie CS4¹

	Pacienti léčení přípravkem Spinraza	Pacienti v kontrolní skupině s předstíranou léčbou
HFMSE skóre Změna v celkovém skóre HFMSE v 15. měsíci oproti výchozí hodnotě ^{1,2}	4,0 (95% CI: 2,9; 5,1) p = 0,0000002	-1,9 (95% CI: -3,8; 0,0)
Podíl pacientů, kteří dosáhli zlepšení alespoň o 3 body oproti výchozí hodnotě ^{1,3}	57,3 %	20,5 %
RULM⁵ Průměrná změna v celkovém skóre RULM v 15. měsíci oproti výchozí hodnotě ^{1,2,3}	3,7	0,3
Motorické milníky WHO Podíl pacientů, kteří dosáhli jakéhokoli nového motorického milníku v 15. měsíci ^{3,4}	17,1	10,5

¹CS4 byla ukončena po pozitivní statistické analýze primárního cílového parametru.

²Průměr vypočtený metodou nejmenších čtverců.

³V předběžné analýze nebylo statisticky testováno.

⁴Dosažení milníků WHO bylo vyhodnoceno použitím souboru populace pro předběžné hodnocení účinnosti (*Interim Efficacy Set*, IES, Spinraza n = 35; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 19); v případě chybějících údajů jsou analýzy založeny na imputovaných datech.

⁵RULM (*revised upper limb module*, revidovaný modulový test horní končetiny)

Tyto výsledky jsou podpořeny 2 otevřenými klinickými studiemi (studií CS2 a studií CS12). Analýza zahrnovala 28 pacientů, kterým byla podána první dávka ve studii CS2, a poté byli převedeni do prodloužené fáze, studie CS12. Do těchto studií byli zařazeni pacienti ve věku mezi 2 až 15 lety v době první dávky. Z 28 pacientů bylo 3 pacientům při jejich poslední návštěvě v rámci studie alespoň 18 let. 1 z 28 pacientů byl nositelem 2 kopií genu SMN2, 21 pacientů bylo nositeli 3 kopií a 6 pacientů bylo nositeli 4 kopií.

Pacienti byli hodnoceni po dobu 3 let léčby. U pacientů s onemocněním typu II bylo pozorováno setrvalé zlepšování, s průměrným zlepšením skóre HFSME o 12,3 (směrodatná odchylka [*standard deviation* - SD] 5,46; n = 6) oproti výchozí hodnotě a průměrným celkovým skóre 35,3 (SD 12,58) po 1050 dnech léčby. Nebyl pozorován žádný ustálený stav. U pacientů se SMA typu III se prokázalo

průměrné zlepšení skóre HFSME oproti výchozí hodnotě o 1,6 (SD 3,91, n = 7), s průměrným celkovým skóre 53,0 (SD 9,22) po 1050 dnech.

Šestimínutový test chůze (*six-minute walk test*, 6MWT) byl proveden pouze u chodících pacientů. U těchto pacientů bylo po 1050 dnech pozorováno průměrné zlepšení o 96,7 metru (SD 42,36; n = 6), s průměrnou vzdáleností 6MWT 278,2 metrů (SD 157,58). Samostatné chůze dosáhli dva pacienti původně chodící s oporou (typ III) a jeden nechodící pacient (typ II).

Presymptomatické novorozenci/kojenci

Studie CS5 (NURTURE) je otevřená studie probíhající u presymptomatických novorozenců/kojenců, u kterých byla geneticky diagnostikována SMA, kteří byli do studie zařazeni ve věku 6 týdnů nebo méně. U pacientů v této studii bylo velmi vysoce pravděpodobné, že se u nich rozvine SMA typu I nebo II. Medián věku při první dávce byl 19 dní.

V předběžné analýze 18 z 20 pacientů absolvovalo návštěvu v 64. dni, čímž byl vytvořen soubor pro hodnocení účinnosti (2 kopie genu SMN2, n = 13; 3 kopie genu SMN2, n = 5). Medián doby ve studii byl 317,5 dne. Primárním cílovým parametrem, který se hodnotil v době předběžné analýzy, byla doba do úmrtí nebo do respirační intervence (definované jako invazivní nebo neinvazivní ventilace po dobu ≥ 6 hodin/den nepřetržitě po ≥ 7 po sobě jdoucích dní NEBO tracheostomie). Při plánované předběžné analýze nedosáhl žádný z pacientů primárního cílového parametru úmrtí či respirační intervence.

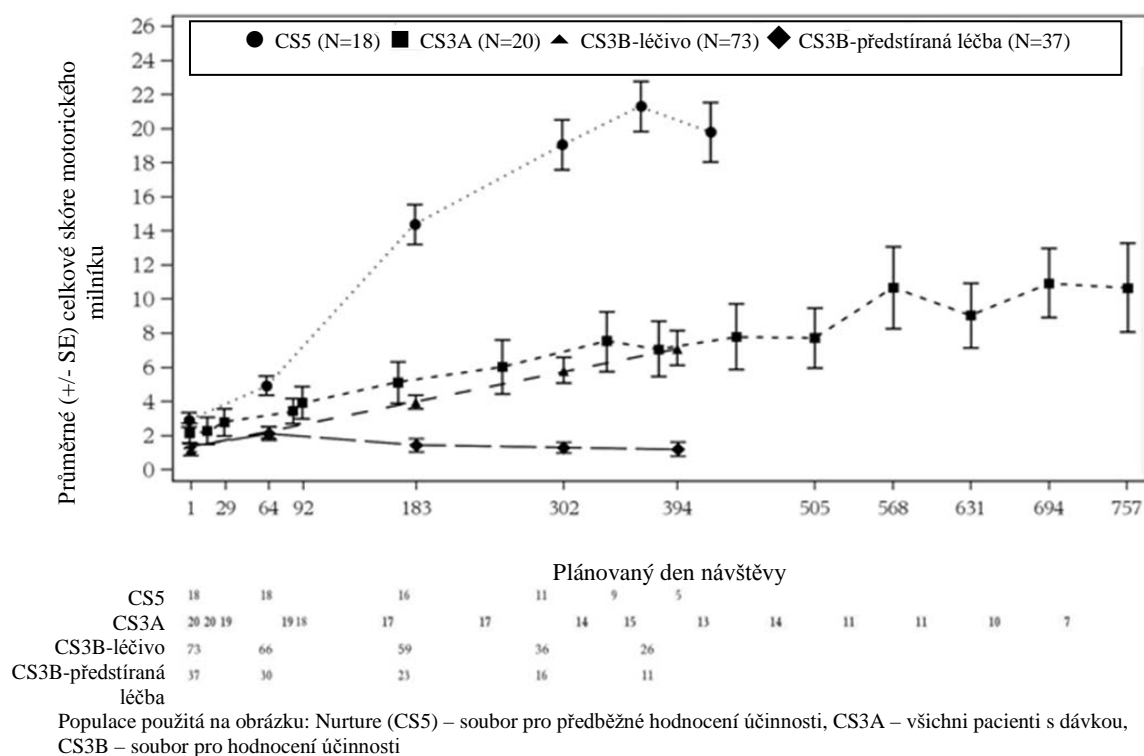
Pacienti dosáhli milníků, které u SMA typu I nebo II nebyly očekávány a které více odpovídaly normálnímu vývoji. V porovnání s výchozími hodnotami bylo v souboru pro hodnocení účinnosti při předběžné analýze u 16 pacientů (89 %) dosaženo zlepšení motorických milníků HINE. Dvanáct pacientů samostatně sedělo, 9 bylo schopno stát s oporou nebo bez opory a 6 bylo schopno chůze s oporou nebo bez opory.

U šestnácti pacientů (89 %) došlo ke zlepšení v celkovém skóre CHOP INTEND o ≥ 4 body, přičemž 7 z nich dosáhlo maximálního celkového skóre CHOP INTEND 64. U jednoho pacienta (6 %) došlo ke snížení celkového skóre CHOP INTEND o ≥ 4 body.

Podíl pacientů s rozvíjející se klinicky manifestovanou SMA byl vyhodnocen u pacientů, kteří při předběžné analýze absolvovali návštěvu v 365. dni (n = 9). Kritéria definovaná protokolem pro klinicky manifestovanou SMA zahrnovala tělesnou hmotnost s ohledem na věk pod úroveň pátého percentilu dle WHO, pokles o 2 nebo více percentilů přírůstku hmotnostní křivky, zavedení perkutánní gastrostomické sondy, a/nebo neschopnost dosáhnout očekávaných milníků stanovených WHO odpovídajících věku (samostatné sezení, stání s oporou a lezení po čtyřech). U pěti (56 %) pacientů se zvyšovala tělesná hmotnost a bylo dosaženo milníků WHO odpovídajících normálnímu vývoji. Ačkoliv 4 pacienti (44 %) (každý z nich se 2 kopiemi genu SMN2) splnili kritéria stanovená protokolem, zvyšovala se u nich tělesná hmotnost a dosáhli milníků WHO, včetně samostatného sezení, což neodpovídá SMA typu I.

Na obrázku 2 je znázorněno srovnání dosažení motorických milníků u pacientů se symptomatickou SMA s nástupem příznaků v novorozeneckém/kojeneckém věku a u presymptomatických pacientů se SMA.

Obrázek 2: Změna v motorických milnících HINE oproti dnům ve studii pro studie CS3B (léčení pacienti a pacienti kontrolní skupiny s předstíranou léčbou), CS3A a CS5



Návštěvy s $n < 5$ nejsou pro žádnou ze studií ve schématu vyznačeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pediatrických pacientů s diagnózou SMA byla stanovena farmakokinetika nusinersenu pro jednotlivou a vícenásobnou dávku podanou prostřednictvím intratekální injekce.

Absorpce

Intratekální injekce nusinersenu do CSF umožňuje, aby se nusinersen úplně distribuoval z CSF do cílových tkání centrálního nervového systému (CNS). Průměrné minimální koncentrace nusinersenu v CSF se po vícenásobných nasycovacích a udržovacích dávkách zvýšily přibližně 1,4- až 3násobně a dosáhly ustáleného stavu v průběhu přibližně 24 měsíců. Po intratekálním podání byly minimální koncentrace nusinersenu v plazmě relativně nízké v porovnání s minimální koncentrací v CSF. Medián hodnot T_{max} v plazmě byl v rozmezí 1,7 až 6,0 hodin. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC v plazmě se v rámci hodnoceného rozmezí dávek zvyšovaly přibližně úměrně dávce. Po vícenásobných dávkách nedocházelo k žádné akumulaci plazmatických parametrů expozice (C_{max} a AUC).

Distribuce

Údaje z pitev pacientů ($n = 3$) ukazují, že se intratekálně podaný nusinersen do značné míry distribuuje v CNS, přičemž v cílových tkáních míchy dosahuje terapeutických hladin. Přítomnost nusinersenu byla také prokázána v neuronech a v jiných typech buněk míchy a mozku, jakož i v periferních tkáních, např. kosterních svazech, játrech a ledvinách.

Biotransformace

Nusinersen je metabolizován pomalu, převážně hydrolýzou zprostředkovanou exonukleázou (3' a 5') a není substrátem, inhibitorem a ani induktorem enzymů CYP450.

Eliminace

Průměrný terminální eliminační poločas z CSF se odhaduje na 135 až 177 dní. Předpokládá se, že primární způsob eliminace nusinersenu a jeho metabolitů je exkrece močí.

Interakce

In vitro studie ukázaly, že nusinersen není induktorem ani inhibitorem oxidativního metabolismu zprostředkovaného CYP450 a tudíž by neměl v těchto metabolických drahách interferovat s ostatními léčivými přípravky. Nusinersen není substrátem ani inhibitorem lidských transportérů BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin a jater

Farmakokinetika nusinersenu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla hodnocena. Vliv insuficience jater nebo ledvin jako kovariát nemohl být v populačním farmakokinetickém modelu, vzhledem k vzácnosti výskytu pacientů, kteří vykazují klinicky relevantní insuficienci jater či ledvin, podrobně vyhodnocen. Populační farmakokinetické analýzy neodhalily žádnou zjevnou korelaci mezi klinickými biochemickými markery jater a ledvin a variabilitou mezi jednotlivými pacienty.

Rasa

Většina pacientů zařazených do studie byli běloši. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že rasa pravděpodobně nemá vliv na farmakokinetiku nusinersenu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze

Dlouhodobé studie na zvířatech za účelem posouzení kancerogenního potenciálu nusinersenu nebyly provedeny.

Mutagenese

U nusinersenu nebyla prokázána genotoxicita.

Reprodukční toxicita

Byly provedeny studie reprodukční toxicity za použití subkutánního podání nusinersenu myším a králíkům. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu samců a ani samic, na embryofetální vývoj ani na prenatální/postnatální vývoj.

Toxikologie

Ve studiích toxicity po opakovaném intratekálním podávání (v délce 14 týdnů a 53 týdnů) juvenilním makakům jávským byl nusinersen dobře snášen. Výjimkou byl akutní, přechodný deficit spinálních reflexů v dolní části míchy, který se vyskytl v každé studii při nejvyšších hladinách dávek (3 nebo 4 mg na dávku; což odpovídá 30 nebo 40 mg na intratekální dávku u pacientů). Tyto účinky byly pozorovány do několika hodin po podání dávky a obecně došlo k jejich vymizení do 48 hodin.

V 53týdenní studii s intratekálním podáváním makakům jávským nebyly pozorovány žádné toxické účinky při hladinách až 14násobně převyšujících doporučenou roční klinickou udržovací dávku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Dihydrát chloridu vápenatého
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud není chladnička k dispozici, je možné přípravek Spinraza uchovávat v původní krabici, aby byl chráněn před světlem, při teplotě do 30 °C po dobu až 14 dní.

Pokud je to nezbytné, lze před podáním neotevřené injekční lahvičky přípravku Spinraza z chladničky vyjmout a poté je tam vrátit. Pokud jsou injekční lahvičky vyjmuty z původní krabice, nesmí celková doba uchovávání mimo chlazený prostor při teplotě do 25 °C překročit 30 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml v injekční lahvičce ze skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým víčkem.

Velikost balení: jedna injekční lahvička v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Pokyny pro přípravu léčivého přípravku před jeho podáním

1. Před podáním je třeba zkontrolovat, zda injekční lahvička přípravku Spinraza neobsahuje částice. Jestliže jsou v injekční lahvičce přítomné částice a/nebo pokud roztok není čirý a bezbarvý, nesmí se injekční lahvička použít.
2. Při přípravě roztoku přípravku Spinraza k intratekálnímu podání se musí použít aseptický postup.
3. Injekční lahvička se má před podáním vyjmout z chladničky a nechat zahřát na pokojovou teplotu (25 °C). K zahřátí injekční lahvičky se nesmí používat vnější zdroje tepla.
4. Pokud se injekční lahvička neotevře a roztok se nepoužije, má být vrácena zpět do chladničky (viz bod 6.4).
5. Těsně před podáním přípravku odstraňte plastové víčko a vsuňte jehlu injekční stříkačky středem zátky do injekční lahvičky, aby se odebral příslušný objem roztoku. Přípravek Spinraza se nesmí ředit. Použití externích filtrů není zapotřebí.

6. Pokud je roztok natažený v injekční stříkačce a nepoužije se v průběhu následujících 6 hodin, musí být zlikvidován.

7. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1188/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Dánsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Pro účely vyhodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti nusinersenu u symptomatických pacientů se spinální svalovou atrofií má držitel rozhodnutí o registraci uskutečnit otevřenou rozšířenou studii fáze 3 (SHINE, CS11) a předložit její výsledky	Předložení výsledků studie: srpen 2023.
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Pro účely vyhodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti nusinersenu u presymptomatických pacientů se spinální svalovou atrofií má držitel rozhodnutí o registraci uskutečnit otevřenou studii fáze 2 (NURTURE (SM201)) a předložit její výsledky	Předložení výsledků studie: duben 2023.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Spinraza 12 mg injekční roztok
nusinersenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje nusinersenum natricum, což odpovídá nusinersenum 12 mg (2,4 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrát chloridu vápenatého, hexahydrát chloridu hořečnatého, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intratekální podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1188/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Spinraza 12 mg injekční roztok
nusinersenum
Intratekální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Spinraza 12 mg injekční roztok

nusinersenum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude Vám nebo Vašemu dítěti podán tento léčivý přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Spinraza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vám nebo Vašemu dítěti přípravek Spinraza podán
3. Jak se přípravek Spinraza podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Spinraza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Spinraza a k čemu se používá

Přípravek Spinraza obsahuje léčivou látku *nusinersen*, která patří do skupiny léčiv zvaných *antisense oligonukleotidy*. Přípravek Spinraza se používá k léčbě genetického onemocnění zvaného *spinální svalová atrofie* (*spinal muscular atrophy*, SMA).

Spinální svalová atrofie je způsobena nedostatkem bílkoviny zvané *survival motor neuron* (SMN) v organismu. To má za následek ztrátu nervových buněk v míše, což vede ke slábnutí svalů v oblasti ramen, kyčlí, stehů a horní části zad. Mohou být oslabeny i svaly nezbytné k dýchání a polykání.

Přípravek Spinraza působí tak, že pomáhá tělu vytvořit více bílkoviny SMN, které mají lidé s SMA nedostatek. To snižuje ztrátu nervových buněk a může zlepšit svalovou sílu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vám nebo Vašemu dítěti přípravek Spinraza podán

Přípravek Spinraza nesmí být podán:

- Jestliže jste **alergický(á)** nebo je Vaše dítě **alergické na nusinersen** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než bude Vám nebo Vašemu dítěti přípravek Spinraza podán.

Upozornění a opatření

Existuje riziko výskytu nežádoucích účinků po podání přípravku Spinraza pomocí lumbální punkce (viz bod 3). Tyto nežádoucí účinky mohou zahrnovat bolest hlavy, zvracení a bolest zad. Obtíže s tímto způsobem podání přípravku mohou také nastat u velmi mladých pacientů a u pacientů se skoliózou (vychýlenou a zakřivenou páteří).

Bylo zjištěno, že jiné přípravky ze stejné skupiny léčiv jako přípravek Spinraza ovlivňují krevní destičky, které napomáhají při srážení krve. Předtím než je Vám nebo Vašemu dítěti přípravek Spinraza podán, může Váš lékař provést vyšetření krve, aby zkontroloval, že se krev sráží správným způsobem. Toto vyšetření nemusí být nutné při každém podání přípravku Spinraza.

Bylo zjištěno, že jiné přípravky ze stejné skupiny léčiv jako přípravek Spinraza ovlivňují funkci ledvin. Předtím než je Vám přípravek Spinraza podán, může Váš lékař provést vyšetření moči, aby zkontroloval, že ledviny pracují normálně. Toto vyšetření nemusí být nutné při každém podání přípravku Spinraza.

Před podáním přípravku Spinraza se poraďte se svým lékařem (s lékařem Vašeho dítěte).

Další léčivé přípravky a přípravek Spinraza

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte (Vaše dítě užívá), které jste v nedávné době užíval(a) (které Vaše dítě užívalo) nebo které možná budete (Vaše dítě bude) užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Podávání přípravku Spinraza v těhotenství a během kojení se nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Spinraza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Spinraza obsahuje malé množství sodíku

Jedna dávka přípravku Spinraza obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku. To znamená, že přípravek je v podstatě „bez sodíku“ a může se použít u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Spinraza podává

Obvyklá dávka přípravku Spinraza je 12 mg.

Přípravek Spinraza se podává:

- První den léčby, den 0
- Poté přibližně v den 14, den 28 a den 63
- Poté každé 4 měsíce.

Přípravek Spinraza se podává injekcí do dolní části zad. Tato injekce, nazývaná lumbální punkce, se provádí vpichem jehly do oblasti okolo míchy. Toto bude vykonávat lékař, který má s prováděním lumbální punkce zkušenosti. Vám (Vašemu dítěti) může být rovněž podán lék, který Vás (Vaše dítě) během procedury uvolní nebo uspí.

Jak dlouho používat přípravek Spinraza

Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho Vám nebo Vašemu dítěti bude přípravek Spinraza podáván. Nepřerušujte léčbu přípravkem Spinraza, pokud Vám lékař nesdělí, abyste tak učinil(a).

Pokud u Vás nebo Vašeho dítěte dojde k vynechání injekce

Pokud Vy nebo Vaše dítě vynecháte dávku přípravku Spinraza, obraťte se na svého lékaře, aby Vám (Vašemu dítěti) mohl být přípravek Spinraza podán co nejdříve.

Máte-li jakékoli dotazy o tom, jak se přípravek Spinraza podává, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky lumbální punkce

Nežádoucí účinky související s lumbální punkcí se mohou vyskytnout během podávání přípravku Spinraza nebo krátce po něm. Většina těchto nežádoucích účinků byla hlášena během 72 hodin od podání přípravku.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)

- bolest zad,
- bolest hlavy.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů)

- zvracení.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Spinraza uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP”. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud není chladnička k dispozici, je možné přípravek Spinraza uchovávat v původní krabičce, aby byl chráněn před světlem, při teplotě do 30 °C po dobu až 14 dní.

Pokud je to nezbytné, lze neotevřené injekční lahvičky přípravku Spinraza z chladničky vyjmout a poté je tam vrátit. Pokud jsou injekční lahvičky vyjmuty z původní krabičky, nesmí celková doba uchovávání mimo chlazený prostor při teplotě do 25 °C překročit 30 hodin.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Spinraza obsahuje

- Léčivou látkou je nusinersenum.
- Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje nusinersenum natricum, což odpovídá nusinersenum 12 mg.
- Jeden ml obsahuje nusinersenum 2,4 mg.
- Dalšími složkami jsou dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrát chloridu vápenatého, hexahydrát chloridu hořečnatého, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekci.

Jak přípravek Spinraza vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Spinraza je čirý, bezbarvý injekční roztok.

Jedna krabička přípravku Spinraza obsahuje jednu injekční lahvičku.

Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Velká Británie

Výrobce

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Dánsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

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

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Johnson&Johnson Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1. Před podáním je třeba zkontrolovat, zda injekční lahvička přípravku Spinraza neobsahuje částice. Jestliže jsou v injekční lahvičce přítomné částice a/nebo pokud roztok není čirý a bezbarvý, nesmí se injekční lahvička použít.
2. Při přípravě roztoku přípravku Spinraza k intratekálnímu podání se musí použít aseptický postup.
3. Injekční lahvička se má před podáním vyjmout z chladničky a nechat zahřát na pokojovou teplotu (25 °C). K zahřátí injekční lahvičky se nesmí používat vnější zdroje tepla.
4. Pokud se injekční lahvička neotevře a roztok se nepoužije, má být vrácena zpět do chladničky (viz bod 6.4).
5. Těsně před podáním přípravku odstraňte plastové víčko a vsuňte jehlu injekční stříkačky středem zátky do injekční lahvičky, aby se odebral příslušný objem roztoku. Přípravek Spinraza se nesmí ředit. Použití externích filtrů není zapotřebí.

6. Přípravek Spinraza se podává prostřednictvím intratekální bolusové injekce po dobu 1 až 3 minut za použití spinální anestetické jehly.
7. Injekce se nesmí podat do míst na kůži, která vykazují známky infekce či zánětu.
8. Doporučuje se, aby se před podáním přípravku Spinraza odebral takový objem mozkomíšního moku, který odpovídá objemu přípravku Spinraza, který má být aplikován.
9. Pokud je roztok natažen v injekční stříkačce a nepoužije se v průběhu následujících 6 hodin, musí být zlikvidován.
10. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.