

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. Παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spinraza 12 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει nusinersen sodium που αντιστοιχεί σε 12 mg nusinersen. Κάθε ml περιέχει 2,4 mg nusinersen.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. Παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα με pH περίπου 7,2.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Spinraza ενδείκνυται για τη θεραπεία της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας 5q.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της αγωγής με το Spinraza θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας (*Spinal muscular atrophy*, SMA).

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται στην εξατομικευμένη εκτίμηση του ειδικού, σταθμίζοντας τα αναμενόμενα οφέλη της θεραπείας, για το συγκεκριμένο άτομο, έναντι του δυνητικού κινδύνου της θεραπείας με nusinersen. Ασθενείς με σοβαρή υποτονία και αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη γέννηση, όπου το Spinraza δεν έχει μελετηθεί, ενδέχεται να μην εμφανίσουν κλινικά σημαντικό όφελος λόγω σοβαρής έλλειψης της πρωτεΐνης Επιβίωσης του Κινητικού Νευρώνα (*survival motor neuron*, SMN).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 12 mg (5 ml) ανά χορήγηση.

Η θεραπεία με Spinraza θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατόν μετά τη διάγνωση με 4 δόσεις εφόδου τις Ημέρες 0, 14, 28 και 63. Δόση συντήρησης θα πρέπει να χορηγείται μία φορά κάθε 4 μήνες εφεξής.

Διάρκεια θεραπείας

Δεν διατίθενται πληροφορίες για τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά και να εξετάζεται σε εξατομικευμένη βάση ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Παράλειψη ή καθυστέρηση δόσης

Αν μια δόση εφόδου καθυστερήσει ή παραληφθεί, το Spinraza θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν, με διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών μεταξύ των δόσεων, και η συχνότητα της δοσολογίας να συνεχίζεται σύμφωνα με τη συνταγογράφηση. Αν μια δόση συντήρησης καθυστερήσει ή παραληφθεί, το Spinraza θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν και η δοσολογία να συνεχίζει κάθε 4 μήνες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Spinraza δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Spinraza δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το Spinraza δεν μεταβολίζεται μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 στο ήπαρ, συνεπώς είναι απίθανο να απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Spinraza προορίζεται για ενδορραχιαία χρήση μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης.

Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης.

Το Spinraza χορηγείται ως ταχεία (bolus) ενδορραχιαία ένεση για χρονικό διάστημα 1 έως 3 λεπτών, με χρήση βελόνας ραχιαίας αναισθησίας. Η ένεση δεν πρέπει να χορηγείται σε περιοχές δέρματος όπου υπάρχουν σημεία λοίμωξης ή φλεγμονής. Πριν από τη χορήγηση του Spinraza, συνιστάται να αφαιρείται ο όγκος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) που αντιστοιχεί στον όγκο του Spinraza που πρόκειται να ενεθεί.

Μπορεί να απαιτείται καταστολή για τη χορήγηση του Spinraza, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο υπερήχου (ή άλλων τεχνικών απεικόνισης) ως οδηγός για την ενδορραχιαία χορήγηση του Spinraza, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς και σε ασθενείς με σκολίωση. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση του Spinraza. Βλ. οδηγίες χρήσης στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαδικασία οσφυονωτιαίας παρακέντησης

Υπάρχει κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται ως μέρος της διαδικασίας οσφυονωτιαίας παρακέντησης (π.χ. κεφαλαλγία, οσφυαλγία, έμετος, βλ. παράγραφο 4.8). Ενδέχεται να παρατηρηθούν πιθανές δυσκολίες με αυτή την οδό χορήγησης σε πολύ νεαρούς ασθενείς και σε εκείνους με σκολίωση. Η χρήση υπερηχογραφήματος ή άλλων απεικονιστικών τεχνικών προς διευκόλυνση της ενδορραχιαίας χορήγησης του Spinraza, μπορεί να εξεταστεί σύμφωνα με την κρίση του γιατρού.

Θρομβοπενία και ανωμαλίες στην πήξη

Ανωμαλίες στην πήξη και θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης οξείας σοβαρής θρομβοπενίας, έχουν παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση άλλων υποδορίως ή ενδοφλεβίως χορηγούμενων αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων. Εάν ενδείκνυται κλινικά, συνιστάται εργαστηριακός έλεγχος των αιμοπεταλίων και της πήξης πριν από τη χορήγηση του Spinraza.

Νεφρική τοξικότητα

Έχει παρατηρηθεί νεφρική τοξικότητα μετά τη χορήγηση άλλων υποδορίως ή ενδοφλεβίως χορηγούμενων αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων. Εάν ενδείκνυται κλινικά, συνιστάται εξέταση πρωτεΐνης στα ούρα (κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας το πρώτο πρωινό δείγμα ούρων). Σε περίπτωση επιμένουσας αυξημένης πρωτεΐνης στα ούρα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το nusinersen δεν αποτελεί επαγωγή ή αναστολέα του μεταβολισμού μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με το nusinersen λόγω ανταγωνισμού για τη δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος, ή ανταγωνισμού με τους μεταφορείς ή αναστολής των μεταφορέων, είναι χαμηλή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του nusinersen στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Spinraza κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το nusinersen/οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Spinraza, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Σε μελέτες τοξικότητας σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Spinraza δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Spinraza βασίστηκε σε δύο κλινικές μελέτες Φάσης 3 σε βρέφη (CS3B) και παιδιά (CS4) με SMA, καθώς και σε ανοιχτές μελέτες που συμπεριλάμβαναν προ-συμπτωματικά βρέφη γενετικά διαγνωσμένα με SMA και βρέφη και παιδιά με SMA. Από τους 260 ασθενείς που έλαβαν Spinraza έως και μια μέγιστη διάρκεια θεραπείας 4 ετών, 154 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 1 έτος.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στα παρακάτω δεδομένα συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διαδικασία οσφυονωτιαίας παρακέντησης και αναφέρθηκαν στη μελέτη CS4 (SMA όψιμης έναρξης) με επίπτωση τουλάχιστον 5% υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza σε σχέση με την εικονική θεραπεία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Προτιμώμενος όρος κατά MedDRA	Κατηγορία συχνότητας του Spinraza, n=84
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος*	συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία*	Πολύ συχνές

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με τη διαδικασία οσφυονωτιαίας παρακέντησης. Αυτά τα συμβάματα μπορούν να θεωρηθούν εκδηλώσεις του συνδρόμου μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη χορήγηση του Spinraza μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης. Η πλειοψηφία αυτών αναφέρονται εντός 72 ωρών μετά τη διαδικασία. Η επίπτωση και η σοβαρότητα αυτών των συμβαμάτων ήταν σε συμφωνία με τα συμβάματα που αναμένονταν να εμφανιστούν με οσφυονωτιαία παρακέντηση. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές επιπλοκές της οσφυονωτιαίας παρακέντησης, όπως σοβαρές λοιμώξεις στις κλινικές μελέτες του Spinraza.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται συχνά με την οσφυονωτιαία παρακέντηση (π.χ. κεφαλαλγία και οσφυαλγία) δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν στον πληθυσμό βρεφών που εκτέθηκε σε Spinraza λόγω της περιορισμένης επικοινωνίας αυτής της ηλικιακής ομάδας.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσολογική ανταπόκριση στο nusinersen προσδιορίστηκε σε 148 ασθενείς όπου αρχικά δείγματα πλάσματος και δείγματα πλάσματος μετά την έναρξη, αξιολογήθηκαν για αντισώματα έναντι του φαρμάκου (*anti-drug antibodies*, ADA). Συνολικά, η επίπτωση των ADAs ήταν χαμηλή, με 7 (5%) ασθενείς να αναπτύσσουν ADAs λόγω της θεραπείας, από τα οποία 2 ήταν παροδικά και 2 θεωρήθηκαν ότι ήταν ανθεκτικά, και 3 ήταν μη επιβεβαιωμένα. Δεν υπήρξε εμφανής επίδραση της ανάπτυξης ADA στην κλινική ανταπόκριση, τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή το φαρμακοκινητικό προφίλ του nusinersen.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας σχετιζόμενες με ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική ιατρική φροντίδα συμπεριλαμβανομένων συμβουλευτικής με επαγγελματία υγείας και στενής παρακολούθησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: {κατηγορία}, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Το nusinersen είναι ένα αντινοσηματικό ολιγονουκλεοτίδιο (*antisense oligonucleotides*, ASO), το οποίο αυξάνει το ποσοστό συμπερίληψης του εξονίου 7 κατά τη μεταγραφή του αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέος (mRNA) του γονιδίου Επιβίωσης του Κινητικού Νευρώνα 2 (*survival motor neuron*, SMN2) μέσω δέσμευσης σε μια εσονική περιοχή σίγασης ματίσματος (ISS-N1) που βρίσκεται στο εσόνιο 7 του προ-αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέος (pre-mRNA) του SMN2. Με τη δέσμευση, το ASO μετατοπίζει παράγοντες ματίσματος, οι οποίοι κανονικά καταστέλλουν το μάτισμα. Η μετατόπιση αυτών των παραγόντων οδηγεί σε διατήρηση του εξονίου 7 στο mRNA του SMN2 και, επομένως, όταν παράγεται mRNA του SMN2, αυτό μπορεί να μεταφραστεί σε λειτουργική πρωτεΐνη SMN πλήρους μήκους.

Η SMA είναι μια εξελικτική νευρομυϊκή νόσος που προκαλείται από μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 5q στο γονίδιο SMN1. Ένα δεύτερο γονίδιο SMN2, που βρίσκεται κοντά στο SMN1, είναι υπεύθυνο για τη μικρή ποσότητα παραγωγής της πρωτεΐνης SMN. Η SMA εκδηλώνεται ως ένα κλινικό φάσμα, με τη σοβαρότητα της νόσου να συνδέεται με μικρότερους αριθμούς αντιγράφων των γονιδίων SMN2 και την έναρξη των συμπτωμάτων σε νεαρότερη ηλικία.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Συμπτωματικοί ασθενείς

Έναρξη κατά τη βρεφική ηλικία

Η μελέτη CS3B (ENDEAR) ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με διαδικασία εικονικής θεραπείας μελέτη Φάσης 3 που διεξήχθη σε 121 συμπτωματικά βρέφη ηλικίας ≤ 7 μηνών, με διαγνωσμένη SMA (έναρξη συμπτωμάτων πριν την ηλικία των 6 μηνών). Η CS3B σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της επίδρασης του Spinraza στην κινητική λειτουργία και την επιβίωση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 είτε σε Spinraza (σύμφωνα με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα) είτε σε εικονική θεραπεία, με διάρκεια θεραπείας που κυμαινόταν από 6 έως 442 ημέρες.

Η διάμεση ηλικία έναρξης των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της SMA ήταν 6,5 εβδομάδες και 8 εβδομάδες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονική θεραπεία, αντίστοιχα, με το 99% των ασθενών να έχουν 2 αντίγραφα του γονιδίου SMN2 και, συνεπώς, θεωρήθηκε πιο πιθανό να αναπτύξουν SMA Τύπου I. Η διάμεση ηλικία όταν οι ασθενείς έλαβαν την πρώτη τους δόση ήταν 164,5 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, και 205 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία. Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν σε μεγάλο βαθμό παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Spinraza και εκείνων που έλαβαν εικονική θεραπεία, με εξαίρεση ότι οι ασθενείς που έλαβαν Spinraza είχαν κατά την έναρξη υψηλότερο ποσοστό, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία, παράδοξης αναπνοής (89% έναντι 66%), πνευμονίας ή αναπνευστικών συμπτωμάτων (35% έναντι 22%), δυσκολίες κατάποσης ή σίτισης (51% έναντι 29%) και ανάγκης για αναπνευστική υποστήριξη (26% έναντι 15%).

Κατά την τελική ανάλυση, σε ένα στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών επετεύχθη ο ορισμός του ανταποκρινόμενου σε κινητικό ορόσημο στην ομάδα του Spinraza (51%) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής θεραπείας (0%) ($p < 0,0001$). Ως πρωτεύον τελικό σημείο αξιολογήθηκε ο χρόνος έως τον θάνατο ή τη μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής (≥ 16 ώρες μηχανικής υποστήριξης αναπνοής/ημέρα συνεχόμενα για > 21 ημέρες ελλείψει ενός οξέος αναστρέψιμου συμβάματος ή τραχειοστομίας). Σε ασθενείς στην ομάδα του Spinraza παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στην επιβίωση χωρίς συμβάματα, τη συνολική επιβίωση, το ποσοστό ασθενών στο οποίο επετεύχθη ο ορισμός του ανταποκρινόμενου σε κινητικό ορόσημο, και στο ποσοστό ασθενών με τουλάχιστον μια βελτίωση 4 σημείων από την αρχική τιμή στη βαθμολογία της Αξιολόγησης των Βρεφών με Νευρομυϊκή Νόσο του Παιδιατρικού Νοσοκομείου της Φιλαδέλφειας (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) σε σύγκριση με εκείνους στην ομάδα εικονικής θεραπείας (Πίνακας 2).

Στο σύνολο δεδομένων αποτελεσματικότητας, 18 ασθενείς (25%) στην ομάδα του Spinraza και 12 ασθενείς (32%) στην ομάδα εικονικής θεραπείας απαίτησαν μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής. Από αυτούς τους ασθενείς, 6 (33%) στην ομάδα του Spinraza και 0 (0%) στην ομάδα εικονικής θεραπείας πληρούσαν τα κριτήρια για ανταποκρινόμενο σε κινητικό ορόσημο, όπως ορίζονταν από το πρωτόκολλο.

Πίνακας 2: Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία στην τελική ανάλυση - Μελέτη CS3B

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza	Ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία
Επιβίωση		
Επιβίωση χωρίς συμβάματα²		
Αριθμός ασθενών που απεβίωσε ή έλαβε μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής	31 (39%)	28 (68%)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,53 (0,32 – 0,89)	
p-τιμή	p = 0,0046	
Συνολική επιβίωση²		
Αριθμός ασθενών που απεβίωσε	13 (16%)	16 (39%)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	0,37 (0,18 – 0,77)	
p-τιμή	p=0,0041	

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza	Ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία
Κινητική λειτουργία		
Κινητικά ορόσημα³		
Ποσοστό επίτευξης προκαθορισμένων κριτηρίων ανταποκρινόμενου σε κινητικά ορόσημα (HINE παράγραφος 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p<0,0001	0 (0%)
Ποσοστό την Ημέρα 183	41%	5%
Ποσοστό την Ημέρα 302	45%	0%
Ποσοστό την Ημέρα 394	54%	0%
Ποσοστό με βελτίωση στη συνολική βαθμολογία κινητικών ορόσημων	49 (67%)	5 (14%)
Ποσοστό με επιδείνωση στη συνολική βαθμολογία κινητικών ορόσημων	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
Ποσοστό στο οποίο επετεύχθη μια βελτίωση 4 σημείων	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Ποσοστό στο οποίο παρατηρήθηκε μια επιδείνωση 4 σημείων	2 (3%)	17 (46%)
Ποσοστό με οποιαδήποτε βελτίωση	53 (73%)	1 (3%)
Ποσοστό με οποιαδήποτε επιδείνωση	5 (7%)	18 (49%)

¹Η CS3B διεκόπη μετά τη θετική στατιστική ανάλυση στο πρωτεύον τελικό σημείο κατά την ενδιάμεση ανάλυση (στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στο οποίο επετεύχθη ο ορισμός του ανταποκρινόμενου σε κινητικό ορόσημο στην ομάδα του Spinraza (41%) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής θεραπείας (0%), (p<0,0001).

²Κατά την τελική ανάλυση, η επιβίωση χωρίς συμβάματα και η συνολική επιβίωση αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τον πληθυσμό με Πρόθεση για Θεραπεία (*Intention to Treat*, ITT Spinraza n=80, Εικονική θεραπεία n=41).

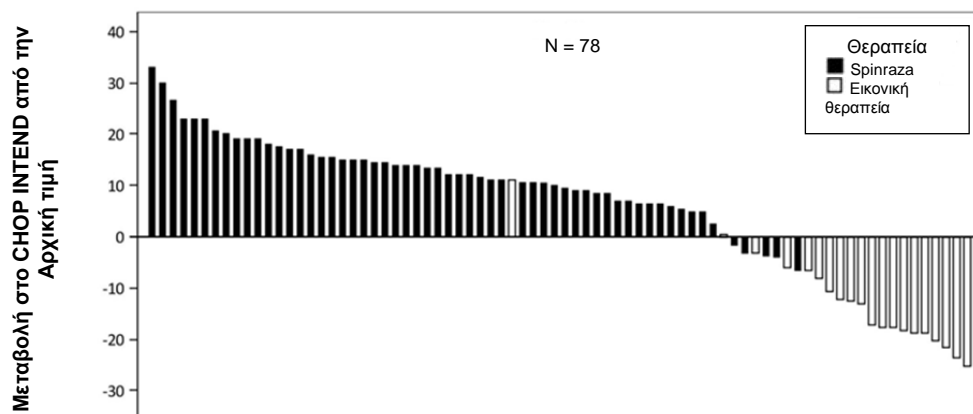
³Κατά την τελική ανάλυση, οι αναλύσεις CHOP INTEND και κινητικών ορόσημων πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το Σύνολο Δεδομένων Αποτελεσματικότητας (Spinraza n=73, Εικονική θεραπεία n=37).

⁴Αξιολογήθηκε κατά την τελευταία Επίσκεψη Μελέτης της Ημέρας 183, της Ημέρας 302 και της Ημέρας 394.

⁵Σύμφωνα με τη Βρεφική Νευρολογική Εξέταση κατά Hammersmith (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE) παράγραφος 2: αύξηση ≥2 σημείων [ή μέγιστη βαθμολογία] στην ικανότητα λακτίσματος, Ή αύξηση ≥1 σημείου στα κινητικά ορόσημα ελέγχου της κεφαλής, κύλισης, καθίσματος, ερπυσμού, ορθής στάσης ή βάδισης, ΚΑΙ βελτίωση σε περισσότερες κατηγορίες κινητικών ορόσημων από ότι επιδείνωση, η οποία ορίζεται ως ανταπόκριση για αυτή την πρωταρχική ανάλυση.

Ο βαθμός βελτίωσης στο CHOP INTEND παρουσιάζεται στο Σχήμα 1 (μεταβολή από την αρχική βαθμολογία για κάθε άτομο).

Σχήμα 1: Μεταβολή στο CHOP INTEND από την Αρχική τιμή στην τελευταία Επίσκεψη Μελέτης της Ημέρας 183, της Ημέρας 302 και της Ημέρας 394 – Μελέτη Endear /CS3B (Σύνολο Δεδομένων Αποτελεσματικότητας-Efficacy Set, ES)



Σημείωση 1: Οι μπάρες που βρίσκονται πιο κοντά στη γραμμή 0 υποδεικνύουν τιμή 0.

Σημείωση 2: Από τους 110 ασθενείς στο σύνολο δεδομένων αποτελεσματικότητας, 29 απεβίωσαν (13 (18%) για το Spinraza και 16 (43%) για την εικονική θεραπεία) και 3 αποσύρθηκαν για άλλο λόγο εκτός του θανάτου (2 (3%) για το Spinraza και 1 (3%) για την εικονική θεραπεία) και, συνεπώς, δεν συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανάλυση του ES.

Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζονται από μια ανοιχτή μελέτη Φάσης 2 σε συμπτωματικούς ασθενείς διαγνωσμένους με SMA (CS3A). Η διάμεση ηλικία έναρξης των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων ήταν 56 ημέρες και οι ασθενείς είχαν είτε 2 αντίγραφα του γονιδίου SMN2 (n=17) είτε 3 αντίγραφα του γονιδίου SMN2 (n=2) (ο αριθμός των αντιγράφων του γονιδίου SMN2 ήταν άγνωστος για 1 ασθενή). Οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκε πιο πιθανό να αναπτύξουν SMA Τύπου I. Η διάμεση ηλικία στην πρώτη δόση ήταν 162 ημέρες.

Τη στιγμή της προγραμματισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης ο διάμεσος χρόνος των ασθενών στη μελέτη ήταν 670 ημέρες. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που βελτιώθηκε σε μία ή περισσότερες κατηγορίες κινητικών ορόσημων (σύμφωνα με το HINE παράγραφος 2: αύξηση ≥ 2 σημείων [ή μέγιστη βαθμολογία] στην ικανότητα λακτίσματος ή εκούσιας λαβής ἢ αύξηση ≥ 1 σημείου στα κινητικά ορόσημα ελέγχου της κεφαλής, κύλισης, καθίσματος, ερπυσμού, ορθής στάσης ή βάδισης). Εκείνη τη στιγμή, 13 από τους 20 ασθενείς (65%) πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο με μια σταθερή βελτίωση της μέσης επίτευξης κινητικών ορόσημων με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε σταθερή βελτίωση στη μέση βαθμολογία του CHOP INTEND από την αρχική τιμή έως την ημέρα 694 (μέση μεταβολή 16,90). Συνολικά, 11 από τους 20 ασθενείς (55%) πληρούσαν το τελικό σημείο αύξησης ≥ 4 σημείων της συνολικής βαθμολογίας του CHOP INTEND κατά την τελευταία επίσκεψη της μελέτης πριν από την αποκοπή των δεδομένων.

Όψιμη έναρξη

Η μελέτη CS4 (CHERISH) είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με διαδικασία εικονικής θεραπείας μελέτη Φάσης 3 που διεξήχθη σε 126 συμπτωματικούς ασθενείς με SMA όψιμης έναρξης (έναρξη συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 6 μηνών). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 είτε σε Spinraza (με χορήγηση 3 δόσεων εφόδου και δόσεων συντήρησης κάθε 6 μήνες) είτε σε εικονική θεραπεία, με διάρκεια θεραπείας που κυμαινόταν από 170 έως 470 ημέρες. Η διάμεση ηλικία κατά τη διαλογή ήταν τα 3 έτη, και η διάμεση ηλικία κατά την έναρξη των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της SMA ήταν οι 11 μήνες. Η πλειονοπία των ασθενών (88%) είχε 3 αντίγραφα του γονιδίου SMN2 (8% είχε 2 αντίγραφα, 2% είχε 4 αντίγραφα και 2% είχε άγνωστο αριθμό αντιγράφων). Οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκε πιο πιθανό να αναπτύξουν SMA Τύπου II ή III. Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν γενικά παρόμοια με εξαίρεση την ανισορροπία που υπήρχε στο ποσοστό των ασθενών που είχαν κάποια στιγμή επιτύχει την ικανότητα ορθής στάσης χωρίς υποστήριξη (13% των ασθενών στην ομάδα του Spinraza και 29% στην ομάδα της εικονικής θεραπείας) ή βάδισης με υποστήριξη (24% των ασθενών στην ομάδα του Spinraza και 33% στην ομάδα της εικονικής θεραπείας).

Ενδιάμεση ανάλυση διεξήχθη όταν όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την αξιολόγησή τους κατά τον Μήνα 6 και τουλάχιστον 39 ασθενείς ολοκλήρωσαν την αξιολόγησή τους κατά τον Μήνα 15, βλ. Πίνακα 3. Το πρωτεύον τελικό σημείο που αξιολογήθηκε τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης ήταν η μεταβολή της αρχικής βαθμολογίας ως τον Μήνα 15 στην Εκτεταμένη Κλίμακα Αξιολόγησης Κινητικής Λειτουργίας κατά Hammersmith (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE). Η πρωταρχική ανάλυση διεξήχθη στον πληθυσμό ITT (Spinraza: n=84, εικονική θεραπεία: n=42), και δεδομένα της HFMSE μετά την έναρξη για ασθενείς χωρίς την επίσκεψη του Μήνα 15 καταλογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο πολλαπλού καταλογισμού. Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση από την αρχική βαθμολογία της HFMSE παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εικονική θεραπεία. Μια ανάλυση της υποομάδας των ασθενών στον πληθυσμό ITT οι οποίοι είχαν παρατηρούμενες τιμές τον Μήνα 15 κατέδειξε συνεπή, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Περιγραφικά αποτελέσματα επιπρόσθετων λειτουργικών μέτρων, συμπεριλαμβανομένων της αναθεωρημένης ενότητας δοκιμασιών για το άνω άκρο (revised upper limb module test) και της επίτευξης κινητικών ορόσημων κατά WHO περιγράφονται στον Πίνακα 3.

Η έναρξη της θεραπείας το συντομότερο δυνατόν μετά την έναρξη των συμπτωμάτων οδήγησε σε γρηγορότερη και μεγαλύτερη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας σε σχέση με εκείνους με καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, αμφοτέρες οι ομάδες παρουσίασαν όφελος σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής θεραπείας.

Πίνακας 3: Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία στην ενδιάμεση ανάλυση - Μελέτη CS4¹

	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza	Ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία
Βαθμολογία της HFMSE Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία της HFMSE στους 15 μήνες ^{1,2}	4,0 (95% CI: 2,9, 5,1) p=0,0000002	-1,9 (95% CI: -3,8, 0,0)
Ποσοστό ασθενών στο οποίο επετεύχθη βελτίωση τουλάχιστον 3 σημείων από την αρχική τιμή ^{1,3}	57,3%	20,5%
RULM⁵ Μέση μεταβολή της αρχικής τιμής έως τον μήνα 15 στη συνολική βαθμολογία του RULM ^{1,2,3}	3,7	0,3
Κινητικά ορόσημα κατά WHO Ποσοστό ασθενών στο οποίο επετεύχθη οποιοδήποτε νέο κινητικό ορόσημο στους 15 μήνες ^{3,4}	17,1	10,5

¹Η CS4 διεκόπη μετά τη θετική στατιστική ανάλυση στο πρωτεύον τελικό σημείο

²Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων

³Δεν εξετάστηκε στατιστικά στην ενδιάμεση ανάλυση

⁴Η επίτευξη οροσήμου WHO αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον συνολικό πληθυσμό ενδιάμεσης αποτελεσματικότητας (*Interim Efficacy Set*, IES, Spinraza n=35, Εικονική θεραπεία n=19). Οι αναλύσεις βασίζονται σε δεδομένα που έχουν καταλογιστεί σε περιπτώσεις όπου έλειπαν δεδομένα.

⁵Αναθεωρημένη Ενότητα Δοκιμασιών για το άνω άκρο (RULM, Revised upper limb module)

Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζονται από 2 ανοιχτές μελέτες (μελέτη CS2 και μελέτη CS12). Η ανάλυση περιλάμβανε 28 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν την πρώτη τους δόση στη μελέτη CS2, και στη συνέχεια μεταφέρθηκαν στη φάση επέκτασης, τη μελέτη CS12. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στις μελέτες ήταν ηλικίας μεταξύ 2 έως 15 ετών στην πρώτη δόση. Από τους 28 ασθενείς, 3 ήταν ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών στην τελευταία τους επίσκεψη στα πλαίσια της μελέτης. 1 από τους 28 ασθενείς είχαν 2 αντίγραφα του γονιδίου SMN2, 21 είχαν 3 αντίγραφα και 6 είχαν 4 αντίγραφα.

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για μια περίοδο θεραπείας διάρκειας 3 ετών. Παρατηρήθηκε σταθερή βελτίωση σε ασθενείς με Τύπου II, με μέση βελτίωση από την αρχική βαθμολογία της HFSME της τάξης του 12,3 (SD 5,46, n=6), με μέση συνολική βαθμολογία της τάξης του 35,3 (SD 12,58) μετά από 1.050 ημέρες θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε σταθεροποιημένη κατάσταση. Ασθενείς με SMA Τύπου III κατέδειξαν μέση μεταβολή από την αρχική βαθμολογία της HFSME της τάξης του 1,6 (SD 3,91, n=7), με μέση συνολική βαθμολογία της τάξης του 53,0 (SD 9,22) μετά από 1.050 ημέρες.

Η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6 minute walk test, 6MWT) πραγματοποιήθηκε μόνο σε περιπατητικούς ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς, παρατηρήθηκε μια μέση βελτίωση των 96,7 μέτρων (SD 42,36, n=6), με μέση απόσταση στο 6MWT της τάξης των 278,2 μέτρων (SD 157,58) μετά από 1.050 ημέρες. Σε δύο προηγουμένως περιπατητικούς με υποστήριξη ασθενείς (Τύπου III) επετεύχθη αυτόνομη βάδιση, και σε έναν μη περιπατητικό ασθενή (Τύπου II) επετεύχθη αυτόνομη βάδιση.

Προ-συμπτωματικά βρέφη

Η μελέτη CS5 (NURTURE) είναι μια ανοιχτή μελέτη σε προ-συμπτωματικά βρέφη γενετικά διεγνωσμένα με SMA, που εντάχθηκαν σε ηλικία 6 εβδομάδων ή μικρότερη. Οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκε πιο πιθανό να αναπτύξουν SMA Τύπου I ή II. Η διάμεση ηλικία κατά την πρώτη δόση ήταν 19 ημέρες.

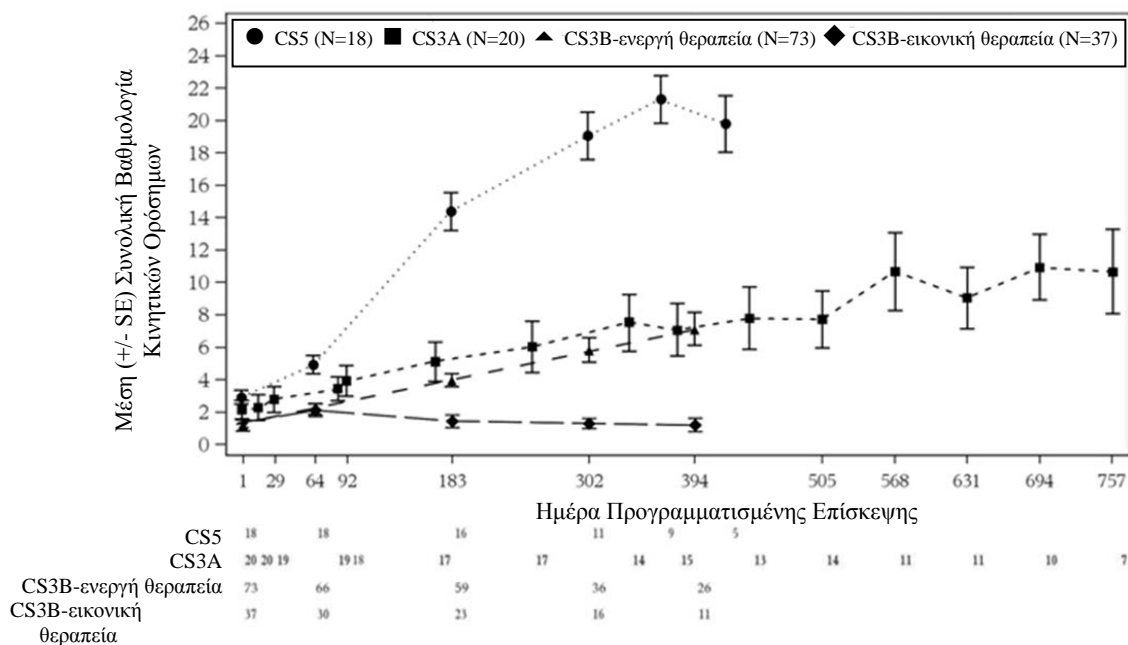
Στην ενδιάμεση ανάλυση, 18 από τους 20 ασθενείς ολοκλήρωσαν την επίσκεψη της Ημέρας 64, συνθέτοντας έτσι το Σύνολο Δεδομένων Αποτελεσματικότητας (2 αντίγραφα του γονιδίου SMN2, n=13, 3 αντίγραφα του γονιδίου SMN2, n=5). Ο διάμεσος χρόνος στη μελέτη ήταν 317,5 ημέρες. Το πρωτεύον τελικό σημείο που αξιολογήθηκε τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης ήταν ο χρόνος μέχρι τον θάνατο ή την αναπνευστική παρέμβαση (που ορίζεται ως επεμβατική ή μη επεμβατική υποστήριξη αναπνοής για ≥ 6 ώρες/ημέρα συνεχώς για ≥ 7 συνεχόμενες ημέρες ή τραχειοστομία). Στην προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση, κανείς ασθενής δεν πληρούσε το πρωτεύον τελικό σημείο του θανάτου ή της αναπνευστικής παρέμβασης.

Οι ασθενείς πέτυχαν ορόσημα, μη αναμενόμενα στην Τύπου I ή Τύπου II SMA και πιο συνεπή με τη φυσιολογική ανάπτυξη. Σε σύγκριση με την αρχική τιμή, επετεύχθησαν βελτιώσεις στα κινητικά ορόσημα της HINE σε 16 ασθενείς (89%) στο σύνολο δεδομένων αποτελεσματικότητας στην ενδιάμεση ανάλυση. Δώδεκα ασθενείς μπορούσαν να καθίσουν αυτόνομα, 9 στέκονταν όρθιοι με ή χωρίς υποστήριξη και 6 περπατούσαν με ή χωρίς υποστήριξη. Δεκαέξι ασθενείς (89%) έδειξαν μια βελτίωση ≥ 4 σημείων στη συνολική βαθμολογία του CHOP INTEND, 7 από τους οποίους πέτυχαν μέγιστη συνολική βαθμολογία του CHOP INTEND της τάξης του 64. Ένα άτομο (6%) παρουσίασε μια μείωση ≥ 4 σημείων στη συνολική βαθμολογία του CHOP INTEND.

Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξε κλινικά εκδηλωμένη SMA αξιολογήθηκε μεταξύ των ασθενών που έφτασαν στην επίσκεψη της Ημέρας 365 στην ενδιάμεση ανάλυση (n=9). Τα κριτήρια για κλινικά εκδηλωμένη SMA που ορίζονται από το πρωτόκολλο περιλάμβαναν: το προσαρμοσμένο στην ηλικία βάρος κάτω του πέμπτου εκατοστημορίου κατά WHO, μια μείωση 2 ή περισσότερων εκατοστημορίων στην καμπύλη μείζονος αύξησης βάρους, την τοποθέτηση διαδερμικού γαστρικού καθετήρα ή/και την ανικανότητα επίτευξης των αναμενόμενων ορόσημων ανάλογων της ηλικίας κατά WHO (αυτόνομη καθημερινή θέση, όρθια στάση με βοήθεια και ερπυσμός με χέρια και γόνατα). Σε πέντε (56%) ασθενείς αυξανόταν το βάρος και επετεύχθησαν τα ορόσημα κατά WHO σε συμφωνία με τη φυσιολογική ανάπτυξη. Αν και 4 ασθενείς (44%) (καθένας με 2 αντίγραφα του γονιδίου SMN2) πληρούσαν τα κριτήρια που ορίζονται από το πρωτόκολλο, σε αυτούς τους ασθενείς αυξανόταν το βάρος και επετεύχθησαν ορόσημα κατά WHO, συμπεριλαμβανομένης της αυτόνομης καθημερινής θέσης, σε ασυμφωνία με την SMA Τύπου I.

Μια σύγκριση κινητικών ορόσημων που επιτεύχθηκαν μεταξύ των ασθενών με συμπτωματική βρεφική έναρξη της SMA και με προ-συμπτωματική SMA απεικονίζεται στο Σχήμα 2.

Σχήμα 2: Μεταβολή σε Κινητικά Ορόσημα κατά HINE έναντι των ημερών της Μελέτης για τις Μελέτες CS3B (υπό κανονική και εικονική θεραπεία), CS3A και CS5



Πληθυσμός που χρησιμοποιείται στο σχήμα: Nurture (CS5) – σύνολο δεδομένων ενδιάμεσης αποτελεσματικότητας, CS3A – όλα τα άτομα στα οποία χορηγήθηκε δόση, CS3B – σύνολο δεδομένων αποτελεσματικότητας. Για κάθε μελέτη, οι επισκέψεις με n<5 δεν απεικονίζονται.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) μονής και πολλαπλής δόσης του nusinersen, χορηγούμενου μέσω ενδορραχιαίας ένεσης, καθορίστηκε σε διαγνωσμένους με SMA παιδιατρικούς ασθενείς.

Απορρόφηση

Η ενδορραχιαία ένεση του nusinersen μέσα στο ENY επιτρέπει την πλήρη διαθεσιμότητα του nusinersen για κατανομή από το ENY στους ιστούς-στόχους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις του nusinersen στο ENY ήταν συνολικά περίπου 1,4 έως 3πλάσιες μετά από πολλαπλές δόσεις εφόδου και συντήρησης, και έφτασαν σε σταθερή κατάσταση εντός περίπου 24 μηνών. Μετά από ενδορραχιαία χορήγηση οι κατώτερες συγκεντρώσεις του nusinersen στο πλάσμα ήταν σχετικά χαμηλές σε σύγκριση με την κατώτερη συγκέντρωση στο ENY. Οι διάμεσες τιμές του T_{max} στο πλάσμα κυμαίνονταν από 1,7 έως 6,0 ώρες. Οι μέσες τιμές των C_{max} και AUC στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά προσέγγιση αναλογικά με τη δόση στο εύρος της δόσης που αξιολογήθηκε. Δεν παρουσιάστηκε συσσώρευση στις μετρήσεις έκθεσης στο πλάσμα (C_{max} και AUC) μετά από πολλαπλές δόσεις.

Κατανομή

Δεδομένα αυτοψίας από ασθενείς (n=3) δείχνουν ότι το χορηγούμενο ενδορραχιαίως nusinersen κατανέμεται ευρέως εντός του ΚΝΣ πετυχαίνοντας θεραπευτικά επίπεδα για τους ιστούς-στόχους του νωτιαίου μυελού. Κατεδείχθη επίσης παρουσία nusinersen σε νευρώνες και άλλους τύπους κυττάρων στο νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο, και στους περιφερικούς ιστούς, όπως σκελετικούς μυς, ήπαρ και νεφρούς.

Βιομετασχηματισμός

Το nusinersen μεταβολίζεται αργά και κυρίως μέσω υδρόλυσης με μεσολάβηση εξωνουκλεάσης (3'- και 5') και δεν αποτελεί υπόστρωμα, ή αναστολέα ή επαγωγέα των ενζύμων του CYP450.

Αποβολή

Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής στο ENY εκτιμάται στις 135 έως 177 ημέρες. Η κύρια οδός αποβολής αναμένεται μέσω απέκκρισης στα ούρα του nusinersen και των μεταβολιτών του.

Αλληλεπιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το nusinersen δεν αποτελεί επαγωγέα ή αναστολέα του οξειδωτικού μεταβολισμού που μεσολαβείται μέσω CYP450 και, συνεπώς, δεν θα πρέπει να παρεμβαίνει σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για αυτές τις μεταβολικές οδούς. Το nusinersen δεν αποτελεί υπόστρωμα ή αναστολέα των ανθρώπινων μεταφορέων BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ή BSEP.

Χαρακτηριστικά σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική του nusinersen σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας ως συμμεταβλητών δεν μπόρεσε να αξιολογηθεί διεξοδικά στο μοντέλο ΦΚ πληθυσμού δεδομένης της σπανιότητας των ασθενών που παρουσιάζουν κλινικά σημαντικές ηπατικές ή νεφρικές ανεπάρκειες. Οι αναλύσεις ΦΚ πληθυσμού δεν αποκάλυψαν εμφανή συσχέτιση μεταξύ ηπατικών και νεφρικών κλινικών βιοχημικών δεικτών και διακύμανσης μεταξύ των ατόμων.

Φυλή

Η πλειοψηφία των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν Καυκάσιοι. Η ανάλυση ΦΚ πληθυσμού υποδηλώνει ότι η φυλή είναι απίθανο να επηρεάσει τη ΦΚ του nusinersen.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του nusinersen.

Μεταλλαξιγένεση

Το nusinersen δεν έδειξε στοιχεία γονοτοξικότητας.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με χρήση υποδόριας χορήγησης του nusinersen σε ποντικούς και κουνέλια. Δεν παρατηρήθηκε επίπτωση στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την ανάπτυξη πριν και μετά τον τοκετό.

Τοξικολογία

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (14 και 53 εβδομάδων) της ενδορραχιαίας χορήγησης σε νεαρούς πιθήκους cynomolgus, το nusinersen ήταν καλά ανεκτό. Η εξαίρεση ήταν ένα οξύ, παροδικό έλλειμμα στα κατώτερα νωτιαία αντανακλαστικά που εμφανίστηκε στα υψηλότερα επίπεδα δόσης σε κάθε μελέτη (3 ή 4 mg ανά δόση, που αντιστοιχεί σε 30 ή 40 mg ανά ενδορραχιαία δόση σε ασθενείς). Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν εντός αρκετών ωρών μετά τη δόση και γενικά υποχωρούσαν εντός 48 ωρών.

Στη μελέτη ενδορραχιαίας δοσολογίας διάρκειας 53 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις τοξικότητας σε επίπεδα έως και 14 φορές τη συνιστώμενη ετήσια κλινική δόση συντήρησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο
Φωσφορικό δινάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Χλωριούχο κάλιο
Διυδρικό χλωριούχο ασβέστιο
Εξαϋδρικό χλωριούχο μαγνήσιο
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εάν δεν διατίθεται ψύξη, το Spinraza μπορεί να φυλάσσεται στο αρχικό του κουτί, προστατευμένο από το φως σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση των 30°C για έως και 14 ημέρες.

Πριν τη χορήγηση, μη ανοιγμένα φιαλίδια του Spinraza μπορούν να απομακρυνθούν από το ψυγείο και να επιστραφούν στο ψυγείο, εάν κρίνεται απαραίτητο. Αν αφαιρεθούν από το αρχικό κουτί, ο συνολικός συνδυασμένος χρόνος εκτός ψύξης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 30 ώρες, σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 ml σε ένα γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο και ένα κάλυμμα αλουμινίου και πλαστικό πώμα.

Μέγεθος συσκευασίας ενός φιαλιδίου ανά κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για μία μόνο χρήση.

Οδηγίες για την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση

1. Το φιαλίδιο του Spinraza θα πρέπει να ελεγχθεί για σωματίδια πριν τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και το υγρό μέσα στο φιαλίδιο δεν είναι διαυγές και άχρωμο, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.
2. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία του διαλύματος Spinraza για ενδορραχιαία χορήγηση.
3. Το φιαλίδιο θα πρέπει να απομακρύνεται από το ψυγείο και να αφήνεται να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) χωρίς τη χρήση εξωτερικών πηγών θερμότητας, πριν τη χορήγηση.
4. Αν το φιαλίδιο παραμένει μη ανοιγμένο και δεν χρησιμοποιηθεί το διάλυμα, θα πρέπει να επιστραφεί στο ψυγείο (βλ. παράγραφο 6.4).

5. Λίγο πριν τη χορήγηση, αφαιρέστε το πλαστικό πώμα και εισάγετε τη βελόνα σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του καλύμματος για να αφαιρεθεί ο κατάλληλος όγκος. Το Spinraza δεν πρέπει να αραιώνεται. Δεν απαιτείται η χρήση εξωτερικών φίλτρων.

6. Σε περίπτωση που το διάλυμα που έχει αναρροφηθεί μέσα στη σύριγγα δεν χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών, πρέπει να απορρίπτεται.

7. Κάθε χρησιμοποιήσιμο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1188/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του nusinersen σε συμπτωματικούς ασθενείς με νωτιαία μυϊκή ατροφία, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα της ανοιχτής επέκτασης Φάσης 3 (SHINE, CS11)	Κατάθεση αποτελεσμάτων της μελέτης: Αύγουστος 2023.
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του nusinersen σε προ-συμπτωματικούς ασθενείς με νωτιαία μυϊκή ατροφία, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα της ανοιχτής μελέτης Φάσης 2 (NURTURE (SM201))	Κατάθεση αποτελεσμάτων της μελέτης: Απρίλιος 2023.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spinraza 12 mg ενέσιμο διάλυμα
nusinersen

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει nusinersen sodium που αντιστοιχεί σε 12 mg nusinersen (2,4 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό δινάτριο, χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο κάλιο, διυδρικό χλωριούχο ασβέστιο, εξαυδρικό χλωριούχο μαγνήσιο, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδορραχιαία χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1188/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Spinraza 12 mg ενέσιμο διάλυμα
nusinersen
Ενδορραχιαία χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Spinraza 12 mg ενέσιμο διάλυμα

nusinersen

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Spinraza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας το Spinraza
3. Πώς χορηγείται το Spinraza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Spinraza
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Spinraza και ποια είναι η χρήση του

Το Spinraza περιέχει τη δραστική ουσία *nusinersen*, η οποία ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων γνωστά ως *αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια*. Το Spinraza χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας γενετικής νόσου που ονομάζεται *νωτιαία μυϊκή ατροφία* (*spinal muscular atrophy*, SMA).

Η **νωτιαία μυϊκή ατροφία** προκαλείται από την έλλειψη μιας πρωτεΐνης στον οργανισμό που ονομάζεται πρωτεΐνη *επιβίωσης του κινητικού νευρώνα* (*survival motor neuron*, SMN). Αυτό οδηγεί στην απώλεια των νευρικών κυττάρων στη σπονδυλική στήλη, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία των μυών στους ώμους, τους γοφούς, τους μηρούς και το πάνω μέρος της πλάτης. Αυτό μπορεί επίσης να αποδυναμώσει τους μυς που χρησιμοποιούνται για την αναπνοή και την κατάποση.

Το Spinraza δρα βοηθώντας τον οργανισμό να παράγει περισσότερη πρωτεΐνη SMN στην οποία οι άνθρωποι με SMA παρουσιάζουν έλλειψη. Αυτό μειώνει την απώλεια των νευρικών κυττάρων και έτσι μπορεί να βελτιώσει τη μυϊκή δύναμη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας το Spinraza

Το Spinraza δεν πρέπει να χορηγείται:

- Αν εσείς ή το παιδί σας είστε **αλλεργικοί στο nusinersen** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας το Spinraza.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση του Spinraza μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης (βλ. Παράγραφο 3). Σε αυτές μπορεί να συμπεριλαμβάνονται ο πονοκέφαλος, ο εμετός και ο πόνος στην πλάτη. Μπορεί επίσης να υπάρχουν δυσκολίες με αυτή τη μέθοδο χορήγησης του φαρμάκου σε πολύ νεαρούς ασθενείς και σε εκείνους με σκολίωση (στροφή και κύρτωση της σπονδυλικής στήλης).

Άλλα προϊόντα που ανήκουν στην ίδια κατηγορία φαρμάκων όπως το Spinraza έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος. Πριν χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας το Spinraza ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να πραγματοποιήσει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία πήξης του αίματός σας ή του παιδιού σας. Αυτό ενδέχεται να μην απαιτείται κάθε φορά που χορηγείται σε εσάς ή το παιδί σας το Spinraza.

Άλλα προϊόντα που ανήκουν στην ίδια κατηγορία φαρμάκων όπως το Spinraza έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τους νεφρούς. Πριν σας χορηγηθεί το Spinraza ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να πραγματοποιήσει μια εξέταση ούρων για να ελέγξει τη φυσιολογική λειτουργία των νεφρών σας. Αυτό ενδέχεται να μην απαιτείται κάθε φορά που χορηγείται σε εσάς ή το παιδί σας το Spinraza.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας το Spinraza.

Άλλα φάρμακα και Spinraza

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα στο μέλλον.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Spinraza κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Spinraza δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Spinraza περιέχει μικρή ποσότητα νατρίου

Κάθε δόση του Spinraza περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg). Είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου» και μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άτομα σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πώς χορηγείται το Spinraza

Η συνήθης δόση του Spinraza είναι 12 mg.

Το Spinraza χορηγείται:

- Την πρώτη ημέρα της θεραπείας, ημέρα 0
- Κατόπιν γύρω στην ημέρα 14, την ημέρα 28 και την ημέρα 63
- Κατόπιν μία φορά κάθε 4 μήνες.

Το Spinraza χορηγείται μέσω ένεσης στο κάτω μέρος της πλάτης. Αυτή η ένεση, που ονομάζεται οσφυονωτιαία παρακέντηση, πραγματοποιείται με την εισαγωγή μιας βελόνας στον χώρο γύρω από τον νωτιαίο μυελό. Αυτή θα πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στη διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας φάρμακο το οποίο να σας κάνει να χαλαρώσετε ή να κοιμηθείτε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Για πόσο χρονικό διάστημα χρησιμοποιείται το Spinraza

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για πόσο καιρό εσείς ή το παιδί σας χρειάζεται να λαμβάνετε το Spinraza. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Spinraza εκτός εάν ο γιατρός σας σας πει να το κάνετε.

Εάν εσείς ή το παιδί σας παραλείψετε μια ένεση

Εάν εσείς ή το παιδί σας παραλείψετε μια δόση του Spinraza, μιλήστε με τον γιατρό σας έτσι ώστε το Spinraza να μπορεί να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν.

Εάν έχετε τυχόν ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο χορήγησης του Spinraza, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της οσφυονωτιαίας παρακέντησης

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την οσφυονωτιαία παρακέντηση μπορεί να εμφανιστούν κατά τη χορήγηση του Spinraza ή αμέσως μετά. Η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρονται εντός 72 ωρών μετά τη διαδικασία.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πόνος στην πλάτη
- Πονοκέφαλος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Εμετός.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Spinraza

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εάν δεν διατίθεται ψύξη, το Spinraza μπορεί να φυλάσσεται στο αρχικό του κουτί, προστατευμένο από το φως σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση των 30°C για έως και 14 ημέρες.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια του Spinraza μπορούν να απομακρυνθούν από το ψυγείο και να επιστραφούν στο ψυγείο, εάν κρίνεται απαραίτητο. Αν αφαιρεθούν από το αρχικό κουτί, ο συνολικός χρόνος εκτός ψύξης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 30 ώρες, σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 25°C.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Spinraza

- Η δραστική ουσία είναι το nusinersen.
- Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει nusinersen sodium που αντιστοιχεί σε 12 mg nusinersen.
- Κάθε ml περιέχει 2,4 mg nusinersen.
- Τα άλλα συστατικά είναι δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό δινάτριο, χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο κάλιο, διυδρικό χλωριούχο ασβέστιο, εξαϋδρικό χλωριούχο μαγνήσιο, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Spinraza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Spinraza είναι ένα διαυγές άχρωμο ενέσιμο διάλυμα.

Κάθε κουτί του Spinraza περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάθε φιαλίδιο είναι για μία μόνο χρήση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

1. Το φιαλίδιο του Spinraza θα πρέπει να ελεγχθεί για σωματίδια πριν τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και το υγρό μέσα στο φιαλίδιο δεν είναι διαυγές και άχρωμο, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.
2. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία του διαλύματος Spinraza για ενδορραχιαία χορήγηση.
3. Το φιαλίδιο θα πρέπει να απομακρύνεται από το ψυγείο και να αφήνεται να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) χωρίς τη χρήση εξωτερικών πηγών θερμότητας, πριν τη χορήγηση.

4. Αν το φιαλίδιο παραμένει μη ανοιγμένο και δεν χρησιμοποιηθεί το διάλυμα, θα πρέπει να επιστραφεί στο ψυγείο.
5. Λίγο πριν τη χορήγηση, αφαιρέστε το πλαστικό πώμα και εισάγετε τη βελόνα σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του καλύμματος για να αφαιρεθεί ο κατάλληλος όγκος. Το Spinraza δεν πρέπει να αραιώνεται. Δεν απαιτείται η χρήση εξωτερικών φίλτρων.
6. Το Spinraza χορηγείται ως ταχεία (bolus) ενδορραχιαία ένεση για χρονικό διάστημα 1 έως 3 λεπτών, με χρήση βελόνας ραχιαίας αναισθησίας.
7. Η ένεση δεν πρέπει να χορηγείται σε περιοχές δέρματος όπου υπάρχουν σημεία λοίμωξης ή φλεγμονής.
8. Συνιστάται ο όγκος του ENY, που αντιστοιχεί στον όγκο του Spinraza που πρόκειται να ενεθεί, να αφαιρείται πριν από τη χορήγηση του Spinraza.
9. Σε περίπτωση που το διάλυμα που έχει αναρροφηθεί μέσα στη σύριγγα δεν χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών, πρέπει να απορρίπτεται.
10. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.