

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Spinraza 12 mg oldatos injekció

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

12 mg nuszinerszennek megfelelő nuszinerszen-nátriumot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként. Az oldat 2,4 mg nuszinerszent tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció.

Tiszta és színtelen oldat, amelynek pH-ja körülbelül 7,2.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Spinraza az 5q kromoszómához kötött spinalis izomatrophia kezelésére javallott.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Spinraza-kezelést kizárólag a spinalis izomatrophia (SMA) kezelésében jártas orvos kezdheti meg.

A kezelésre vonatkozó döntést az adott betegnél várt terápiás előnyök és a Spinraza-kezeléssel járó lehetséges kockázatok mérlegelésével egyénre szabott, szakértői értékelés alapján kell meghozni. Lehetséges, hogy a születéskor súlyos hypotóniában és légzési elégtelenségben szenvedő betegeknél – akiknél a Spinraza-val nem végeztek vizsgálatokat – a súlyos SMN proteinhiány miatt nem észlelhető klinikailag jelentős terápiás előny.

#### Adagolás

Az ajánlott adag 12 mg (5 ml) minden beadás alkalmával.

A Spinraza-kezelést a diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni 4 telítő adaggal, a 0., 14., 28. és 63. napon. Ezt követően 4 havonta egyszer egy fenntartó adagot kell adni.

#### *A kezelés időtartama*

A gyógyszer hosszú távú hatásosságára vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. A kezelés folytatásának szükségességét rendszeresen újra kell értékelni, és a beteg klinikai állapota, valamint a terápiára adott válasza alapján egyénileg kell mérlegelni.

#### *Kihagyott vagy elhalasztott adagok*

Amennyiben egy telítő adag beadását elhalasztották vagy kihagyták, a Spinraza-t a lehető leghamarabb be kell adni, legalább 14 napos időszakot hagyva az adagok között, majd az adagolást az előírt gyakorisággal kell folytatni. Ha egy fenntartó adag beadását elhalasztották vagy kihagyták, a Spinraza-t a lehető leghamarabb be kell adni, majd folytatni kell a 4 havonkénti adagolást.

#### Speciális betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

A Spinraza-t vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A biztonságosságot és hatásosságot vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem igazolták, ezért ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

##### *Májkárosodás*

A Spinraza-t májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A Spinraza nem metabolizálódik a májban a citokróm P450 enzimrendszeren keresztül, ezért nem valószínű, hogy májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosításra lenne szükség (lásd 4.5 és 5.2 pont).

#### Az alkalmazás módja

A Spinraza lumbalpunctióval, intrathecalisan alkalmazandó.

A kezelést a lumbalpunctio végzésében jártas orvosnak kell alkalmaznia.

A Spinraza-t intrathecalis bolus injekcióban, 1-3 perc alatt kell beadni spinalis anaesthesiás tüvel. Az injekciót tilos olyan bőrterületen beadni, ahol fertőzés vagy gyulladás jelei észlelhetők. A Spinraza beadása előtt javasolt a befecskendezendő Spinraza térfogatának megfelelő térfogatú cerebrospinalis folyadék eltávolítása.

A Spinraza beadásához a beteg klinikai állapotától függően sedatióra lehet szükség.

A Spinraza intrathecalis beadásakor a tájékozódás elősegítésére megfontolható ultrahang (vagy más képalkotó eljárás) alkalmazása, különösen fiatalabb, illetve scoliosisban szenvedő betegeknél. A Spinraza elkészítésekor és beadásakor aseptikus technikát kell alkalmazni, az alkalmazási utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Lumbalpunctió eljárás

Fennáll a lumbalpunctio során jelentkező mellékhatások kockázata (például fejfájás, hátfájás, hányás; lásd 4.8 pont). Nagyon fiatal, illetve scoliosisban szenvedő betegeknél ez az alkalmazási mód nehézségekbe ütközhet. A Spinraza intrathecalis alkalmazásának elősegítésére az orvos megítélésétől függően ultrahang vagy egyéb képalkotó eljárások alkalmazása mérlegelhető.

#### Thrombocytopenia és véralvadási zavarok

Más, subcutan vagy intravénásan alkalmazott antisense oligonukleotidok beadása után véralvadási zavarokat és thrombocytopeniát figyeltek meg, az akut súlyos thrombocytopeniát is beleértve. Amennyiben klinikailag indokolt, a Spinraza beadása előtt ajánlott a thrombocytaszám és a véralvadási paraméterek laboratóriumi vizsgálata.

## Renalis toxicitás

Más, subcutan vagy intravénásan alkalmazott antisense oligonukleotidok beadása után renalis toxicitást figyeltek meg. Amennyiben klinikailag indokolt, ajánlott a vizelet fehérjetartalmának meghatározása (lehetőleg reggeli első vizeletmintából). Tartósan emelkedett vizelet fehérjeszint esetén a további vizsgálatok elvégzését kell mérlegelni.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a nuszinerszen se nem indukálja, se nem gátolja a CYP450 enzimrendszer által mediált metabolizmust. *In vitro* vizsgálatok szerint a nuszinerszennel a plazmafehérje-kötődésért való versengés, illetve a transzporterekkel való versengés vagy azok gátlása következtében fellépő interakciók valószínűsége csekély.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A nuszinerszen terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Spinraza alkalmazása terhesség alatt elővigyázatosságból kerülendő.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a nuszinerszen vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Spinraza alkalmazása előtt el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

### Termékenység

Állatokon végzett toxicitási vizsgálatok során sem a hímek, sem a nőstények termékenységére gyakorolt hatást nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A humán termékenységre gyakorolt potenciális hatások tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Spinraza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A Spinraza biztonságosságának értékelése két III. fázisú, SMA-ban szenvedő csecsemők (CS3B) és gyermekek (CS4) bevonásával végzett klinikai vizsgálaton, valamint olyan nyílt elrendezésű vizsgálatokon alapult, amelyekbe tüneteket még nem mutató, de genetikai vizsgálatok alapján SMA-val diagnosztizált csecsemőket, valamint SMA-ban szenvedő csecsemőket és gyermekeket vontak be. A 260 beteg közül, akik legfeljebb 4 éven át kaptak Spinraza-t, 154 beteg kapta a kezelést legalább 1 éven át.

## A mellékhatások táblázatos felsorolása

A nemkívánatos hatások értékelése a következő gyakorisági adatokon alapul:

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )

Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

1. táblázat: A CS4 vizsgálat (későbbi kialakulású SMA) során a lumbalpunctióval összefüggésben jelentett mellékhatások, amelyek a Spinraza-val kezelt betegeknél legalább 5%-kal nagyobb gyakorisággal fordultak elő, mint az álkezelésben részesült kontroll betegeknél

MedDRA szervrendszer	MedDRA szerinti preferált kifejezés	Gyakorisági kategória a Spinraza alkalmazása mellett, n = 84
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás*	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás*	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás*	Nagyon gyakori

\*A lumbalpunctióval összefüggőnek ítélt nemkívánatos események. Ezek az események a post-lumbalpunctiós szindróma megnyilvánulási formáinak tekinthetők.

## Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A Spinraza lumbalpunctióval történő beadásával összefüggő mellékhatásokat figyeltek meg. Ezek többségét az eljárást követő 72 órán belül jelentették. Ezeknek az eseményeknek az előfordulási gyakorisága és súlyossága megfelelt a lumbalpunctio kapcsán várható eseményeknek. Súlyos lumbalpunctiós szövődményt, például súlyos fertőzést nem észleltek a Spinraza klinikai vizsgálataiban során.

A lumbalpunctióval gyakran együtt járó egyes nemkívánatos eseményeket (például fejfájás és hátfájás) a csecsemő populációban az erre a korcsoportra jellemző korlátozott kommunikáció miatt nem lehetett értékelni.

## Immunogenitás

A nusinerszenre adott immunológiai választ 148 betegnél határozták meg oly módon, hogy a vizsgálat kezdetén és azt követően vett plazmamintákban vizsgálták a gyógyszerellenes antitestek jelenlétét. A gyógyszerellenes antitestek előfordulási gyakorisága összességében alacsony volt, 7 betegnél (5%) alakultak ki a kezeléssel összefüggő gyógyszerellenes antitestek, amelyek 2 esetben átmenetiek voltak, 2 esetben maradandónak bizonyultak, 3 esetet pedig nem igazoltak. A gyógyszerellenes antitestek kialakulása nem volt nyilvánvaló hatással a klinikai válaszra, a nemkívánatos eseményekre vagy a nusinerszen farmakokinetikai profiljára.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be mellékhatásokkal járó túlادagolási esetről.

Túlادagolás esetén szupportív gyógyszeres kezelést kell biztosítani, beleértve az egészségügyi szakemberrel történő konzultációt, valamint a beteg klinikai állapotának szoros megfigyelését is.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: {csoport}, ATC kód: még nincs meghatározva

#### Hatásmechanizmus

A nuszinerszen egy *antisense* oligonukleotid (ASO), amely a *survival motor neuron 2* (SMN2) pre-messenger ribonukleinsavának (pre-mRNS) 7. intronján elhelyezkedő *splicing silencer* helyhez (ISS-N1) kötődve fokozza a 7-es exon beépülési arányát az SMN2 messenger ribonukleinsav (mRNS) transzkriptumokba. A kötődéssel az ASO leszorítja a *splicing* faktorokat, ami általában gátolja a *splicing* folyamatát. E faktorok leszorítása azt eredményezi, hogy a 7. exon az SMN2 mRNS-ben marad, így amikor SMN2 mRNS termelődik, a transzláció során teljes hosszúságú, funkcionális SMN protein keletkezhet.

Az SMA egy progresszív neuromuscularis betegség, amelyet az 5q kromoszómán, az SMN1-génben keletkező mutációk eredményeznek. A kis mennyiségben termelődő SMN-fehérje egy másik génnek, az SMN1 közelében elhelyezkedő SMN2-nek tulajdonítható. Az SMA egy klinikai spektrumot felölelő betegség, melynek súlyossága összefüggést mutat az SMN2 génkópiák alacsonyabb számával, valamint a tünetek fiatalabb életkorban történő jelentkezésével.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Tüneteket mutató betegek

##### *A betegség kialakulása csecsemőkorban*

A CS3B (ENDEAR) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős-vak, kontrollként álcázott alkalmazó vizsgálat volt, amelyet 121, 7 hónapos vagy fiatalabb, tüneteket mutató csecsemő bevonásával végeztek, akiknél SMA-t diagnosztizáltak (a tünetek 6 hónapos kor előtt jelentkeztek). A CS3B vizsgálatot a Spinraza motoros funkciókra és túlélésre gyakorolt hatásának értékelésére tervezték. A betegeket 2:1 arányban randomizálták (a jóváhagyott adagolásban alkalmazott) Spinraza-kezelésre vagy a kontrollként alkalmazott álkezelésre, melyeket 6 naptól 442 napig terjedő időtartamban alkalmaztak.

Az SMA okozta klinikai tünetek és panaszok kialakulásakor a medián életkor 6,5 hét volt a Spinraza-val kezelt betegeknél, és 8 hét a kontrollként alkalmazott álkezelésben részesülő betegeknél, és a betegek 99%-a rendelkezett az SMN2 gén 2 kópiájával, ezért náluk az I-es típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. Az első adag alkalmazásakor a betegek medián életkora 164,5 nap volt a Spinraza-val kezelt betegeknél, és 205 nap az álkezelésben részesült kontroll betegeknél. A kiindulási betegségjellemzők nagyrészt hasonlóak voltak a Spinraza-val kezelt betegeknél és az álkezelésben részesült kontroll betegeknél, kivéve, hogy a Spinraza-val kezelt betegeknél az álkezelésben részesült kontroll betegekhez képest nagyobb volt azoknak a betegeknél a százalékos aránya, akiknél paradox légzés (89% vs. 66%), pneumonia vagy légzőrendszeri tünetek (35% vs. 22%), nyelési vagy táplálási nehézség (51% vs. 29%), illetve légzéstartamotartási igény (26% vs. 15%) állt fenn.

A végső elemzés során a Spinraza-csoportban a betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékos aránya (51%) felelt meg a motoros fejlődés állomásai tekintetében reszpondernek tekinthető definíciónak, mint az álkezelésben részesült kontrollcsoportban (0%) ( $p < 0,0001$ ). Elsődleges végpontként a halálig vagy a tartós lélegeztetésig (naponta legalább 16 órán át tartó folyamatos lélegeztetés több mint 21 napon át, akut reverzibilis esemény vagy tracheostomia nélkül) eltelt időt értékelték. A Spinraza-csoport betegeinél az eseménymentes túlélésre, a teljes túlélésre, a motoros fejlődés állomásai alapján a reszponder kritériumokat teljesítő betegek százalékos arányára, valamint a Philadelphiai Gyermekkórház neuromuscularis betegségekre vonatkozó csecsemőkori vizsgálata alapján (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP INTEND) a kiindulási pontszámhoz képest legalább 4 pontos javulást elérő betegek százalékos arányára gyakorolt, statisztikailag szignifikáns hatásokat figyeltek meg az álkezelésben részesült kontroll betegekhez képest (2. táblázat).

A hatásosság értékelésének alapjául szolgáló populációban a Spinraza-csoportban 18 beteg (25%), míg az álkezelésben részesült kontrollcsoportban 12 beteg (32%) igényelt tartós lélegeztetést. Ezek közül a betegek közül a Spinraza-csoportban 6 beteg (33%), míg az álkezelésben részesült kontrollcsoportban 0 beteg (0%) felelt meg a motoros fejlődés állomásaira vonatkozó, vizsgálati tervben meghatározott reszponder kritériumoknak.

**2. táblázat: Elsődleges és másodlagos végpontok a végleges elemzéskor – CS3B vizsgálat**

Hatásossági paraméter	Spinraza-val kezelt betegek	Álkezelésben részesült kontroll betegek
<b>Túlélés</b>		
<b>Eseménymentes túlélés<sup>2</sup></b> Azoknak a betegeknek a száma, akik meghaltak vagy tartós lélegeztetésre szorultak Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	31 (39%)  0,53 (0,32-0,89) p = 0,0046	28 (68%)
<b>Teljes túlélés<sup>2</sup></b> Elhunyt betegek száma Relatív hazard (95%-os CI) p-érték	13 (16%)  0,37 (0,18–0,77) p = 0,0041	16 (39%)
<b>Motoros funkció</b>		
<b>Motoros fejlődés állomásai<sup>3</sup></b> A motoros fejlődés állomásai tekintetében az előre meghatározott válaszkritériumokat (HINE 2. rész) elérők aránya <sup>4,5</sup> Arány a 183. napon Arány a 302. napon Arány a 394. napon A motoros fejlődés állomásait értékelő összpontszámban javulást mutatók aránya A motoros fejlődés állomásait értékelő összpontszámban romlást mutatók aránya	37 (51%) <sup>1</sup> p < 0,0001  41% 45% 54% 49 (67%)  1 (1%)	0 (0%)  5% 0% 0% 5 (14%)  8 (22%)
<b>CHOP INTEND<sup>3</sup></b> 4 pontos javulást elérők aránya 4 pontos romlást mutatók aránya Bármilyen javulást mutatók aránya Bármilyen romlást mutatók aránya	52 (71%) p < 0,0001 2 (3%) 53 (73%) 5 (7%)	1 (3%) 17 (46%) 1 (3%) 18 (49%)

<sup>1</sup>A CS3B vizsgálatot leállították, miután az időközi elemzés során az elsődleges végpont statisztikai elemzése kedvező eredményt mutatott (a Spinraza-csoportban a betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékos aránya (41%) felelt

meg a motoros fejlődés állomásai tekintetében reszpondernek tekinthető definíciónak, mint az álkezelésben részesült kontrollcsoport (0%),  $p < 0,0001$ ).

<sup>2</sup>A végleges elemzés során az eseménymentes túlélést és a teljes túlélést a kezelésbe bevont (intent to treat, ITT) populáción értékelték (ITT Spinraza  $n = 80$ ; álkezelés  $n = 41$ ).

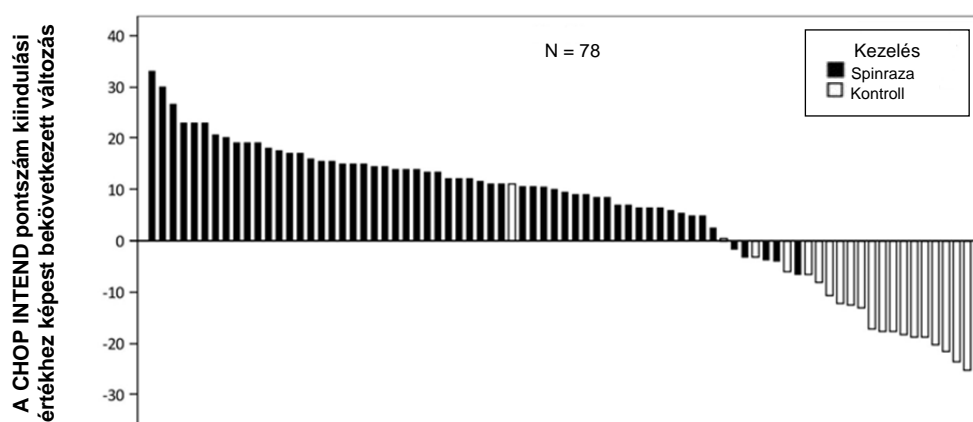
<sup>3</sup>A végleges elemzés során a CHOP INTEND és a motoros fejlődés állomásainak elemzését a hatásossági elemzés alapjául szolgáló betegpopuláción végezték (Spinraza  $n = 73$ ; álkezelés  $n = 37$ ).

<sup>4</sup>Értékelése a 183. napi, a 302. napi és a 394. napi vizsgálati vizitek alkalmával történt.

<sup>5</sup>Ennél az elsődleges elemzésnél a reszpondereket a következőképpen határozták meg: a Hammersmith-féle csecsemő neurológiai vizsgálat (Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE) 2. része alapján mérve: a rugdalózási képességben bekövetkezett  $\geq 2$  pontos növekedés [vagy maximális pontszám] VAGY a motoros fejlődés állomásaiban - mint a fejtartás, átfordulás, ülés, mászás, állás vagy járás – bekövetkezett  $\geq 2$  pontos növekedés ÉS a motoros fejlődés állomásainak több kategóriájában következett be javulás, mint romlás.

A CHOP INTEND pontszám javulásának mértékét az 1. ábra mutatja be (az egyes vizsgálati alanyoknál a kiindulási pontszámhoz képest bekövetkezett változás).

1. ábra: A CHOP INTEND pontszám a kiindulási értékhez képest a 183., a 302., illetve a 394. napi vizsgálati vizitek időpontjára bekövetkezett változása – Ender vizsgálat /CS3B (a hatásosság értékelésének alapjául szolgáló betegpopuláció)



1. megjegyzés: A 0 vonalnál elhelyezkedő legrövidebb oszlopok 0-ás értéket jelölnek.

2. megjegyzés: A hatásosság értékelésének alapjául szolgáló 110 fős betegcsoportból 29 beteg halt meg (13 beteg (18%) a Spinraza-csoportból és 16 beteg (43%) a kontrollcsoportból), 3 beteg lépett ki a vizsgálatból a halálózson kívüli egyéb ok miatt, (2 beteg (3%) a Spinraza-csoportból és 1 beteg (3%) a kontrollcsoportból), és ezért nem kerültek bevonásra ebbe az elemzésbe.

Ezeket az eredményeket egy nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat (CS3A) támasztja alá, amelyet SMA-val diagnosztizált, tüneteket mutató betegek bevonásával végeztek. A klinikai tünetek és panaszok megjelenésekor a medián életkor 56 nap volt, és a betegek vagy 2 SMN2 génekópiával ( $n = 17$ ) vagy 3 SMN2 génekópiával ( $n = 2$ ) rendelkeztek (1 betegnél nem volt ismert az SMN2 génekópiák száma). A vizsgálatban részt vevő betegeknél az I-es típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. Az első adag beadásakor a medián életkor 162 nap volt.

A tervezett időközi elemzés időpontjában a vizsgálatban részt vevő betegeknél a vizsgálatban töltött idő mediánja 670 nap volt. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik a motoros fejlődés állomásai tekintetében egy vagy több kategóriában javulást mutattak (a HINE 2. része alapján mérve: a rugdalózási képességben vagy akaratlagos fogásban bekövetkezett  $\geq 2$  pontos növekedés [vagy maximális pontszám] VAGY a motoros fejlődés állomásaiban – mint a fejtartás, átfordulás, felülés, mászás, állás vagy járás – bekövetkezett  $\geq 1$  pontos növekedés). Ekkor 20 beteg közül 13-nál (65%) teljesült az elsődleges végpont, és következett be idővel tartós javulás a motoros fejlődés állomásai tekintetében elért eredményben. Az átlagos CHOP INTEND pontszám tartós javulását figyelték meg a kiindulástól a 694. napig (átlagos változás: 16,90). Összességében 20 beteg közül 11 beteg (55%) felelt meg az adatgyűjtés lezárása előtti utolsó vizitján az elsődleges végpont kritériumának, vagyis a CHOP INTEND összpontszám legalább 4 pontos növekedésének.

#### *A betegség későbbi kialakulása*

A CS4 (CHERISH) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős-vak, kontrollként álkezelést alkalmazó vizsgálat volt, amelyet 126, tüneteket mutató, későbbi kialakulású SMA-ban (a tünetek



6 hónapos kor után jelentkeztek) szenvedő beteg bevonásával végeztek. A betegeket 2:1 arányban randomizálták a Spinraza-kezelésre (adagolás: 3 telítő adag és 6 havonta fenntartó adagok) vagy a kontrollként alkalmazott álkezelésre, melyeket 170 naptól 470 napig terjedő időtartamban alkalmaztak. A medián életkor a szűrés időpontjában 3 év, az SMA okozta klinikai tünetek és panaszok kialakulásakor pedig 11 hónap volt. A betegek többségének (88%) 3 SMN2 génkópiája volt (8%-nak volt 2 kópiája, 2%-nak 4 kópiája és 2%-nak ismeretlen számú kópiája). A vizsgálatban részt vevő betegeknél a II-es vagy III-as típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. A kiindulási betegségjellemzők általában hasonlóak voltak, kivéve azoknak a betegeknek az egyenlőtlen arányát, akik korábban bármikor képessé váltak a segítség nélküli állásra (a betegek 13%-a a Spinraza-csoportban és 29%-a az álkezelésben részesült kontrollcsoportban) vagy segítséggel történő járásra (a betegek 24%-a a Spinraza-csoportban és 33%-a az álkezelésben részesült kontrollcsoportban).

Amikor az összes betegnél megtörtént a 6. havi értékelés, és legalább 39 betegnél elvégezték a 15. havi értékelést, időközi elemzést végeztek, lásd 3. táblázat. Az időközi elemzés során értékelt elsődleges végpont a kibővített Hammersmith motoros funkció skálán (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)) elért pontszámban a kiindulási értékhez képest a 15. hónapra bekövetkezett változás volt. Az elsődleges elemzést az ITT populáción (Spinraza: n = 84; álkezelés: n = 42) végezték, és azoknál a betegeknél, akiknél nem történt meg a 15. havi vizit, a többszörös imputációs módszer alkalmazásával pótolták a vizsgálat megkezdése utáni HFMSE adatokat. A Spinraza-val kezelt betegeknél az álkezelésben részesült kontroll betegekkel összehasonlítva a HFMSE pontszám kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg. Az ITT populáció 15. havi megfigyelt értékekkel rendelkező betegeinek alcsoportjában elvégzett elemzés során konzisztens, statisztikailag szignifikáns eredményeket igazoltak. A további funkcionális mérésekből, köztük az átdolgozott felső végtag tesztmodulból (*revised upper limb module test*) származó, valamint a motoros fejlődés WHO szerinti állomásainak elérésére vonatkozó leíró jellegű eredmények a 3. táblázatban kerülnek bemutatásra.

A tünetek jelentkezése után hamarabb megkezdett kezelés korábbi és nagyobb mértékű javulást eredményezett a motoros funkcióban, mint a később kezdett kezelés, ugyanakkor az álkezelésben részesülőkhöz képest mindkét csoportban terápiás előny volt tapasztalható.

**3. táblázat: Elsődleges és másodlagos végpontok az időközi elemzéskor – CS4 vizsgálat<sup>1</sup>**

	Spinraza-val kezelt betegek	Álkezelésben részesült kontroll betegek
<b>HFMSE pontszám</b> A HFMSE összpontszámában a kiindulási értékhez képest a 15. hónapra bekövetkezett változás <sup>1,2</sup>  Azoknak a betegek az aránya, akik a kiindulási értékhez képest legalább 3 pontos javulást értek el <sup>1,3</sup>	4,0 (95% CI: 2,9; 5,1) p = 0,0000002  57,3%	-1,9 (95% CI: -3,8; 0,0)  20,5%
<b>RULM<sup>5</sup></b> A RULM összpontszámában a kiindulási értékhez képest a 15. hónapra bekövetkezett átlagos változás <sup>1,2,3</sup>	3,7	0,3
<b>A motoros fejlődés WHO szerinti állomásai</b> Azoknak a betegek az aránya, akik a 15. hónapra a motoros fejlődés bármilyen új állomását elérték <sup>3,4</sup>	17,1	10,5

<sup>1</sup>A CS4 vizsgálatot leállították, miután az elsődleges végpont tekintetében végzett statisztikai elemzés kedvező eredményt mutatott

<sup>2</sup>Legkisebb négyzetek átlaga

<sup>3</sup>Az időközi elemzés során nem történt statisztikai próba

<sup>4</sup>A WHO szerinti állomások elérését az időközi hatásossági elemzés alapjául szolgáló populáción (Spinraza n = 35; álkezelés n = 19) határozták meg; ahol hiányoztak adatok, ott pótolta adatok alapján végezték az elemzést.

<sup>5</sup>RULM (Revised upper limb module): felülvizsgált felső végtag tesztmodul

Ezeket az eredményeket két nyílt elrendezésű vizsgálat (CS2 vizsgálat és CS12 vizsgálat) támasztja alá. Az elemzésbe 28 olyan beteget vontak be, akik a CS2 vizsgálat során kapták meg első adagjukat, majd átkerültek a vizsgálat kiterjesztett szakaszába (CS12). A vizsgálatokba olyan betegeket vontak be, akik az első adag beadásának időpontjában 2-15 év közötti életkorúak voltak. A 28 beteg közül 3 beteg volt legalább 18 éves az utolsó vizsgálati vizitjének időpontjában. A 28 beteg közül 1 betegnek volt 2 SMN2 gének kópiája, 21 betegnek 3 kópiája, és 6 betegnek 4 kópiája.

A betegeket 3 éves kezelési időszak során értékelték. A II-es típusú SMA-ban szenvedő betegeknél tartós javulást figyeltek meg, a HFMSE pontszám kiindulási értékhez viszonyított, 1050 napi kezelés után bekövetkezett átlagos javulása 12,3 pont (SD 5,46; n = 6), az átlagos összpontszám pedig 35,3 (SD 12,58) volt. Plateau-t nem figyeltek meg. A III-as típusú SMA-ban szenvedő betegeknél tartós javulást figyeltek meg, a HFMSE pontszám kiindulási értékhez viszonyított, 1050 nap elteltével bekövetkezett átlagos javulása 1,6 pont (SD 3,91; n = 7), az átlagos összpontszám pedig 53,0 (SD 9,22) volt.

A 6 perces járáspróbát (6MWT – six minute walk test) csak járóképes betegeknél végezték el. Ezeknél a betegeknél 1050 nap elteltével 96,7 méteres (SD 42,36; n = 6) átlagos javulást, és átlagosan 278,2 méteres (SD 157,58) 6 perces járástávolságot figyeltek meg. Két, korábban csak segítséggel járni tudó (III-as típusú), valamint egy járni nem tudó betegnél sikerült önálló járóképességet elérni.

#### Tüneteket még nem mutató csecsemők

A CS5 (NURTURE) vizsgálat egy olyan nyílt elrendezésű vizsgálat, amelybe 6 hetes vagy fiatalabb, tüneteket még nem mutató csecsemőket vontak be, akiknél genetikai vizsgálatok alapján SMA-t diagnosztizáltak. A vizsgálatban részt vevő betegeknél az I-es vagy II-es típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. Az első adag beadásakor a medián életkor 19 nap volt.

Az időközi elemzés időpontjában a 20 beteg közül 18 teljesítette a 64. napi vizitet, így ők alkották a hatásossági elemzés alapjául szolgáló populációt (2 SMN2 gének kópiája:  $n = 13$ ; 3 SMN2 gének kópiája:  $n = 5$ ). A vizsgálatban töltött medián időtartam 317,5 nap volt. Az időközi elemzés időpontjában értékelt elsődleges végpont a halál vagy a légzőrendszert érintő beavatkozásig (a meghatározás szerint naponta legalább 6 órán át tartó folyamatos invazív vagy nem invazív lélegeztetés legalább 7, egymást követő napon VAGY tracheostomia) eltelt idő volt. A tervezett időközi elemzés időpontjában egyetlen betegnél sem következett be elhalálozás vagy a légzőrendszert érintő beavatkozás, mint elsődleges végpont.

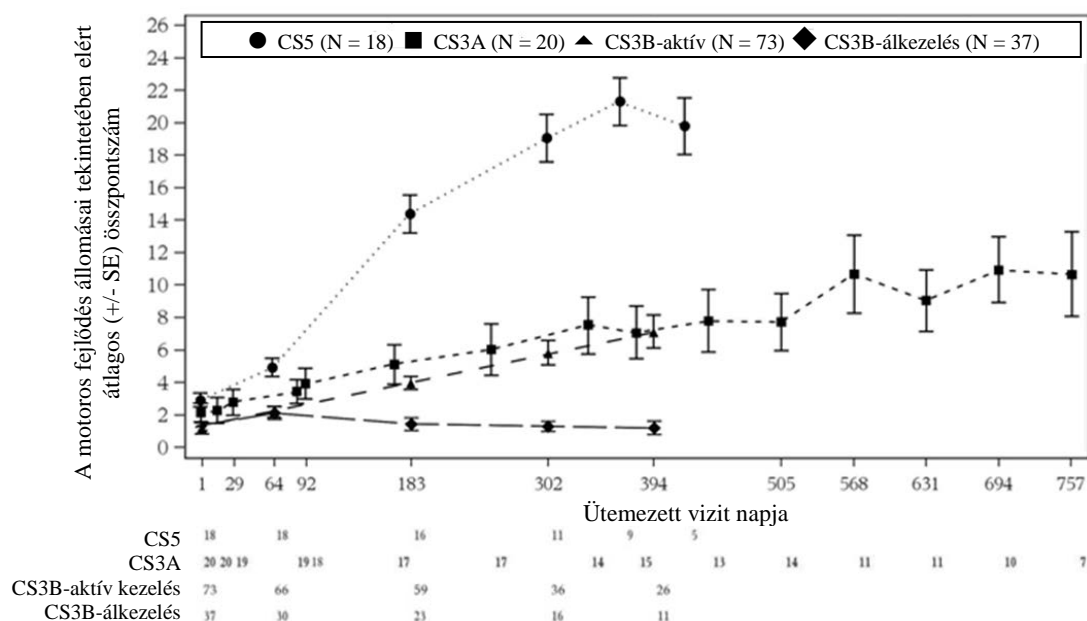
A betegek olyan fejlődési állomásokat értek el, amelyek az SMA I-es vagy II-es típusában nem várhatók, és jobban megfelelnek a normális fejlődésnek. Az időközi elemzés időpontjában a hatásosság elemzésének alapjául szolgáló populációból 16 betegnél (89%) sikerült javulást elérni a motoros fejlődés HINE alapján mért állomásaiban a kiindulási állapothoz képest. Tizenkét beteg tudott önállóan ülni, 9 beteg tudott segítséggel vagy segítség nélkül állni, és 6 beteg tudott segítséggel vagy segítség nélkül járni.

Tizenhat beteg (89%) mutatta a CHOP INTEND összpontszám legalább 4 pontos javulását, közülük 7 betegnél sikerült elérni a CHOP INTEND maximális összpontszámot, a 64 pontot. Egy vizsgálati alanyánál (6%) tapasztalták a CHOP INTEND összpontszám legalább 4 pontos csökkenését.

Azoknak a betegeknek az arányát, akiknél klinikailag nyilvánvaló SMA alakult ki, azoknál a betegeknek értékelték, akik az időközi elemzés időpontjában értékék a 365. napi vizitet ( $n = 9$ ). A klinikailag nyilvánvaló SMA vizsgálati tervben meghatározott kritériumai közé a következők tartoztak: az életkorra korrigált testtömeg a WHO szerinti ötödik percentilis alatt van, 2 vagy több percentilis értékkel való csökkenés a fő testtömeg növekedési percentilis görbéken, percutan gyomorszonda behelyezése és/vagy az életkornak megfelelő fejlődési állomások (önálló ülés, állás segítséggel és mászás) elérésére való képtelenség. Öt betegnél (56%) gyarapodott a testtömeg, és sikerült a normális fejlődésnek megfelelő WHO szerinti állomásokat elérni. Bár 4 betegnél (44%) (mindegyikük 2 SMN2 gének kópiával rendelkező) teljesültek a vizsgálati tervben meghatározott kritériumok, ezeknél a betegeknek testtömeg-gyarapodás következett be, és értékék a WHO szerinti fejlődési állomásokat, köztük az önálló ülést, ami nem jellemző az I-es típusú SMA-ra.

A tünetekkel járó, csecsemőkori kialakulású SMA-ban és a tüneteket még nem mutató SMA-ban szenvedő betegeknek a motoros fejlődési állomások elérésének összehasonlítását a 2. ábra mutatja be.

2. ábra: A motoros fejlődés HINE alapján mért állomásaiban a vizsgálati napok függvényében bekövetkezett változás a CS3B- (aktív- és álkezelésben részesülők), CS3A- és CS5-vizsgálatban



Az ábrán szereplő populáció: Nurture (CS5) – az időszaki hatásossági elemzés alapjául szolgáló populáció, CS3A – az összes vizsgálati alany, aki vizsgálati készítményt kapott, CS3B – a hatásossági elemzés alapjául szolgáló populáció. Az egyes vizsgálatoknál nem kerültek ábrázolásra azok a vizitek, amelyeken  $n < 5$  vizsgálati alany vett részt.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A nuszinerszen egyszeri és ismételt adagolásának farmakokinetikáját SMA-val diagnosztizált gyermekgyógyászati betegeknél határozták meg.

### Felszívódás

A nuszinerszen cerebrospinalis folyadékba történő intrathecalis befecskendezése elősegíti a nuszinerszen teljes mennyiségének a cerebrospinalis folyadékból a célzott központi idegrendszeri szövetekbe történő eloszlását. A nuszinerszen átlagos mélyponti koncentrációja a cerebrospinalis folyadékban az ismételt telítő és fenntartó dózisok beadása után körülbelül 1,4-3-szorosára akkumulálódott, és körülbelül 24 hónapon belül érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot. Intrathecalis beadás után a nuszinerszen mélyponti plazmakoncentrációja viszonylag alacsony volt a cerebrospinalis folyadék mélyponti koncentrációjához képest. A medián plazma  $T_{max}$ -értékek 1,7-6,0 óra között mozogtak. A plazmában az átlagos  $C_{max}$  és AUC-értékek az értékelt dózistartományban körülbelül dózisarányosan emelkedtek. Ismételt adagok alkalmazása után a plazmaexpozíció mutatói ( $C_{max}$  és AUC) nem jeleznek akkumulációt.

### Eloszlás

A betegek boncolási adatai ( $n = 3$ ) azt mutatják, hogy a nuszinerszen nagymértékben eloszlik a központi idegrendszerben, és terápiás koncentrációt ér el a célzott gerincvelői szövetekben. A nuszinerszen jelenlétét neuronokban és más típusú sejtekben is kimutatták a gerincvelőben és az agyban, valamint a perifériás szövetekben, például az izomszövetben, a májban és a vesében.

### Biotranszformáció

A nuszinerszen lassan, túlnyomórészt exonukleázok (3' és 5') által mediált hidrolízis útján metabolizálódik, és a CYP450-enzimeknek nem szubsztátja, inhibitora vagy induktora.

## Elimináció

A cerebrospinalis folyadékban az átlagos terminális eliminációs felezési idő becsült értéke 135 és 177 nap között van. Az elimináció elsődleges útja várhatóan a nuszinerszen és metabolitjainak vizelettel történő kiválasztása.

## Kölcsönhatások

*In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a nuszinerszen se nem induktora, se nem inhibitora a CYP450 enzimrendszer által mediált oxidatív matabolizmusnak, ezért várhatóan nem lép kölcsönhatásba olyan egyéb gyógyszerekkel, amelyek ezen az anyagszereúton metabolizálódnak. A nuszinerszen se nem szubsztrátja, se nem inhibitora a humán BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 vagy BSEP transzportereknek.

## Speciális betegcsoportok jellemzői

### *Vese- és májkárosodás*

A nuszinerszen farmakokinetikáját vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A klinikailag jelentős máj- vagy veseelégtelenséget mutató betegek ritka előfordulása miatt a máj- vagy veseelégtelenség, mint kovariáns hatását nem lehetett részletesen értékelni a populációs farmakokinetikai modellben. A populációs farmakokinetikai elemzések a máj- és veseműködés klinikai kémiai markerei és a vizsgálati alanyok közötti variabilitás között nyilvánvaló összefüggést nem mutattak.

### *Rassz*

A vizsgált betegek többsége fehér bőrű volt. A populációs farmakokinetikai elemzés arra utal, hogy a rassz valószínűleg nem befolyásolja a nuszinerszen farmakokinetikáját.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Karcinogenitás

A nuszinerszen karcinogén potenciáljának értékelésére hosszan tartó állatkísérleteket nem végeztek.

### Mutagenitás

A nuszinerszen nem mutatott genotoxikus hatást.

### Reprodukcióra kifejtett toxicitás

Reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat végeztek a nuszinerszen subcutan beadásával egereknél és nyulaknál. A hímek vagy nőstények termékenysége, az embriofoetalis fejlődésre, illetve a pre- illetve postnatalis fejlődésre gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

### Toxikológia

Fiatal cynomolgus majmokban az intrathecalis alkalmazás (14 hetes és 53 hetes) ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálataiban a nuszinerszen jól tolerálhatónak bizonyult, leszámítva a gerincvelő alsó szakaszán a reflexek akut, átmeneti kiesését, ami mindegyik vizsgálatban a legmagasabb dózisszint mellett következett be (adagonként 3 vagy 4 mg, ami betegeknél 30 vagy 40 mg-nak felel meg intrathecalis dózisonként). Ezeket a hatásokat több órával az adag beadása után figyelték meg, és általában 48 órán belül rendeződtek.

Az cynomolgus majmokban végzett, 53 hetes intrathecalis adagolású vizsgálat során az ajánlott éves klinikai fenntartó adag 14-szereséig terjedő dózisszintek mellett toxikus hatásokat nem tapasztaltak.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát  
Dinátrium-foszfát  
Nátrium-klorid  
Kálium-klorid  
Kalcium-klorid-dihidrát  
Magnézium-klorid-hexahidrát  
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)  
Sósav (a pH beállításához)  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ha hűtésre nincs lehetőség, a Spinraza legfeljebb 30°C-on, az eredeti dobozában, fénytől védve, legfeljebb 14 napon át tárolható.

Beadás előtt a Spinraza bontatlan injekciós üvegei kivehetők a hűtőszekrényből, és szükség esetén visszatehetők. Ha az eredeti dobozából kivették, akkor a hűtés nélkül, de legfeljebb 25°C-on töltött teljes időtartam nem haladhatja meg a 30 órát.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

5 ml oldat I-es típusú üvegből készült, brómbutil gumidugóval, alumínium zárófedéllel és műanyag kupakkal ellátott injekciós üvegben.

Dobozonként 1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Kizárólag egyszeri alkalmazásra!

#### A gyógyszer beadás előtti elkészítésére vonatkozó utasítások

1. Beadás előtt a Spinraza injekciós üveget meg kell nézni, hogy tartalmaz-e szemcséket. Ha szemcsék figyelhetők meg és/vagy az injekciós üvegben található folyadék nem tiszta és színtelen, az injekciós üveg tartalmát tilos felhasználni.
2. Az intrathecalis alkalmazásra szánt Spinraza oldat elkészítésekor aszeptikus technikát kell alkalmazni.
3. Beadás előtt az injekciós üveget ki kell venni a hűtőszekrényből, és hagyni kell szobahőmérsékletűre (25°C) melegedni, külső hőforrások alkalmazása nélkül.
4. Ha az injekciós üveg bontatlan marad, és az oldatot nem használják fel, vissza kell tenni a hűtőszekrénybe (lásd 6.4 pont).

5. Közvetlenül az alkalmazás előtt le kell venni a műanyag kupakot, és a fecskendő tűjét a zárófedél közepén át az injekciós üvegbe kell szúrni a megfelelő térfogat kiszívásához. A Spinraza-t tilos hígítani! Külső szűrők használata nem szükséges.
6. Az oldatot ki kell dobni, ha a fecskendőbe történt felszívása után 6 órán belül nem használják fel.
7. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Egyesült Királyság

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1188/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ  
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**



## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): A forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatot (SHINE, CS11) a nuszinerszen hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának értékelésére spinalis izomatropiában szenvedő, tüneteket mutató betegeknél, és be kell nyújtania ennek eredményeit.	Vizsgálati eredmények benyújtása: 2023. augusztus
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): A forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy II. fázisú, nyílt elrendezésű vizsgálatot (NURTURE, (SM201)) a nuszinerszen hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának értékelésére spinalis izomatropiában szenvedő, tüneteket még nem mutató betegeknél, és be kell nyújtania ennek eredményeit.	Vizsgálati eredmények benyújtása: 2023. április

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Spinraza 12 mg oldatos injekció  
nuszinerszen

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

12 mg nuszinerszennek megfelelő nuszinerszen-nátriumot tartalmaz (2,4 mg/ml) 5 ml-es injekciós üvegenként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát, nátrium-klorid, kálium-klorid, kalcium-klorid-dihidrát, magnézium-klorid-hexahidrát, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció  
1 db injekciós üveg

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intrathecalis alkalmazásra  
Kizárólag egyszeri használatra!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1188/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Spinraza 12 mg oldatos injekció  
nuszinerszen  
Intrathecalis alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

5 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Spinraza 12 mg oldatos injekció

nuszinerszen

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapná ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Spinraza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt Önnek vagy gyermekének beadják a Spinraza-t
3. Hogyan adják be a Spinraza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Spinraza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Spinraza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Spinraza a nuszinerszen hatóanyagot tartalmazza, amely az *antiszensz oligonukleotidok* nevű gyógyszercsoportba tartozik. A Spinraza a gerinc eredetű izomsorvadás (*spinális muszkuláris atrófia*, SMA) nevű genetikai betegség kezelésére szolgál.

A **gerinc eredetű izomsorvadást** egy bizonyos fehérje, az úgynevezett *túlélő motoneuron* (SMN) szervezetből való hiánya okozza. Ez a gerincvelői idegsejtek pusztulását eredményezi, ami a váll, a csípő, a comb és a hát felső része izmainak gyengeségéhez vezet. A légzéshez és nyeléshez használt izmok gyengeségét is előidézheti.

A Spinraza úgy fejti ki hatását, hogy elősegíti az SMA-ban szenvedő betegekben hiányzó SMN fehérje nagyobb mennyiségben történő termelődését, ezáltal csökkenti az idegsejtek pusztulását, és így fokozhatja az izomerőt.

#### 2. Tudnivalók, mielőtt Önnek vagy gyermekének beadják a Spinraza-t

##### Tilos beadni a Spinraza-t:

- ha Ön vagy gyermeke **allergiás a nuszinerszenre** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Önnek vagy gyermekének beadnák a Spinraza-t.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Spinraza gerinccsapolással történő beadása után fennáll a mellékhatások kialakulásának kockázata (lásd 3 pont), amelyek a következők lehetnek: fejfájás, hányás és hátfájás. Továbbá, a gyógyszer ilyen módszerrel történő beadása nehézségekbe ütközhet nagyon fiatal, illetve gerincferdülésben (a gerincoszlop csavarodása, görbülete) szenvedő betegeknél.

A Spinraza-val azonos gyógyszercsoportba tartozó egyéb gyógyszerekről kimutatták, hogy befolyásolják a véralvadást elősegítő vérlemezkéket. Mielőtt Önnek vagy gyermekének beadnák a Spinraza-t, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy vérvizsgálatot végeztet annak ellenőrzésére, hogy az Ön vagy gyermeke vére megfelelően alvad-e. Erre nem feltétlenül lesz szükség minden alkalommal, amikor Önnek vagy gyermekének Spinraza-t adnak.

A Spinraza-val azonos gyógyszercsoportba tartozó egyéb gyógyszerekről kimutatták, hogy befolyásolják a veséket. Mielőtt beadnák Önnek a Spinraza-t, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy vizeletvizsgálatot végeztet annak ellenőrzése, hogy az Ön veséi normálisan működnek-e. Erre nem feltétlenül lesz szükség minden alkalommal, amikor Spinraza-t adnak Önnek vagy gyermekének.

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Önnek vagy gyermekének beadják a Spinraza-t.

### **Egyéb gyógyszerek és a Spinraza**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, az Ön (vagy gyermeke) által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert. A Spinraza alkalmazása terhesség és szoptatás alatt kerülendő.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Spinraza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Spinraza kis mennyiségű nátriumot tartalmaz**

A Spinraza kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes, ezért nátriumszegény étrendet tartó egyéneknél is alkalmazható.

## **3. Hogyan adják be a Spinraza-t?**

A Spinraza szokásos adagja 12 mg.

A Spinraza beadásának időpontjai:

- A kezelés első napján, ami a 0. nap
- Majd körülbelül a 14. napon, a 28. napon és a 63. napon
- Ezt követően 4 havonta.

A Spinraza-t injekcióban adják be a hát alsó részébe. Ezt az injekciót – amelyet gerinccsapolásnak (lumbálpunkció) is neveznek – úgy adják be, hogy behelyeznek egy tűt a gerincvelő körüli térbe. Ezt a gerinccsapolásban gyakorlott orvos fogja végezni. Olyan gyógyszert is adhatnak Önnek vagy gyermekének, amelytől ellazul vagy elalszik az eljárás alatt.

### **Mennyi ideig kell a Spinraza-t alkalmazni?**

Kezelőorvosa el fogja mondani, hogy Önnek vagy gyermekének mennyi ideig kell kapnia a Spinraza-t. Ne hagyja abba a Spinraza-kezelést, amíg kezelőorvosa azt nem mondja.

### **Ha Ön vagy gyermeke kihagy egy injekciót**

Ha Ön vagy gyermeke kihagy egy Spinraza adagot, beszéljen kezelőorvosával, hogy a Spinraza-t a lehető leghamarabb be tudják adni Önnek vagy gyermekének.

Ha bármilyen kérdése van a Spinraza beadásának módjával kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **A gerinccsapolás mellékhatásai**

A Spinraza beadásakor vagy röviddel azt követően előfordulhatnak a gerinccsapolás következtében kialakuló mellékhatások. E mellékhatások többségét az eljárást követő 72 órán belül jelentették.

#### Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből legalább 1 beteget érinthetnek)

- hátfájás
- fejfájás

#### Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- hányás

### **Mellékhatások bejelentése**

**Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.** Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Spinraza-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ha hűtésre nincs lehetőség, a Spinraza legfeljebb 30°C-on, az eredeti dobozában, fénytől védve, legfeljebb 14 napon át tárolható.

A Spinraza bontatlan injekciós üvegei szükség esetén kivehetők a hűtőszekrényből, és oda visszatehetők. Ha az eredeti dobozából kivették, akkor a hűtés nélkül, de legfeljebb 25°C-on töltött teljes időtartam nem haladhatja meg a 30 órát.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Spinraza?**

- A készítmény hatóanyaga a nuszinerszen.
- 12 mg nuszinerszennek megfelelő nuszinerszen-nátriumot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként.
- Az oldat 2,4 mg nuszinerszent tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők a nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát, nátrium-klorid, kálium-klorid, kalcium-klorid-dihidrát, magnézium-klorid-hexahidrát, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

### **Milyen a Spinraza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Spinraza tiszta, színtelen oldatos injekció.

Minden doboz Spinraza egy darab injekciós üveget tartalmaz.

Minden injekciós üveg egyszeri alkalmazásra szolgál.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Egyesült Királyság

### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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

**Portugal**

Biogen Portugal  
Tel.: +351 21 318 8450

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22 769946

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

<----->

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

1. Beadás előtt a Spinraza injekciós üveget meg kell nézni, hogy tartalmaz-e szemcséket. Ha szemcsék figyelhetők meg és/vagy az injekciós üvegben található folyadék nem tiszta és színtelen, az injekciós üveg tartalmát tilos felhasználni.

2. Az intrathecalis alkalmazásra szánt Spinraza oldat elkészítésekor aszeptikus technikát kell alkalmazni.
3. Beadás előtt az injekciós üveget ki kell venni a hűtőszekrényből, és hagyni kell szobahőmérsékletűre (25°C) melegedni, külső hőforrások alkalmazása nélkül.
4. Ha az injekciós üveg bontatlan marad, és az oldatot nem használják fel, vissza kell tenni a hűtőszekrénybe.
5. Közvetlenül az alkalmazás előtt le kell venni a műanyag kupakot, és a fecskendő tűjét a zárófedél közepén át az injekciós üvegbe kell szúrni a megfelelő térfogat kiszívásához. A Spinraza-t tilos hígítani! Külső szűrők használata nem szükséges.
6. A Spinraza-t intrathecalis bolus injekcióban, 1-3 perc alatt kell beadni spinalis anaesthesiás tűvel.
7. Az injekciót tilos olyan bőrterületen beadni, ahol fertőzés vagy gyulladás jelei észlelhetők.
8. A Spinraza beadása előtt javasolt a befecskendezendő Spinraza térfogatának megfelelő térfogatú cerebrospinalis folyadék eltávolítása.
9. Az oldatot ki kell dobni, ha a fecskendőbe történt felszívása után 6 órán belül nem használják fel.
10. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.