

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spinraza 12 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 5 ml zawiera sól sodową nusinersenu w ilości odpowiadającej 12 mg nusinersenu. Każdy mililitr zawiera 2,4 mg nusinersenu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty i bezbarwny roztwór o pH wynoszącym około 7,2.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Spinraza jest wskazany do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Spinraza może zlecać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w zakresie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (SMA, ang. spinal muscular atrophy).

Decyzję o podjęciu leczenia należy oprzeć na indywidualnej ocenie przez eksperta spodziewanych korzyści z terapii u określonego pacjenta w stosunku do ryzyka zastosowania produktu Spinraza. Pacjenci urodzeni już z ciężką hipotonią oraz niewydolnością oddechową, u których nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza, mogą nie doświadczyć znaczącej poprawy klinicznej ze względu na poważny niedobór białka SMN (ang. survival motor neuron).

Dawkowanie

Zalecana dawka to 12 mg (5 ml) na podanie.

Leczenie produktem leczniczym Spinraza należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu, podając 4 dawki wysycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawkę podtrzymującą należy podawać następnie raz na 4 miesiące.

Czas trwania leczenia

Brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności tego produktu leczniczego. Należy regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia i rozważyć ją indywidualnie, stosownie do stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.

Opóźnienie lub pominięcie podania dawki

W razie opóźnienia lub pominięcia dawki wysycającej produkt leczniczy Spinraza należy podać możliwie jak najszybciej, zachowując odstęp co najmniej 14 dni pomiędzy dawkami, oraz kontynuować dawkowanie z zaleconą częstością. W razie opóźnienia lub pominięcia dawki podtrzymującej, produkt leczniczy Spinraza należy podać możliwie jak najszybciej oraz kontynuować dawkowanie co 4 miesiące.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nie zostały ustalone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należących do tej grupy należy uważnie obserwować.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Spinraza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Spinraza nie jest metabolizowany przez system enzymów cytochromu P450 w wątrobie, dlatego jest mało prawdopodobne, aby konieczne było dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Spinraza przeznaczony jest do podawania dooponowego przez nakłucie lędźwiowe.

Lek powinien podawać fachowy personel medyczny mający doświadczenie w wykonywaniu nakłucia lędźwiowego.

Produkt leczniczy Spinraza podaje się w ciągu 1 do 3 minut jako powolne wstrzyknięcie (bolus) dooponowe za pomocą igły do znieczulenia podpajęczynówkowego. Nie wolno wkłuwać się przez skórę w miejscu gdzie na skórze występują objawy zakażenia lub stanu zapalnego. Zaleca się, aby przed podaniem produktu leczniczego Spinraza usunąć objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) odpowiadającą objętości produktu leczniczego Spinraza, która ma być wstrzyknięta.

Podanie produktu leczniczego Spinraza, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, może wymagać sedacji.

Można rozważyć wykorzystanie ultrasonografii (lub innych technik obrazowania) podczas przeprowadzania dooponowego podania produktu leczniczego Spinraza, szczególnie u młodszych pacjentów oraz u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą. Przy przygotowaniu i podawaniu produktu leczniczego Spinraza należy stosować technikę aseptyczną; patrz instrukcja stosowania w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zabieg nakłucia lędźwiowego

Z zabiegiem nakłucia lędźwiowego może wiązać się wystąpienie działań niepożądanych (np. bólu głowy, bólu pleców, wymiotów; patrz punkt 4.8). Podanie leku tą drogą może być utrudnione u bardzo młodych pacjentów i u pacjentów ze stwierdzoną skoliozą. Lekarz może rozważyć wykorzystanie badania ultrasonograficznego lub innych technik obrazowania podczas dooponowego podawania produktu leczniczego Spinraza.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Po podaniu innych oligonukleotydów antysensownych drogą podskórną lub dożylną obserwowano zaburzenia krzepnięcia krwi i małopłytkowość, w tym – przypadki ciężkiej postaci ostrej małopłytkowości. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się przeprowadzenie badań laboratoryjnych płytek krwi oraz wskaźników krzepnięcia przed podaniem produktu leczniczego Spinraza.

Nefrotoksyczność

Po podaniu innych oligonukleotydów antysensownych zarówno drogą podskórną lub dożylną obserwowano nefrotoksyczność. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, zaleca się oznaczenie białka w moczu (najlepiej w pierwszej porannej próbce moczu). Przy uporczywie utrzymującym się dużym stężeniu białka w moczu należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Badania *in vitro* wykazały, że nusinersen nie indukuje metabolizmu przebiegającego z udziałem CYP450 ani nie jest jego inhibitorem. Badania *in vitro* wskazują, że prawdopodobieństwo występowania interakcji z nusinersenem związanych z kompetycyjnym wiązaniem z białkami osocza albo kompetycją z transporterami lub ich hamowaniem jest małe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania nusinersenu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Spinraza w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nusinersen/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Spinraza, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach toksyczności u zwierząt nie stwierdzono wpływu na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Spinraza nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa produktu leczniczego Spinraza oparto na dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem niemowląt (CS3B) i dzieci (CS4) chorujących na SMA oraz na badaniach prowadzonych metodą próby otwartej z udziałem niemowląt, u których rozpoznano SMA na podstawie badań genetycznych, ale u których nie wystąpiły jeszcze objawy, oraz niemowląt i dzieci chorujących na SMA. Spośród 260 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Spinraza przez maksymalnie 4 lata, 154 pacjentów otrzymywało leczenie przez okres co najmniej 1 roku.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Ocenę częstości działań niepożądanych oparto na następujących założeniach:

Bardzo częste ($\geq 1/10$)

Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Tabela 1: Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym na poziomie CS4 (u pacjentów, u których obawy SMA wystąpiły później) występujące z częstością przynajmniej o 5% większą u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spinraza w porównaniu do terapii pozorowanej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Kategoria częstości dla produktu medycznego Spinraza, n=84
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Bardzo częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty*	Częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców*	Bardzo częste

*Działania niepożądane uznane za związane z nakłuciem lędźwiowym. Wymienione zdarzenia można uznać za objawy zespołu popunkcyjnego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaobserwowano działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego Spinraza przez nakłucie lędźwiowe. Większość z nich odnotowano w ciągu 72 godzin po zabiegu. Częstość występowania oraz stopień ciężkości tych zdarzeń były podobne do spodziewanych po nakłuciu lędźwiowym. Podczas badań klinicznych produktu leczniczego Spinraza nie zaobserwowano poważnych powikłań nakłucia lędźwiowego, takich jak poważne zakażenia.

Częstości występowania niektórych częstych działań niepożądanych związanych z nakłuciem lędźwiowym (np. ból głowy lub pleców) nie można ocenić w populacji niemowląt, u których stosowany jest produkt leczniczy Spinraza, ze względu na ograniczone możliwości komunikacyjne w tej grupie wiekowej.

Immunogenność

Przeprowadzono ocenę immunogenności nusinersenu u 148 pacjentów, u których określono obecność przeciwciał swoistych względem leku (ADA, ang. anti-drug antibodies) w osoczu przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia. Ogólnie częstość pojawiania się ADA była mała. U siedmiu (5%) pacjentów w czasie leczenia pojawiły się ADA, z czego u 2 osób pojawienie się przeciwciał miało charakter przejściowy, natomiast u 2 pacjentów obecność przeciwciał miała charakter trwały, a u 3 pacjentów nie została potwierdzona. Nie pojawił się widoczny wpływ ADA na odpowiedź kliniczną, zdarzenia niepożądane lub profil farmakokinetyczny nusinersenu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania związanych z wystąpieniem działań niepożądanych.

W razie przedawkowania należy zapewnić leczenie podtrzymujące, konsultację ze specjalistą - pracownikiem służby zdrowia oraz uważną obserwację stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: {grupa}, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Mechanizm działania

Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO, ang. antisense oligonucleotide), który zwiększa proporcje włączania eksonu 7 do transkryptów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko SMN2 (ang. survival motor neuron 2) poprzez wiązanie do miejsca intronowego wyciszacza splicingu (ISS-N1), znajdującego się w intronie 7 prekursora mRNA (pre-mRNA). Przez to wiązanie ASO wypiera czynniki splicingowe, co prowadzi do supresji splicingu. Usunięcie tych czynników prowadzi do utrzymania eksonu 7 w mRNA dla SMN2, w związku z czym utworzone mRNA SMN2 może ulegać translacji do funkcjonalnego białka SMN o pełnej długości.

SMA to postępująca choroba układu nerwowo-mięśniowego wywołana mutacją w chromosomie 5q w genie SMN1. Drugi gen SMN2, zlokalizowany w sąsiedztwie genu SMN1, odpowiada za produkcję niewielkiej ilości białka SMN. SMA to choroba o szerokim spektrum objawów klinicznych, której ciężkość jest związana z mniejszą liczbą kopii genu kodującego SMN2 i młodszym wiekiem w momencie wystąpienia objawów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z chorobą objawową

Początek choroby w wieku niemowlęcym

Badanie CS3B (ENDEAR) było badaniem fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i zastosowaniem pozorowanej procedury w grupie kontrolnej, przeprowadzonym z udziałem 121 niemowląt z chorobą objawową w wieku ≤ 7 miesięcy, u których rozpoznano SMA (wystąpienie objawów po raz pierwszy w wieku poniżej 6 miesięcy). Badanie CS3B zaplanowano w celu oceny wpływu produktu leczniczego Spinraza na czynności ruchowe i przeżywalność. Pacjenci zostali poddani randomizacji w proporcji 2:1 do grupy otrzymującej produkt Spinraza (zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem) lub terapię pozorowaną, przy czym czas trwania leczenia wynosił od 6 do 442 dni.

Mediana wieku, w którym wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy kliniczne SMA, wynosiła 6,5 tygodnia w grupie otrzymującej produkt Spinraza oraz 8 tygodni w grupie kontrolnej z terapią pozorowaną. 99% pacjentów miało 2 kopie genu kodującego SMN2, a tym samym istniało największe prawdopodobieństwo wystąpienia u nich SMA Typu I. Mediana wieku, w którym pacjent otrzymał pierwszą dawkę produktu, wyniosła 164,5 dnia dla pacjentów poddawanych leczeniu oraz 205 dni dla pacjentów z grupy kontrolnej otrzymujących terapię pozorowaną. Wyjściowa charakterystyka choroby była przeważnie podobna w grupie pacjentów leczonych produktem Spinraza oraz w grupie pacjentów otrzymujących leczenie pozorowane, z wyjątkiem tego, że u pacjentów leczonych produktem Spinraza wyjściowy odsetek oddechów paradoksalnych (89% *versus* 66%), zapalenia płuc lub objawów ze strony układu oddechowego (35% *versus* 22%), trudności z przełykaniem lub karmieniem (51% *versus* 29%) oraz konieczności stosowania wspomaganie oddychania (26% *versus* 15%) był większy niż w grupie otrzymującej leczenie pozorowane.

Podczas analizy końcowej u statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej produkt Spinraza (51%), niż w grupie poddawanej leczeniu pozorowanemu (0%) ($p < 0,0001$), spełnione zostały kryteria definicji odpowiedzi w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego. Za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano czas do zgonu lub stałej wentylacji (≥ 16 godzin wspomaganie oddechu na dobę nieprzerwanie przez > 21 dni bez ostrego, odwracalnego zdarzenia lub tracheotomii). W grupie pacjentów otrzymującej produkt Spinraza w porównaniu z grupą poddawaną leczeniu pozorowanemu zaobserwowano znamieny statystycznie wpływ na przeżycie bez zdarzeń, całkowity czas przeżycia, odsetek pacjentów, u których spełnione zostały kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym oraz odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa o co najmniej 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej wyniku CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) (Tabela 2).

W badaniu dotyczącym skuteczności, stała wentylacja była konieczna u 18 pacjentów (25%) z grupy otrzymującej produkt Spinraza oraz 12 pacjentów (32%) z grupy otrzymującej leczenie pozorowane. Spośród tych pacjentów 6 (33%) z grupy otrzymującej produkt Spinraza oraz 0 (0%) z grupy poddawanej leczeniu pozorowanemu spełniło określone w protokole kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym.

Tabela 2: Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe podczas analizy końcowej – Badanie CS3B

Parametr oceny skuteczności	Pacjenci leczeni produktem Spinraza	Pacjenci otrzymujący leczenie pozorowane
Przeżycie		
Przeżycie bez zdarzeń²		
Liczba pacjentów, którzy zmarli lub byli poddawani stałej wentylacji	31 (39%)	28 (68%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,53 (0,32 – 0,89)	
wartość p	p = 0,0046	
Całkowita przeżywalność²		
Liczba pacjentów, którzy zmarli	13 (16%)	16 (39%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,37 (0,18 – 0,77)	
wartość p	p=0,0041	

Parametr oceny skuteczności	Pacjenci leczeni produktem Spinraza	Pacjenci otrzymujący leczenie pozorowane
Czynność ruchowa		
Kamienie milowe w rozwoju ruchowym³ Odsetek pacjentów, którzy spełnili zdefiniowane wcześniej kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym (HINE rozdział 2) ^{4,5} Odsetek w dniu 183. Odsetek w dniu 302. Odsetek w dniu 394. Odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę w zakresie ogólnej punktacji dla kamieni milowych w rozwoju ruchowym Odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie w zakresie ogólnej punktacji dla kamieni milowych rozwoju ruchowego	37 (51%) ¹ p<0,0001 41% 45% 54% 49 (67%) 1 (1%)	0 (0%) 5% 0% 0% 5 (14%) 8 (22%)
Kryteria CHOP INTEND³ Odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę o 4 punkty Odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie o 4 punkty Odsetek pacjentów, u których uzyskano jakąkolwiek poprawę Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek pogorszenie	52 (71%) p<0,0001 2 (3%) 53 (73%) 5 (7%)	1 (3%) 17 (46%) 1 (3%) 18 (49%)

¹Badanie CS3B przerwano po uzyskaniu pozytywnych wyników analizy statystycznej w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego przy analizie okresowej (statystycznie znacząco wyższy odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria odpowiedzi w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym w grupie otrzymującej produkt Spinraza (41%) w porównaniu do grupy kontrolnej poddawanej leczeniu pozorowanemu (0%), p<0,0001).

²Podczas analizy końcowej przeżycie wolne od zdarzeń i całkowitą przeżywalność oceniano w grupie pacjentów ITT (ang. Intent to Treat; grupa otrzymująca produkt Spinraza n=80, grupa otrzymująca leczenie pozorowane n=41).

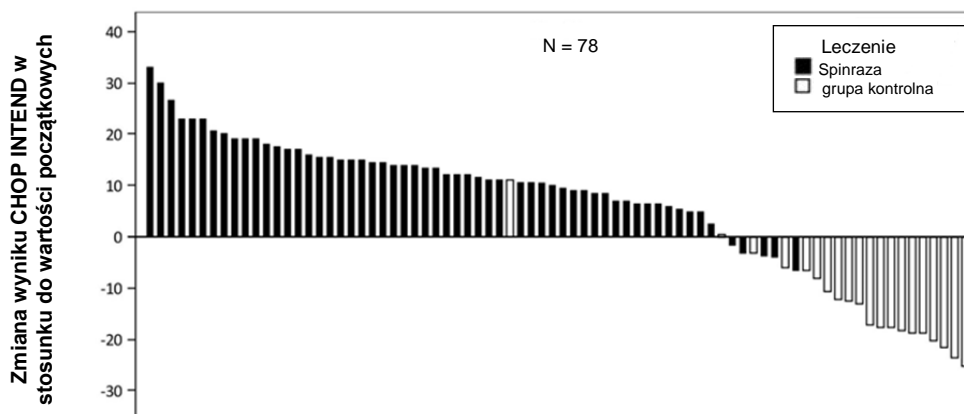
³Analiza końcowa, analiza kryteriów CHOP INTEND oraz analiza kamieni milowych w rozwoju ruchowym zostały przeprowadzone w badaniu skuteczności (grupa otrzymująca produkt Spinraza n=73; grupa poddawana leczeniu pozorowanemu n=37).

⁴Oceniane podczas późniejszych wizyt w ramach badania w dniu 183., dniu 302. oraz dniu 394.

⁵Zgodnie z punktacją HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination), część 2: wzrost o ≥2 punkty [lub punktacja maksymalna] w odniesieniu do zdolności kopania LUB wzrost o ≥1 punkt w odniesieniu do kamieni milowych trzymania głowy, przekręcania się, siadania, raczkowania, stania lub chodzenia ORAZ poprawa w większej liczbie kategorii kamieni milowych w rozwoju ruchowym niż pogorszenie, zdefiniowano jako odpowiedź dla tej analizy pierwotnej.

Zakres poprawy w zakresie wyniku CHOP INTEND przedstawiono na Rycinie 1 (zmiana w stosunku do punktacji wyjściowej dla każdego uczestnika).

Rycina 1: Zmiana wyniku CHOP INTEND w porównaniu do wartości wyjściowych stwierdzona w dniu 183., dniu 302. oraz dniu 394. podczas kolejnych wizyt w ramach badania – Badanie Endear /CS3B (ocena skuteczności)



Uwaga 1: Najkrótsze paski na linii 0 wskazują wartość 0.

Uwaga 2: Spośród 110 pacjentów uczestniczących w ocenie skuteczności 29 zmarło (13 (18%) w grupie otrzymującej produkt Spinraza oraz 16 (43%) w grupie kontrolnej), a 3 wycofało się z powodu innego niż zgon (2 (3%) w grupie otrzymującej produkt Spinraza oraz 1 (3%) w grupie kontrolnej) i z tego powodu nie włączono ich do tej analizy skuteczności.

Uzyskane wyniki potwierdzono w otwartym badaniu fazy II z udziałem pacjentów, u których rozpoznano SMA i u których występowały objawy (CS3A). Mediana wieku, w którym wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy kliniczne, wynosiła 56 dni, a pacjenci mieli albo 2 kopie (n=17), albo 3 kopie (n=2) genu SMN2 (nieznana liczba kopii genu SMN2 w przypadku 1 pacjenta). U pacjentów w tym badaniu najbardziej prawdopodobne było wystąpienie SMA typu I. Mediana wieku, w którym pacjent otrzymał pierwszą dawkę wynosiła 162 dni.

W czasie planowanej analizy okresowej mediana czasu udziału pacjentów w badaniu wynosiła 670 dni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa w jednej lub więcej kategorii kamieni milowych w rozwoju ruchowym (zgodnie z HINE rozdział 2: zwiększenie o ≥ 2 punkty [lub punktacja maksymalna] w odniesieniu do zdolności kopania lub chwytu dowolnego LUB zwiększenie o ≥ 1 punkt w odniesieniu do kamieni milowych trzymania głowy, przekręcania się, siadania, raczkowania, stania lub chodzenia). W tym czasie u 13 z 20 pacjentów (65%) wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy z trwałą poprawą w średnim postępie w czasie w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym. W okresie od punktu początkowego do dnia 694 zaobserwowano trwałą poprawę w zakresie średniego wyniku CHOP INTEND (średnia zmiana 16,90). Ogółem 11 z 20 pacjentów (55%) do momentu ich ostatniej wizyty w ramach badania przed zaprzestaniem gromadzenia danych osiągnęło punkt końcowy zdefiniowany jako zwiększenie całkowitego wyniku CHOP INTEND o ≥ 4 punkty.

Późniejszy początek choroby

Badanie CS4 (CHERISH) to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą leczenie pozorowane z udziałem 126 pacjentów, u których obawy SMA wystąpiły później (wystąpienie objawów po 6. miesiącu życia). Pacjenci zostali zrandomizowani w proporcji 2:1 do grupy otrzymującej produkt Spinraza (dawkowany w 3 dawkach wysycających oraz dawkach podtrzymujących podawanych co 6 miesięcy) lub grupy otrzymującej terapię pozorowaną, przy czym czas trwania leczenia wynosił od 170 do 470 dni. Mediana wieku pacjentów w czasie badań przesiewowych wynosiła 3 lata, a mediana wieku pierwszego wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych SMA wynosiła 11 miesięcy. Większość pacjentów (88%) miała 3 kopie genu SMN2 (8% miało 2 kopie, 2% miało 4 kopie, liczba kopii była nieznana u 2% pacjentów). U pacjentów w tym badaniu najbardziej prawdopodobne było wystąpienie SMA typu II lub III. Wyjściowa charakterystyka choroby była na ogół podobna, z wyjątkiem odsetka pacjentów, którzy kiedykolwiek osiągnęli zdolność stania bez podparcia (13% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Spinraza oraz 29% pacjentów z grupy otrzymującej leczenie pozorowane) lub chodzenia z podparciem (24% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Spinraza i 33% pacjentów z grupy otrzymującej leczenie pozorowane).

Analizę okresową przeprowadzono, gdy wszyscy pacjenci przeszli ocenę w 6. miesiącu i co najmniej 39 pacjentów przeszło ocenę w miesiącu 15., patrz Tabela 3. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w czasie analizy okresowej była zmiana oceny w skali HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) w miesiącu 15. w porównaniu z wynikiem wyjściowym. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona na populacji ITT (grupa otrzymująca produkt Spinraza: n=84; grupa otrzymująca leczenie pozorowane: n=42), a dane punktacji HFMSE po punkcie początkowym dla pacjentów, którzy nie zgłosili się jeszcze na wizytę w miesiącu 15. zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody wielokrotnej imputacji. W grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Spinraza w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie pozorowane zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawę w porównaniu z wynikiem wyjściowym HFMSE. Analiza podgrupy pacjentów w populacji ITT, dla których obserwowano wartości w miesiącu 15., wykazała spójne, znamienne statystycznie wyniki. Wyniki opisowe dodatkowych pomiarów czynnościowych, w tym uaktualniony test modułu kończyny górnej oraz osiąganie określonych przez WHO kamieni milowych w rozwoju ruchowym opisano w Tabeli 3.

Wcześniejsze rozpoczęcie leczenia po pierwszym wystąpieniu objawów powodowało wcześniejszą i większą poprawę czynności ruchowych, niż w przypadku pacjentów, u których leczenie rozpoczęto później. Jednakże, w obu grupach pacjenci odnieśli korzyść w porównaniu z leczeniem pozorowanym.

Tabela 3: Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe podczas analizy okresowej – Badanie CS4¹

	Pacjenci leczeni produktem Spinraza	Pacjenci otrzymujący leczenie pozorowane
Wynik HFMSE Zmiana ogólnej punktacji HFMSE po 15 miesiącach w porównaniu z punktem początkowym ^{1,2}	4,0 (95% CI: 2,9, 5,1) p=0,0000002	-1,9 (95% CI: -3,8, 0,0)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa o co najmniej 3 punkty w porównaniu z wartościami wyjściowymi ^{1,3}	57,3%	20,5%
Wynik RULM⁵ Średnia zmiana całkowitego wyniku RULM w miesiącu 15. w stosunku do wartości wyjściowych ^{1,2,3}	3,7	0,3
Określone przez WHO kamienie milowe w rozwoju ruchowym Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli jakiegokolwiek nowe kamienie milowe w rozwoju ruchowym po upływie 15 miesięcy ^{3,4}	17,1	10,5

¹Badanie CS4 przerwano po pozytywnej analizie statystycznej pierwszorzędowego punktu końcowego

²Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

³Nie przeprowadzono analizy statystycznej w analizie okresowej

⁴Osiągnięcie określonych przez WHO kamieni milowych oceniano w okresowym badaniu dotyczącym skuteczności (IES, ang. Interim Efficacy Set, grupa otrzymująca produkt Spinraza n=35; grupa otrzymująca leczenie pozorowane n=19); w przypadku braku danych, analizy opierały się na danych uzupełnionych metodą imputacji

⁵ uaktualniony test modułu kończyny górnej RULM (ang. Revised upper limb module)

Opisane wyniki znajdują potwierdzenie w dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby (badanie CS2 i badanie CS12). Analiza objęła 28 pacjentów, którzy otrzymali swoją pierwszą dawkę produktu leczniczego w badaniu CS2, a następnie zostali przeniesieni do badania przedłużonego, czyli badania CS12. Do badań tych włączono pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę produktu leczniczego w wieku 2-15 lat. Spośród 28 pacjentów, troje miało co najmniej 18 lat w momencie

ostatniej wizyty w ramach badania. Jeden pacjent spośród 28 miał 2 kopie genu SMN2, 21 pacjentów miało 3 kopie genu SMN2, a 6 pacjentów miało 4 kopie.

Pacjenci byli poddawani ocenie w czasie 3-letniego okresu leczenia. Trwałą poprawę zaobserwowano u pacjentów z typem II choroby, przy czym średnia poprawa wyniku HFSME w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 12,3 (SD 5,46, n=6), a średni wynik całkowity po 1050 dniach leczenia wyniósł 35,3 (SD 12,58), nie zaobserwowano fazy plateau. Pacjenci z SMA typu III wykazywali średnią poprawę wyniku HFSME w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącą 1,6 (SD 3,91, n=7), przy średnim wyniku całkowitym wynoszącym 53,0 (SD 9,22) po upływie 1050 dni.

Test 6MWT (test 6-minutowego chodu) przeprowadzano wyłącznie u pacjentów ambulatoryjnych. U tych pacjentów po upływie 1050 dni zaobserwowano średnią poprawę wynoszącą 96,7 metra (SD 42,36, n=6), przy średnim dystansie testu 6-minutowego marszu wynoszącym 278,2 metra (SD 157,58). Dwóch ambulatoryjnych pacjentów (typ III choroby) niezdolnych wcześniej do samodzielnego funkcjonowania i jeden pacjent nieambulatoryjny (typ II choroby) uzyskał zdolność do samodzielnego chodzenia.

Niemowlęta w okresie przed wystąpieniem objawów

Badanie CS5 (NURTURE) jest prowadzonym metodą otwartej próby badaniem z udziałem niemowląt włączanych do badania gdy nie wykazywali objawów, w wieku 6 tygodni i wcześniej, u których rozpoznano SMA w badaniach genetycznych. Uznawano, że u pacjentów w tym badaniu najprawdopodobniej wystąpi SMA typu I lub II. Mediana wieku, w którym pacjent otrzymywał pierwszą dawkę wynosiła 19 dni.

Podczas analizy okresowej 18 z 20 pacjentów odbyło wizytę w dniu 64., tym samym podlegając badaniu oceny skuteczności (2 kopie genu SMN2, n=13; 3 kopie genu SMN2, n=5). Mediana czasu udziału w badaniu wyniosła 317,5 dnia. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym podczas analizy okresowej był czas do zgonu lub interwencji oddechowej (zdefiniowanej jako wentylacja inwazyjna lub nieinwazyjna przez ≥ 6 godzin na dobę nieprzerwanie przez ≥ 7 kolejnych dni LUB tracheotomia). Do chwili planowej analizy okresowej u żadnego pacjenta nie wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon lub interwencja oddechowa).

Pacjenci osiągalni kamienie milowe, których osiągnięcie nie jest spodziewane dla SMA typu I lub II, w sposób zbliżony do obserwowanego podczas prawidłowego rozwoju. W porównaniu z wartością wyjściową, poprawę w zakresie kamieni milowych w rozwoju ruchowym ocenianą w skali HINE uzyskano u 16 pacjentów (89%) podczas analizy okresowej w badaniu skuteczności.

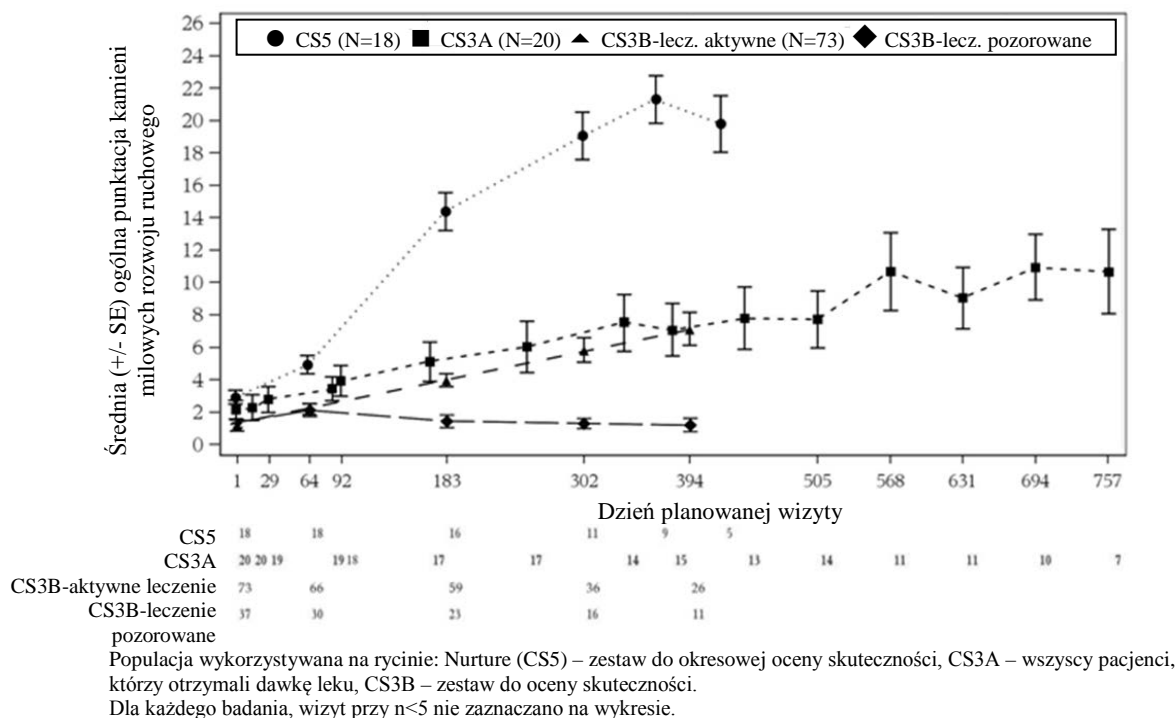
Dwunastu pacjentów siedziało samodzielnie, 9 stało ze wspomaganie lub bez wspomaganie, a 6 chodziło z pomocą lub bez pomocy.

U 16 pacjentów (89%) wykazano poprawę o ≥ 4 punkty w zakresie całkowitego wyniku CHOP INTEND, w tym 7 pacjentów uzyskało maksymalny wynik całkowity CHOP INTEND wynoszący 64. U jednego pacjenta (6%) wystąpiło zmniejszenie całkowitego wyniku CHOP INTEND o ≥ 4 punkty.

W grupie pacjentów, którzy do czasu analizy okresowej odbyli już wizytę w dniu 365. (n=9), oceniano odsetek pacjentów, u których rozwinęło się SMA z objawami klinicznymi. Zdefiniowane w protokole kryteria SMA z objawami klinicznymi obejmowały skorygowaną dla wieku masę ciała poniżej piątego percentyla według definicji WHO, spadek o 2 lub więcej percentyli na głównych krzywych wzrostu masy ciała, założenie przezskórnej sondy żołądkowej i (lub) brak możliwości uzyskania zdefiniowanych przez WHO kamieni milowych odpowiednich dla wieku (niezależne siedzenie, stanie bez podparcia oraz raczkowanie na dłoniach i kolanach). Pięciu (56%) pacjentów przybierało na wadze i osiągało zdefiniowane przez WHO kamienie milowe zgodnie z prawidłowym rozwojem. Chociaż 4 pacjentów (44%) (z 2 kopiami genu SMN2) spełniło kryteria zdefiniowane w protokole, to przybierali oni na wadze i osiągalni zdefiniowane przez WHO kamienie milowe, w tym samodzielne siedzenie, niespójnie z charakterystyką SMA typu I.

Na Rycinie 2 przedstawiono porównanie osiągania kamieni milowych w rozwoju ruchowym u pacjentów z SMA, które wystąpiło w wieku niemowlęcym oraz z SMA przed wystąpieniem objawów.

Rycina 2: Zmiana w zakresie kamieni milowych rozwoju ruchowego ocenianego w skali HINE *versus* dni badania w badaniu CS3B (grupa poddawana leczeniu i grupa otrzymująca leczenie pozorowane), CS3B i CS5.



5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) nusinersenu po jednorazowym i wielokrotnym podaniu we wstrzyknięciu dooponowym określono u dzieci i młodzieży z rozpoznaniem SMA.

Wchłanianie

Dooonowe wstrzyknięcie nusinersenu do płynu mózgowo-rdzeniowego umożliwia pełną dostępność nusinersenu do dystrybucji z płynu mózgowo-rdzeniowego do docelowych tkanek ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Po wielokrotnym podaniu dawek wysycających i podtrzymujących następowała 1,4- do 3-krotnej kumulacja nusinersenu w porównaniu do dolnej granicy średnich stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stan stacjonarny osiągnęto w ciągu około 24 miesięcy. Po podaniu dooponowym dolna granica stężenia nusinersenu w osoczu była stosunkowo mała w porównaniu z dolną granicą stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. Mediany wartości T_{max} w osoczu wahały się w zakresie od 1,7 do 6,0 godzin. Średnie wartości C_{max} i AUC w osoczu zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w zakresie ocenianych dawek. Po podaniu wielokrotnych dawek nie obserwowano kumulacji wskaźników ekspozycji w osoczu (C_{max} i AUC).

Dystrybucja

Dane z autopsji pacjentów (n=3) pokazują, że nusinersen podawany dooponowo jest szeroko dystrybuowany w OUN, osiągając stężenia terapeutyczne w docelowych tkankach rdzenia kręgowego. Obecność nusinersenu wykazano również w neuronach i innych typach komórek w rdzeniu kręgowym i mózgu oraz w tkankach obwodowych, takich jak mięśnie szkieletowe, wątroba i nerki.

Metabolizm

Nusinersen jest metabolizowany powoli, przede wszystkim na drodze hydrolizy z udziałem egzonukleazy (3' - i 5' -) i nie stanowi substratu dla enzymów CYP450, jak również ich nie indukuje ani nie hamuje.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji w płynie mózgowo-rdzeniowym szacuje się na od 135 do 177 dni. Spodziewana pierwotna droga eliminacji to wydalanie nusinersenu i jego metabolitów w moczu.

Interakcje

Badania *in vitro* wskazały, że nusinersen nie indukuje ani nie hamuje metabolizmu na drodze oksydacji za pośrednictwem enzymów CYP450, a tym samym nie powinien wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi wykorzystującymi te szlaki metaboliczne. Nusinersen nie jest substratem ani inhibitorem ludzkich transporterów BCRP, glikoproteiny P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 lub BSEP.

Charakterystyka określonych populacji pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie badano farmakokinetyki nusinersenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Nie można dokładnie ocenić wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek jako zmiennych towarzyszących w modelu farmakokinetyki populacyjnej, ze względu na rzadkie występowanie pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie ujawniły wyraźnej korelacji pomiędzy klinicznymi markerami biochemicznymi wątroby i nerek, a zmiennością międzyosobniczą.

Rasa

Większość pacjentów uczestniczących w badaniach było rasy kaukaskiej. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że wpływ rasy na farmakokinetykę nusinersenu jest mało prawdopodobny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzano długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny możliwego działania rakotwórczego nusinersenu.

Mutagenność

Nusinersen nie wykazał działania genotoksycznego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzono podając nusinersen podskórnie myszom i królikom. Nie zaobserwowano wpływu na płodność samców lub samic, na rozwój zarodka i płodu ani na rozwój w okresie przed urodzeniem i po urodzeniu.

Toksykologia

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych (14 tygodni i 53 tygodnie) dooponowo młodym makakom nusinersen był dobrze tolerowany. Wyjątkiem był ostry, przejściowy brak odruchów z dolnej części rdzenia kręgowego, który występował po podaniu największej dawki w każdym badaniu (3 lub 4 mg na dawkę, co odpowiada 30 lub 40 mg na dawkę dooponową

u pacjentów). Te działania obserwowano w ciągu kilku godzin po podaniu dawki i na ogół ustępowały one w ciągu 48 godzin.

W trwającym 53 tygodnie badaniu polegającym na dooportunym podawaniu nusinersenu makakom do 14-krotności zalecanej rocznej klinicznej dawki podtrzymującej nie obserwowano żadnych działań toksycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan
Sodu chlorek
Potasu chlorek
Chlorek wapnia dwuwodny
Magnezu chlorek sześciowodny
Sodu wodorotlenek (do uzyskania właściwego pH)
Kwas solny (do uzyskania właściwego pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jeśli lodówka nie jest dostępna, produkt leczniczy Spinraza można przechowywać w oryginalnym pudełku, chroniąc go przed światłem, w temperaturze do 30°C przez maksymalnie 14 dni.

Przed podaniem nieotwarte fiolki produktu Spinraza można w razie potrzeby wyjmować z lodówki i wkładać do niej z powrotem. W razie wyjęcia z oryginalnego pudełka ogólny łączny czas przechowywania poza lodówką nie powinien przekraczać 30 godzin, w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml roztworu w fiolce szklanej typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem oraz plastikowym wieczkiem.

Wielkość opakowania to jedna fiolka w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego do podania:

1. Fiolkę z produktem leczniczym Spinraza należy przed podaniem obejrzeć pod kątem obecności cząstek. Jeśli stwierdzono obecność cząstek i (lub) płyn w fiolce nie jest przejrzysty i bezbarwny, leku nie można użyć.
2. Podczas przygotowania produktu leczniczego Spinraza do podania dooponowego należy stosować technikę aseptyczną.
3. Przed podaniem należy wyjąć fiolkę z lodówki i odłożyć, aby ogrzała się do temperatury pokojowej (25°C), nie używać zewnętrznych źródeł ciepła.
4. Jeśli fiolka nie zostanie otwarta, a roztwór nie zostanie użyty, należy ją włożyć z powrotem do lodówki (patrz punkt 6.4).
5. Tuż przed podaniem należy zdjąć plastikowe wieczko i wbić igłę strzykawki do fiolki przez środek kapsla w celu pobrania odpowiedniej objętości roztworu. Produktu leczniczego Spinraza nie można rozcieńczać. Nie jest wymagane zastosowanie filtrów zewnętrznych.
6. Należy wyrzucić roztwór, jeżeli nie zostanie on zużyty w ciągu 6 godzin od pobrania go do strzykawki.
7. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady muszą zostać usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1188/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- ### • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nusinersenu u pacjentów z objawowym rdzeniowym zanikiem mięśni, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przesłać wyniki otwartego rozszerzenia badania III fazy (SHINE, CS11)	Przesłanie wyników badania: sierpień 2023.

<p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nusinersenu u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni przed wystąpieniem objawów, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przesłać wyniki otwartego badania II fazy (NURTURE (SM201))</p>	<p>Przesłanie wyników badania: kwiecień 2023.</p>
---	---

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Spinraza 12 mg roztwór do wstrzykiwań
nusinersen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 5 ml zawiera sól sodową nusinersenu w ilości odpowiadającej 12 mg nusinersenu (2,4 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan, sodu chlorek, potasu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dooponowe.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1188/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Spinraza 12 mg roztwór do wstrzykiwań
nusinersen
Podanie dooponowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Spinraza 12 mg roztwór do wstrzykiwań

nusinersen

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta lub dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Spinraza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Spinraza
3. Jak stosować lek Spinraza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Spinraza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Spinraza i w jakim celu się go stosuje

Lek Spinraza zawiera substancję czynną *nusinersen* należącą do grupy leków znanych jako *oligonukleotydy antysensowne*. Lek Spinraza stosuje się do leczenia choroby genetycznej o nazwie *rdzeniowy zanik mięśni* (SMA, ang. *spinal muscular atrophy*).

Rdzeniowy zanik mięśni jest wywoływany przez niedobór białka (nazywanego białkiem SMN, ang. *survival motor neuron* - białko życia neuronów ruchowych) w organizmie. Prowadzi to do utraty komórek nerwowych w rdzeniu kręgowym, czego następstwem jest osłabienie mięśni ramion, bioder, ud i górnej części pleców. Może to również prowadzić do osłabienia mięśni używanych do oddychania i przełykania.

Działanie leku Spinraza polega na wspomaganiu wytwarzania przez organizm większej ilości białka SMN, którego brakuje u osób chorujących na SMA. Ogranicza to utratę komórek nerwowych i może poprawiać siłę mięśni.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Spinraza

Kiedy nie stosować leku Spinraza:

- jeśli pacjent ma **uczulenie na nusinersen** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6.);

W razie wątpliwości, przed podaniem leku Spinraza pacjentowi należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podanie leku Spinraza przez nakłucie lędźwiowe jest obarczone ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 3). Może wystąpić ból głowy, wymioty czy ból pleców. Mogą wystąpić również trudności przy podaniu leku bardzo młodym pacjentom i pacjentom ze skoliozą (czyli z wygiętym lub skrzywionym kręgosłupem).

Wykazano, że leki z grupy produktów leczniczych, do której należy Spinraza, mogą wpływać na komórki krwi odpowiadające za krzepnięcie. Zanim pacjent otrzymają lek Spinraza, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania krwi, aby upewnić się, że krew prawidłowo krzepnie. Badanie nie musi być konieczne przed każdym podaniem pacjentowi leku Spinraza.

Stwierdzono, że leki z grupy, do której należy Spinraza, niekorzystnie wpływają na czynność nerek. Zanim pacjent otrzyma lek Spinraza, lekarz może zdecydować o wykonaniu badania moczu w celu sprawdzenia, czy nerki działają prawidłowo. Badanie nie musi być konieczne przed każdym podaniem pacjentowi leku Spinraza.

Przed podaniem leku Spinraza pacjentowi należy omówić to z lekarzem.

Lek Spinraza a inne leki.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent zamierza przyjmować

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku. Zaleca się unikanie stosowania produktu Spinraza w okresie ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Spinraza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Spinraza zawiera niewielką ilość sodu

Każda dawka leku Spinraza zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Może być on stosowany przez pacjentów przestrzegających diety z ograniczeniem sodu.

3. Jak stosować lek Spinraza

Zazwyczaj stosowana dawka leku Spinraza to 12 mg.

Lek Spinraza jest podawany:

- w pierwszym dniu leczenia, dniu 0.
- następnie około dnia 14., dnia 28. i dnia 63.
- następnie raz na 4 miesiące.

Lek Spinraza podaje się poprzez wstrzyknięcie do dolnej części pleców. To wstrzyknięcie, nazywane *nakłuciem lędźwiowym*, wykonuje się wkłuwając igłę w przestrzeń wokół rdzenia kręgowego. Procedura ta jest wykonywana przez lekarza mającego doświadczenie w zakresie wykonywania nakłuć lędźwiowych. Pacjent może również otrzymać inny lek, który go rozluźni lub spowoduje, że zaśnie w czasie zabiegu.

Jak długo należy stosować lek Spinraza

Lekarz poinformuje, jak długo będzie stosowany lek Spinraza u pacjenta. Nie należy przerywać leczenia produktem Spinraza, dopóki lekarz nie powie, że należy tak zrobić.

Pominięcie wstrzyknięcia leku

Jeśli pacjent pominie dawkę leku Spinraza, należy skonsultować się z lekarzem w celu zapewnienia podania leku Spinraza możliwie jak najszybciej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane nakłucia lędźwiowego

Działania niepożądane związane z nakłuciem lędźwiowym mogą wystąpić w trakcie podawania leku Spinraza oraz bezpośrednio po jego zakończeniu. Większość z tych działań niepożądanych było zgłaszanych w ciągu 72 godzin od zakończenia nakłucia.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból pleców,
- ból głowy.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- wymioty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do “krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Spinraza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Jeśli lodówka nie jest dostępna, lek Spinraza można przechowywać w oryginalnym pudełku, chroniąc go przed światłem w temperaturze do 30°C przez maksymalnie 14 dni.

Nieotwarte fiolki produktu Spinraza można w razie potrzeby wyjmować z lodówki i wkładać do niej z powrotem. W razie wyjęcia z oryginalnego pudełka łączny czas przechowywania poza lodówką nie powinien przekraczać 30 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Spinraza

- Substancją czynną jest nusinersen.
- Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera sól sodową nusinersenu w ilości odpowiadającej 12 mg nusinersenu.
- Każdy mililitr zawiera 2,4 mg nusinersenu.
- Pozostałe składniki to sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan, sodu chlorek, potasu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Spinraza i co zawiera opakowanie

Lek Spinraza to przejrzysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań.

Każde pudełko leku Spinraza zawiera jedną fiolkę.

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1. Fiolkę z produktem leczniczym Spinraza należy przed podaniem obejrzeć pod kątem obecności cząstek. Jeśli stwierdzono obecność cząstek i (lub) jeśli płyn w fiolce nie jest przejrzysty i bezbarwny, fiolki nie można użyć.

2. Przy przygotowaniu produktu leczniczego Spinraza do podania dooponowego należy stosować technikę aseptyczną.
3. Przed podaniem należy wyjąć fiolkę z lodówki i odłożyć ją, aby ogrzała się do temperatury pokojowej (25°C); nie używać zewnętrznych źródeł ciepła.
4. Jeśli fiolka nie zostanie otwarta, a roztwór nie zostanie użyty, należy ją włożyć z powrotem do lodówki.
5. Tuż przed podaniem należy zdjąć plastikowe wieczko i wbić igłę strzykawki do fiolki przez środek kapsla w celu pobrania odpowiedniej objętości. Produktu leczniczego Spinraza nie można rozcieńczać. Nie jest wymagane zastosowanie filtrów zewnętrznych.
6. Produkt leczniczy Spinraza podaje się w ciągu 1 do 3 minut w postaci powolnego wstrzyknięcia (bolus) dooponowego za pomocą igły do znieczulenia podpajęczynówkowego.
7. Nie wolno wstrzykiwać produktu przez skórę w miejscach gdzie występują objawy zakażenia lub stanu zapalnego.
8. Zaleca się, aby przed podaniem produktu leczniczego Spinraza usunąć objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) odpowiadającą objętości produktu leczniczego Spinraza, która ma zostać podana.
9. Należy wyrzucić roztwór, jeżeli nie zostanie on zużyty w ciągu 6 godzin od pobrania go do strzykawki.
10. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady muszą zostać usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.