

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Spinraza 12 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje sodnú soľ nusinersenu, čo zodpovedá 12 mg nusinersenu.

Jeden ml obsahuje 2,4 mg nusinersenu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok s pH približne 7,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Spinraza je indikovaná na liečbu 5q spinálnej svalovej atrofie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Spinrazou má začať len lekár so skúsenosťou v spinálnej svalovej atrofii (*spinal muscular atrophy*, SMA).

Rozhodnutie liečiť musí byť založené na individualizovanom odbornom zhodnotení očakávaných prínosov liečby pre konkrétneho pacienta vyvážených vzhľadom na potenciálne riziko liečby Spinrazou. U pacientov so závažnou hypotóniou a respiračným zlyhaním pri narodení, u ktorých sa Spinraza neskúmala, sa nemusí v dôsledku závažného nedostatku proteínu SMN prejavíť klinicky významný prínos.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 12 mg (5 ml) na jedno podanie.

Liečba Spinrazou sa musí začať čo najskôr po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami v dňoch 0, 14, 28 a 63. Udržiavacia dávka sa má potom podávať každé 4 mesiace.

Trvanie liečby

K dispozícii nie sú informácie o dlhodobej účinnosti tohto lieku. Potreba pokračovania liečby sa musí pravidelne prehodnotiť a posúdiť na individuálnej báze v závislosti od klinického stavu pacienta a jeho odpovede na liečbu.

Vynechané alebo oneskorené dávky

Ak sa podanie nasycovacej dávky oneskorí alebo vynechá, Spinraza sa musí podať čo najskôr, ako je to možné, s odstupom medzi dávkami najmenej 14 dní. Potom sa má pokračovať v predpísanej frekvencii dávkovania. Ak sa oneskorí alebo vynechá podanie udržiavacej dávky, Spinraza sa musí podať čo najskôr, ako je to možné a v podávaní sa má pokračovať každé 4 mesiace.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Spinraza sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neskúmala. Bezpečnosť a účinnosť u pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola stanovená a títo pacienti musia byť dôkladne sledovaní.

Porucha funkcie pečene

Spinraza sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmala. Spinraza sa nemetabolizuje v pečeni prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450, a preto pravdepodobne nebude potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.5 a 5.2).

Spôsob podávania

Spinraza je určená na intratekálne použitie formou lumbálnej punkcie.

Liečbu musí podávať zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s vykonávaním lumbálnej punkcie.

Spinraza sa podáva ako intratekálna bolusová injekcia počas 1 až 3 minút použitím ihly na spinálnu anestéziu. Injekcia sa nesmie podať do oblastí kože, na ktorých sú prejavy infekcie alebo zápalu. Odporúča sa, aby sa pred podaním Spinrazy odobral taký objem cerebrospinálneho moku (*cerebral spinal fluid*, CSF), ktorý je ekvivalentný objemu Spinrazy určenému na podanie injekcie.

Pri podaní Spinrazy môže byť potrebná sedácia, a to v závislosti od klinického stavu pacienta. Pre vykonanie intratekálneho podania Spinrazy sa môže zväziť použitie ultrasonografie (alebo inej zobrazovacej techniky), najmä u mladších pacientov a u pacientov so skoliózou. Pri príprave a podaní Spinrazy sa musí použiť aseptická technika; pozri pokyny na použitie v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Procedúra lumbálnej punkcie

V súvislosti s procedúrou lumbálnej punkcie existuje riziko nežiaducich reakcií (napr. bolesť hlavy, bolesť chrbta, vracanie; pozri časť 4.8). Možné obtiaže s touto cestou podania môžu byť u veľmi mladých pacientov a u pacientov so skoliózou. Použitie ultrasonografie alebo inej zobrazovacej techniky sa môže zväziť pre uľahčenie intratekálneho podania Spinrazy podľa uváženia lekára.

Trombocytopénia a koagulačné abnormality

Po subkutánnom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotidov sa pozorovala trombocytopénia a koagulačné abnormality, vrátane akútnej závažnej trombocytopénie. Ak je to klinicky indikované, pred podaním Spinrazy sa odporúča laboratórne vyšetrenie hodnôt krvných doštičiek a koagulácie.

Renálna toxicita

Po subkutánnom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotidov sa pozorovala renálna toxicita. Ak je to klinicky indikované, odporúča sa vyšetrenie bielkovín v moči (prednostne z prvej

rannej vzorky moču). V prípade pretrvávajúcej zvýšenej hladiny bielkovín v moči sa musí zväžiť ďalšie vyšetrenie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. *In vitro* štúdie naznačili, že nusinersen nie je induktor ani inhibítor metabolismu sprostredkovaného CYP450. *In vitro* štúdie naznačujú, že pravdepodobnosť interakcií s nusinersenom kvôli kompetícii o väzbu na plazmatické proteíny alebo kompetícii s prenášačmi, alebo ich inhibíciou je nízka.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití nusinersenu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Spinrazy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nusinersen/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Spinrazou sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách toxicity na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o možných účinkoch na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Spinraza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Posúdenie bezpečnosti Spinrazy bolo založené na dvoch klinických štúdiách fázy 3 u dojčiat (CS3B) a detí (CS4) s SMA, spolu s otvorenými štúdiami, ktoré zahŕňali dojčatá s presymptomaticky geneticky diagnostikovanou SMA a dojčatá a deti s SMA. Z 260 pacientov, ktorí dostávali Spinrazu počas maximálne 4 rokov, dostávalo liečbu 154 pacientov aspoň 1 rok.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Posúdenie nežiaducich účinkov je založené na nasledujúcich údajoch frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie súvisiace s procedúrou lumbálnej punkcie hlásené v štúdií CS4 (neskorší nástup SMA) s výskytom najmenej o 5 % vyšším u pacientov liečených Spinrazou ako u pacientov s predstieranou liečbou

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Preferovaný termín podľa MedDRA	Kategória frekvencie Spinrazy, n=84
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy*	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie*	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta*	Veľmi časté

*Nežiaduce udalosti považované za súvisiace s procedúrou lumbálnej punkcie. Tieto udalosti možno považovať za prejavy postpunkčného syndrómu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pozorovali sa nežiaduce reakcie spojené s podaním Spinrazy lumbálnou punkciou. Väčšina týchto reakcií bola hlásená v priebehu 72 hodín po procedúre. Výskyt a závažnosť týchto udalostí boli konzistentné s udalosťami očakávanými v súvislosti s lumbálnou punkciou. Žiadne závažné komplikácie lumbálnej punkcie, ako sú závažné infekcie, sa v klinickom skúšaní Spinrazy nepozorovali.

Niektoré nežiaduce udalosti bežne asociované s lumbálnou punkciou (napr. bolesť hlavy a bolesť chrbta) sa nemohli hodnotiť v populácii dojčiat vystavenej Spinraze kvôli obmedzenej komunikácii odpovedajúcej tejto vekovej skupine.

Imunogenicitá

Imunogénna odpoveď na nusinersen sa stanovila u 148 pacientov zo vzoriek plazmy pri východiskovom stave a v priebehu liečby vyhodnotením hladín protilátok proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA). Celkovo bol výskyt ADA nízky, s tvorbou ADA vznikajúcich liečbou u 7 (5 %) pacientov, z toho bol výskyt u 2 pacientov prechodný, u 2 sa považoval za trvalý a u 3 nebol potvrdený. Nebol zrejмый účinok tvorby ADA na klinickú odpoveď, nežiaduce udalosti ani na farmakokinetický profil nusinersenu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady predávkovania spojené s nežiaducimi reakciami.

V prípade predávkovania sa musí poskytnúť podporná zdravotná starostlivosť vrátane konzultácie so zdravotníckym pracovníkom a dôsledného sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: {skupina}, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Nusinersen je antisense oligonukleotid (*antisense oligonucleotide*, ASO), ktorý zvyšuje podiel zaradenia exónu 7 v transkriptoch mediátorovej ribonukleovej kyseliny (*messenger ribonucleic acid*, mRNA) pre SMN2 (*survival motor neuron 2*, SMN2) väzbou na *intrinsic splice silencing site* (ISS-N1) nachádzajúce sa v intróne 7 SMN2 premediátorovej ribonukleovej kyseliny (*pre-messenger ribonucleic acid*, pre-mRNA) pre SMN2. ASO touto väzbou vytesňuje zostrihové faktory, ktoré za normálnych okolností potláčajú zostrih. Vytesnenie týchto faktorov vedie k retencii exónu 7 v SMN2 mRNA, a preto keď sa SMN2 mRNA vytvorí, môže sa prepísať do funkčného proteínu SMN v plnej dĺžke.

SMA je progresívne neuromuskulárne ochorenie v dôsledku mutácií na chromozóme 5q v géne SMN1. Druhý gén SMN2, ktorý sa nachádza blízko SMN1, je zodpovedný za produkciu malého množstva proteínu SMN. SMA je klinické spektrum ochorenia, pričom závažnosť ochorenia je spojená s menším počtom kópií génu SMN2 a mladším vekom pri nástupe symptómov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Symptomatickí pacienti

Nástup ochorenia u detí

Štúdia CS3B (ENDEAR) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, štúdia fázy 3 kontrolovaná s predstieranou liečbou, ktorá sa vykonala u 121 symptomatických detí vo veku ≤ 7 mesiacov s diagnostikovanou SMA (nástup symptómov vo veku menej ako 6 mesiacov). CS3B bola navrhnutá tak, aby sa posúdil účinok Spinrazy na motorické funkcie a prežívanie. Pacienti boli randomizovaní 2:1 buď na Spinrazu (podľa schváleného dávkovacieho režimu) alebo do kontrolnej skupiny s predstieranou liečbou, s dĺžkou liečby v rozsahu 6 až 442 dní.

Medián veku nástupu klinických prejavov a symptómov SMA bol 6,5 týždňa u pacientov liečených Spinrazou oproti 8 týždňom v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou, pričom 99 % pacientov malo 2 kópie génu SMN2, a preto bol u nich vývoj SMA typu I považovaný za najviac pravdepodobný. Medián veku, kedy bola pacientom podaná prvá dávka, bol 164,5 dňa u liečených pacientov a 205 dní v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou. Charakteristické znaky ochorenia na začiatku štúdie boli zväčša podobné u pacientov liečených Spinrazou a pacientov v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou s výnimkou toho, že pacienti liečení Spinrazou na začiatku štúdie mali v porovnaní s pacientami v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou vyššie percento paradoxného dýchania (89 % oproti 66 %), pneumónie alebo respiračných symptómov (35 % oproti 22 %), problémov s prehltaním alebo kŕmením (51 % oproti 29 %) a potreby podpory dýchania (26 % oproti 15 %).

Pri záverečnej analýze štatisticky signifikantne vyššie percento pacientov dosiahlo definíciu respondera pre motorický míľnik v skupine so Spinrazou (51 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou s predstieranou liečbou (0 %) ($p < 0,0001$). Ako primárny koncový ukazovateľ sa hodnotila doba do úmrtia alebo do trvalej ventilácie (≥ 16 hodín ventilácie/deň nepretržite po dobu > 21 dní bez prítomnosti akútnej reverzibilnej udalosti alebo tracheostómie). Štatisticky signifikantné účinky na prežívanie bez udalosti, celkové prežívanie, podiel pacientov dosahujúcich definíciu respondera pre motorický míľnik a percento pacientov so zlepšením najmenej o 4 body oproti východiskovej hodnote v detskom teste pre neuromuskulárne ochorenia Detskej nemocnice vo Philadelphii (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) sa pozorovali u pacientov v skupine so Spinrazou v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou (tabuľka 2).

V súbore na stanovenie účinnosti 18 pacientov (25 %) v skupine so Spinrazou a 12 pacientov (32 %) v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou vyžadovalo trvalú ventiláciu. Z týchto pacientov splnilo 6 pacientov (33 %) v skupine so Spinrazou a 0 pacientov (0 %) v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou protokolom definované kritériá respondera pre motorický míľnik.

Tabuľka 2: Primárne a sekundárne koncové ukazovatele pri záverečnej analýze – štúdia CS3B

Parameter účinnosti	Pacienti liečení Spinrazou	Pacienti s predstieranou liečbou v kontrolnej skupine
Prežívanie		
Prežívanie bez udalostí ²		
Počet pacientov, ktorí zomreli alebo potrebovali trvalú ventiláciu	31 (39 %)	28 (68 %)
Pomer rizika (95% IS)	0,53 (0,32 – 0,89)	
p-hodnota	p = 0,0046	
Celkové prežívanie ²		
Počet pacientov, ktorí zomreli	13 (16 %)	16 (39 %)
Pomer rizika (95% IS)	0,37 (0,18 – 0,77)	
p-hodnota	p = 0,0041	
Motorické funkcie		
Motorické míľniky ³		
Podiel dosiahnutých preddefinovaných kritérií respondera pre motorický míľnik (sekcia HINE 2) ^{4,5}	37 (51 %)¹ p<0,0001	0 (0 %)
Podiel v 183. deň	41 %	5 %
Podiel v 302. deň	45 %	0 %
Podiel v 394. deň	54 %	0 %
Podiel zlepšení v celkovom skóre motorických míľnikov	49 (67 %)	5 (14 %)
Podiel zhoršení v celkovom skóre motorických míľnikov	1 (1 %)	8 (22 %)
CHOP INTEND ³		
Podiel dosiahnutých zlepšení o 4 body	52 (71 %) p<0,0001	1 (3 %)
Podiel dosiahnutých zhoršení o 4 body	2 (3 %)	17 (46 %)
Podiel s akýmkoľvek zlepšením	53 (73 %)	1 (3 %)
Podiel s akýmkoľvek zhoršením	5 (7 %)	18 (49 %)

¹CS3B bola ukončená po pozitívnej štatistickej analýze primárneho koncového ukazovateľa v predbežnej analýze (štatisticky signifikantne väčšie percento pacientov, ktorí dosiahli definíciu respondera pre motorický míľnik v skupine so Spinrazou (41 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou s predstieranou liečbou (0 %), p<0,0001).

²Pri záverečnej analýze sa hodnotili prežívanie bez udalosti a celkové prežívanie pomocou populácie s úmyslom liečiť (*Intent to Treat*, ITT), (ITT Spinraza n=80; kontrolná skupina s predstieranou liečbou n=41).

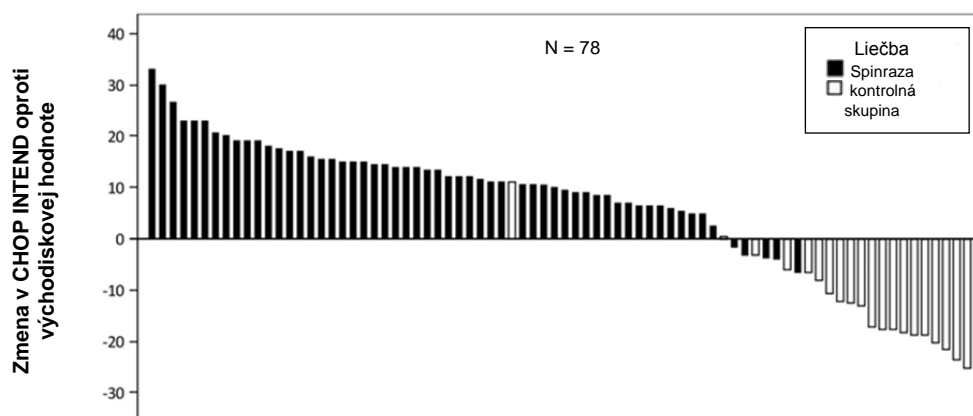
³Pri záverečnej analýze sa uskutočnili analýzy CHOP INTEND a motorického míľnika s použitím súboru na stanovenie účinnosti (Spinraza n=73; kontrolná skupina s predstieranou liečbou n=37).

⁴Hodnotené na poslednej návšteve v rámci štúdie v 183. deň, 302. deň a 394. deň.

⁵Podľa Hammersmithovho neurologického vyšetrenia detí (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE) časť 2: zvýšenie o ≥2 body [alebo najvyššie skóre] v schopnosti kopnúť, ALEBO zvýšenie o ≥1 bod v motorických míľnikoch držania hlavy, prevaľovania sa, sedenia, lezenia, stoja alebo chôdze, A zlepšenie vo viacerých kategóriách motorických míľnikov ako zhoršenia, definované ako responder pre túto primárnu analýzu.

Rozsah zlepšenia v CHOP INTEND je zobrazený na obrázku 1 (zmena oproti východiskovému skóre u každého pacienta).

Obrázok 1: Zmena v CHOP INTEND od východiskovej hodnoty po poslednú návštevu v rámci štúdie v 183. deň, 302. deň a 394. deň – štúdia Endear /CS3B (súbor pre stanovenie účinnosti, ES) (*Efficacy Set, ES*)



Poznámka 1: Najkratší stĺpec na čiare v 0 určuje hodnotu 0.

Poznámka 2: V súbore pre stanovenie účinnosti zomrelo 29 zo 110 pacientov (13 (18 %) v skupine so Spinrazou a 16 (43 %) v kontrolnej skupine) a 3 ukončili štúdiu z iného dôvodu ako úmrtie (2 (3 %) v skupine so Spinrazou a 1 (3 %) v kontrolnej skupine), a preto neboli zaradení do tejto analýzy ES.

Tieto výsledky sú podporené otvorenou štúdiou fázy 2 u symptomatických pacientov s diagnostikovanou SMA (CS3A). Medián veku nástupu klinických prejavov a symptómov bol 56 dní a u pacientov boli prítomné buď 2 kópie génu SMN2 (n=17) alebo 3 kópie génu SMN2 (n=2) (u 1 pacienta bol počet kópií génu SMN2 neznámy). U pacientov v tejto štúdii sa považoval za najviac pravdepodobný vývoj SMA typu I. Medián veku v čase prvej dávky bol 162 dní.

V čase plánovanej predbežnej analýzy bol medián doby pacientov v štúdii 670 dní. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí sa zlepšili v jednej alebo viacerých kategóriách motorických míľnikov (podľa HINE časť 2: zvýšenie o ≥ 2 body [alebo najvyššie skóre] v schopnosti kopnúť alebo vedomom uchopení ALEBO zvýšenie o ≥ 1 bod v motorických míľnikoch držania hlavy, prevažovania sa, sedenia, lezenia, stoja alebo chôdze). V tomto čase 13 z 20 pacientov (65 %) dosiahlo postupom času primárny koncový ukazovateľ s trvalým zlepšením v priemernom dosiahnutí motorického míľnika. Od východiskového stavu do 694. dňa sa pozorovalo trvalé zlepšenie v priemernom skóre CHOP INTEND (priemerná zmena 16,90). Celkovo 11 z 20 pacientov (55 %) dosiahlo koncový ukazovateľ zvýšenia v celkovom skóre CHOP INTEND o ≥ 4 body v čase ich poslednej návštevy v rámci štúdie pred ukončením zberu údajov.

Neskorší nástup ochorenia

Štúdia CS4 (CHERISH) je randomizovaná, dvojito zaslepená, štúdia fázy 3 kontrolovaná s predstieranou liečbou, ktorá sa uskutočnila u 126 symptomatických pacientov s neskorším nástupom SMA (nástup symptómov po 6 mesiacoch veku). Pacienti boli randomizovaní 2:1 buď na Spinrazu (ktorým boli podané 3 nasycovacie dávky a udržiavacie dávky každých 6 mesiacov) alebo do kontrolnej skupiny s predstieranou liečbou a dĺžka liečby bola v rozsahu 170 až 470 dní. Medián veku pri skríningu bol 3 roky a medián veku nástupu klinických prejavov a symptómov SMA bol 11 mesiacov. Väčšina pacientov (88 %) mala 3 kópie génu SMN2 (8 % malo 2 kópie, 2 % mali 4 kópie a 2 % malo počet kópií neznámy). U pacientov v tejto štúdii bol považovaný za najpravdepodobnejší vývoj SMA typu II alebo III. Charakteristické znaky ochorenia vo východiskovom stave boli celkovo podobné s výnimkou nevyváženosti v podiele pacientov, ktorí kedykoľvek dosiahli schopnosť stáť bez podpory (13 % pacientov v skupine so Spinrazou a 29 % v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou) alebo chôdze s podporou (24 % pacientov v skupine so Spinrazou a 33 % v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou).

Predbežná analýza sa uskutočnila, keď všetci pacienti ukončili hodnotenie v 6. mesiaci a najmenej 39 pacientov ukončilo hodnotenie v 15. mesiaci, pozri tabuľku 3. Primárnym koncovým ukazovateľom, ktorý sa hodnotil v čase predbežnej analýzy, bola zmena východiskového skóre v 15. mesiaci podľa rozšírenej Hammersmithovej funkčnej motorickej škály (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE). Primárna analýza sa uskutočnila v populácii IIT (Spinraza: n=84; kontrolná skupina s predstieranou liečbou: n=42) a údaje podľa HFMSE získané v priebehu štúdie od pacientov bez návštevy v 15. mesiaci sa hodnotili použitím metódy viacnásobnej imputácie. U pacientov liečených Spinrazou sa v porovnaní s pacientami v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou pozorovalo štatisticky signifikantné zlepšenie východiskového skóre HFMSE. Analýza podskupiny pacientov v ITT populácii, u ktorých sa pozorovali hodnoty v 15. mesiaci, preukázala konzistentné, štatisticky signifikantné výsledky. Deskriptívne výsledky z doplnujúcich funkčných meraní vrátane revidovaného modulového testu hornej končatiny a dosiahnutia motorického WHO míľnika sú uvedené v tabuľke 3.

Skoršie začatie liečby po nástupe symptómov viedlo k skoršiemu a výraznejšiemu zlepšeniu motorických funkcií ako v prípade oneskoreného začatia liečby; avšak obe skupiny zaznamenali prínos liečby v porovnaní s kontrolnou skupinou s predstieranou liečbou.

Tabuľka 3: Primárne a sekundárne koncové ukazovatele v predbežnej analýze – štúdia CS4¹

	Pacienti liečení Spinrazou	Pacienti s predstieranou liečbou v kontrolnej skupine
HFMSE skóre Zmena v celkovom skóre HFMSE v 15. mesiaci ^{1,2} oproti východiskovej hodnote	4,0 (95% IS: 2,9; 5,1) p=0,0000002	-1,9 (95% IS: -3,8; 0,0)
Podiel pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie aspoň 3 body oproti východiskovej hodnote ^{1,3}	57,3 %	20,5 %
RULM⁵ Priemerná zmena celkového skóre RULM ^{1,2,3} v 15. mesiaci oproti východiskovej hodnote	3,7	0,3
Motorické WHO míľniky Podiel pacientov, ktorí dosiahli akýkoľvek nový motorický míľnik v 15. mesiaci ^{3,4}	17,1	10,5

¹CS4 bola ukončená po pozitívnej štatistickej analýze primárneho koncového ukazovateľa.

²Metóda najmenších štvorcov

³Nebolo štatisticky testované v predbežnej analýze.

⁴Dosiahnutie WHO míľnika sa hodnotilo použitím predbežného súboru populácie pre stanovenie účinnosti (*Interim Efficacy Set, IES*) (IES, Spinraza n=35; kontrolná skupina s predstieranou liečbou n=19); v prípade chýbajúcich údajov sú analýzy založené na imputovaných údajoch.

⁵RULM (revidovaný modulový test hornej končatiny) (*Revised upper limb module*, RULM))

Tieto výsledky sú podporené 2 otvorenými štúdiami (štúdia CS2 a štúdia CS12). Do analýzy bolo zahrnutých 28 pacientov, ktorí dostali prvú dávku v štúdiu CS2 a potom pokračovali v predĺženej fáze štúdie CS12. Do týchto štúdií boli zaradení pacienti vo veku 2 až 15 rokov v čase prvej dávky. 3 z 28 pacientov mali najmenej 18 rokov v čase poslednej návštevy v rámci štúdie. 1 z 28 pacientov mal 2 kópie génu SMN2, 21 pacientov malo 3 kópie a 6 pacientov malo 4 kópie.

Hodnotenie pacientov prebiehalo počas liečebného obdobia 3 rokov. Trvalé zlepšenie sa pozorovalo u pacientov s typom II, s priemerným zlepšením východiskového skóre HFSME 12,3 (SD 5,46; n=6) s priemerným celkovým skóre 35,3 (SD 12,58) po 1 050 dňoch liečby. Žiaden ustálený stav sa nepozoroval. U pacientov s SMA typu III sa preukázalo priemerné zlepšenie východiskového skóre HFSME 1,6 (SD 3,91; n=7) s priemerným celkovým skóre 53,0 (SD 9,22) po 1 050 dňoch.

6-minútový test chôdze (*six-minute walk test*, 6MWT) sa uskutočnil len u ambulantných pacientov. U týchto pacientov sa po 1 050 dňoch pozorovalo priemerné zlepšenie o 96,7 metrov (SD 42,36; n=6) s priemernou vzdialenosťou 6MWT 278,2 metrov (SD 157,58). Samostatnú chôdzu dosiahli dvaja ambulantní pacienti, ktorí neboli predtým samostatní (typ III), a jeden neambulantný pacient (typ II).

Presymptomatické deti

Štúdia CS5 (NURTURE) je otvorená štúdia u presymptomatických detí s geneticky diagnostikovanou SMA, ktoré boli zaradené do štúdie vo veku 6 týždňov alebo mladšie. U pacientov v tejto štúdii bol považovaný za najpravdepodobnejší vývoj SMA typu I alebo II. Medián veku v čase prvej dávky bol 19 dní.

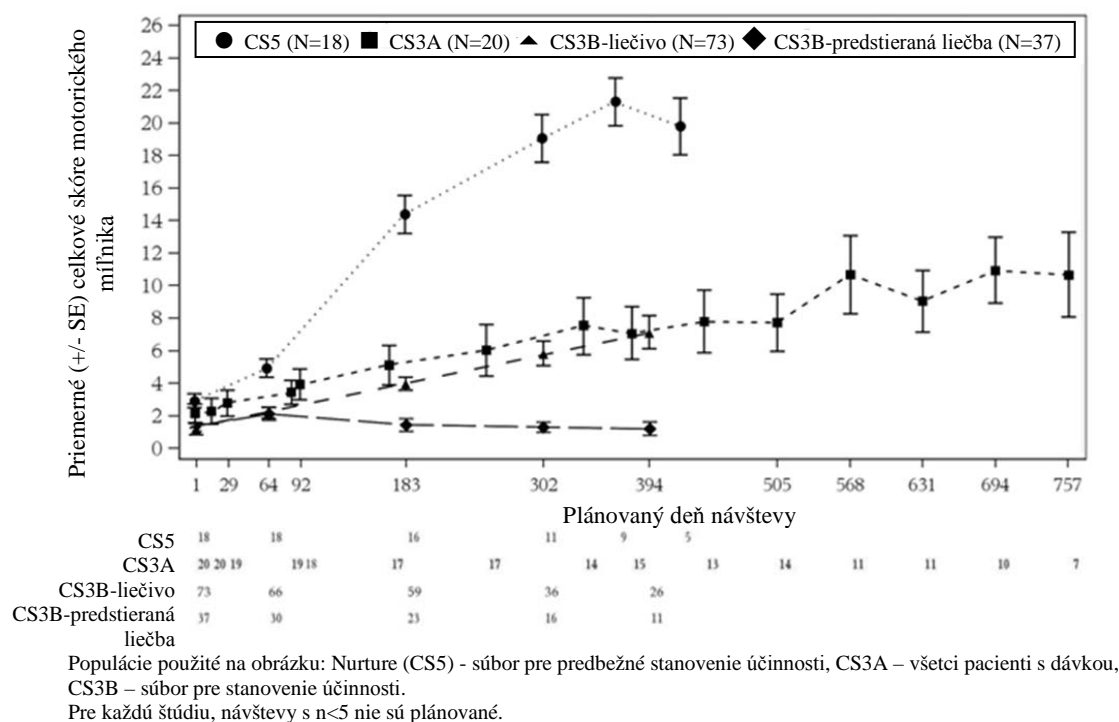
V predbežnej analýze 18 z 20 pacientov absolvovalo návštevu v 64. deň a tak vytvorili súbor pre stanovenie účinnosti (2 kópie génu SMN2, n=13; 3 kópie génu SMN2, n=5). Medián doby v štúdii bol 317,5 dní. Primárnym koncovým ukazovateľom hodnoteným v čase predbežnej analýzy bola doba do úmrtia alebo respiračnej intervencie (definovanej ako invazívna alebo neinvazívna ventilácia počas ≥ 6 hodín/deň nepretržite počas ≥ 7 nasledujúcich dní ALEBO tracheostómia). V plánovanej predbežnej analýze žiaden pacient nedosiahol primárny koncový ukazovateľ úmrtia alebo respiračnej intervencie.

Pacienti dosiahli míľniky, ktoré sa neočakávali pri SMA typu I alebo II a konzistentnejšie s normálnym vývinom. V porovnaní s východiskovými hodnotami dosiahlo zlepšenie v motorických míľnikoch HINE v predbežnej analýze 16 pacientov (89 %) zo súboru pre stanovenie účinnosti. Dvanásť pacientov samostatne sedelo, 9 stálo s alebo bez neja 6 chodilo s podporou alebo bez nej. U šestnástich pacientov (89 %) sa preukázalo zlepšenie v celkovom skóre CHOP INTEND ≥ 4 body; 7 z nich dosiahlo maximálne celkové skóre CHOP INTEND 64. U jedného pacienta (6 %) došlo k poklesu celkového skóre CHOP INTEND ≥ 4 body.

Podiel pacientov s rozvíjajúcou sa klinicky manifestovanou SMA sa hodnotil u pacientov, ktorí v predbežnej analýze podstúpili návštevu v 365. deň (n=9). Kritériá definované protokolom pre klinicky manifestovanú SMA zahŕňali hmotnosť upravenú vzhľadom na vek pod piaty percentil WHO, pokles o 2 alebo viac percentilov hlavnej krivky nárastu hmotnosti, zavedenie perkutánnej gastrickej sondy a/alebo neschopnosť dosiahnuť očakávané vekovo-primerané WHO míľniky (samostatné sedenie, státie s pomocou a lozenie po kolenách a rukách). Päť (56 %) pacientov priberalo na hmotnosti a dosiahlo WHO míľniky konzistentné s normálnym vývinom. Hoci 4 pacienti (44 %) (každý s 2 kópiami génu SMN2) splnili kritériá definované protokolom, títo pacienti priberali na hmotnosti a dosahovali WHO míľniky, vrátane samostatného sedenia, nekonzistentné s SMA typu I.

Porovnanie dosiahnutia motorického míľnika u pacientov so symptomatickým skorým nástupom SMA a presymptomatickou SMA je znázornené na obrázku 2.

Obrázok 2: Zmena v motorických míľnikoch HINE oproti dňom štúdie pre štúdie CS3B (liečba a predstieraná liečba), CS3A a CS5



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pediatrických pacientov s diagnózou SMA bola stanovená farmakokinetika (*pharmacokinetics*, PK) jednotlivej a viacnásobnej dávky nusinersenu podaného intratekálnou injekciou.

Absorpcia

Intratekálna injekcia nusinersenu do CSF umožňuje, aby sa nusinersen plne distribuoval z CSF do cieľových tkanív centrálného nervového systému (CNS). Priemerné minimálne koncentrácie nusinersenu v CSF sa po viacnásobných nasycovacích a udržiavacích dávkach zvýšili približne 1,4- až 3-násobne a ustálený stav sa dosiahol približne v priebehu 24 mesiacov. Po intratekálnom podaní boli minimálne plazmatické koncentrácie nusinersenu relatívne nízke v porovnaní s minimálnymi koncentraciami v CSF. Medián plazmatických hodnôt T_{max} bol v rozmedzí 1,7 až 6,0 hodín. Priemerné plazmatické hodnoty C_{max} a AUC sa zvyšovali približne proporcionálne k dávke naprieč hodnoteným rozmedzím dávky. Po viacnásobných dávkach nedochádzalo k žiadnemu zvýšeniu plazmatických parametrov expozície (C_{max} a AUC).

Distribúcia

Údaje z pitiev pacientov (n = 3) ukazujú, že intratekálne podaný nusinersen sa do značnej miery distribuuje v CNS a dosahuje terapeutické hladiny v cieľových tkanivách miechy. Prítomnosť nusinersenu sa preukázala aj v neurónoch a iných typoch buniek miechy a mozgu a taktiež v periférnych tkanivách, ako sú kostrové svaly, pečeň a obličky.

Biotransformácia

Nusinersen sa metabolizuje pomaly a to najmä hydrolýzou, ktorá je spostredkovaná exonukleázou (3' - a 5'). Nie je substrát, alebo inhibítor, alebo induktor enzýmov CYP450.

Eliminácia

Priemerný terminálny polčas eliminácie z CSF sa odhaduje na 135 až 177 dní. Ako primárna cesta eliminácie nusinersenu a jeho metabolitov sa predpokladá vylučovanie močom.

Interakcie

In vitro štúdie ukázali, že nusinersen nie je induktor alebo inhibítor oxidatívneho metabolizmu sprostredkovaného CYP450, a preto by nemal interferovať s inými liekmi o tieto metabolické dráhy. Nusinersen nie je substrát alebo inhibítor ľudských prenášačov BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 alebo BSEP.

Charakteristiky u osobitných populácií pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene

Farmakokinetika nusinersenu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa neskúmala. Vplyv pečenej alebo obličkovej insuficiencie ako premenných sa nemohol dôkladne hodnotiť v populačnom PK modeli vzhľadom na vzácnosť pacientov s nálezom klinicky relevantnej pečenej alebo obličkovej insuficiencie. Populačné PK analýzy neodhalili žiadnu zjavnú koreláciu medzi klinickými biochemickými pečenevými a obličkovými markermi a variabilitou medzi jednotlivými pacientmi.

Rasa

Väčšina sledovaných pacientov boli belosi. Populačná PK analýza naznačuje, že je nepravdepodobné ovplyvnenie PK nusinersenu rasou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál nusinersenu, sa neuskutočnili.

Mutagenita

U nusinersenu sa nepreukázali žiadne známky genotoxicity.

Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity sa vykonali použitím subkutánneho podania nusinersenu myšiam a králikom. Nepozoroval sa žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc, embryofetálny vývin alebo prenatalný/postnatálny vývin.

Toxikológia

V štúdiách toxicity po opakovanom (14 týždňov a 53 týždňov) intratekálnom podávaní mladým makakom jávskym bol nusinersen dobre tolerovaný. Výnimkou bol akútny, prechodný deficit spinálnych reflexov v dolnej časti miechy, ktorý sa vyskytol pri najvyšších hladinách dávok v každej štúdii (3 alebo 4 mg na dávku; čo je ekvivalentné 30 alebo 40 mg na intratekálnu dávku u pacientov). Tieto účinky sa pozorovali počas niekoľkých hodín po podaní dávky a vo všeobecnosti vymizli do 48 hodín.

V 53-týždňovej štúdii s intratekálnym podávaním makakom jávskym sa nepozorovali žiadne toxické účinky pri hladinách až 14-násobne prevyšujúcich odporúčanú ročnú klinickú udržiavaciu dávku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
hydrogénfosforečnan sodný
chlorid sodný
chlorid draselný
dihydrát chloridu vápenatého
hexahydrát chloridu horečnatého
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať v škatuli na ochranu pred svetlom.

Ak nie je k dispozícii chladnička, Spinraza sa môže uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom pri teplote do 30 °C alebo nižšej po dobu maximálne 14 dní.

Pred podaním sa v prípade potreby môžu neotvorené injekčné liekovky Spinrazy vybrať z chladničky alebo do nej vrátiť. Ak sa vyberú z pôvodnej škatule, celkový čas uchovávania po vybratí z chladničky nesmie prekročiť 30 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml v sklenenej injekčnej liekovke typu I s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom a plastovým viečkom.

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka v škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním

1. Injekčná liekovka Spinrazy sa musí pred podaním skontrolovať na prítomnosť častíc. Ak sa spozorujú častice a/alebo tekutina v injekčnej liekovke nie je číra a bezfarebná, injekčná liekovka sa nesmie použiť.
2. Pri príprave roztoku Spinrazy na intratekálne podanie sa musí použiť aseptická technika.
3. Injekčná liekovka sa musí pred podaním vybrať z chladničky a nechať ohriať na izbovú teplotu (25 °C) bez použitia vonkajších zdrojov tepla.
4. Ak sa injekčná liekovka neotvorí a roztok sa nepoužije, musí sa vrátiť späť do chladničky (pozri časť 6.4).
5. Tesne pred podaním odstráňte plastové viečko a vsuňte ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred uzáveru, aby sa natiahol príslušný objem. Spinraza sa nesmie riediť. Nie je potrebné používať externé filtre.

6. Roztok, ktorý bol natiahnutý do injekčnej striekačky a nepoužije sa v priebehu 6 hodín, sa musí zlikvidovať.

7. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1188/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Na účely posúdenia dlhodobej účinnosti a bezpečnosti nusinersenu u symptomatických pacientov so spinálnou svalovou atrofiou má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky predĺženej otvorenej štúdie fázy 3 (SHINE, CS11)	Predloženie výsledkov štúdie: august 2023.

Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Na účely posúdenia dlhodobej účinnosti a bezpečnosti nusinersenu u presymptomatických pacientov so spinálnou svalovou atrofiou má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky otvorenej štúdie fázy 2 (NURTURE (SM201))	Predloženie výsledkov štúdie: apríl 2023.
--	---

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Spinraza 12 mg injekčný roztok
nusinersen

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje sodnú soľ nusinersenu, čo zodpovedá 12 mg nusinersenu (2,4 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogénfosforečnan sodný, chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrát chloridu vápenatého, hexahydrát chloridu horečnatého, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intratekálne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1188/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Spinraza 12 mg injekčný roztok
nusinersen
Na intratekálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Spinraza 12 mg injekčný roztok

nusinersen

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako bude vám alebo vášmu dieťaťu podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Spinraza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Spinrazu
3. Ako sa Spinraza podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Spinrazu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Spinraza a na čo sa používa

Spinraza obsahuje liečivo *nusinersen*, ktorý patrí do skupiny liekov známych ako *antisense oligonukleotidy*. Spinraza sa používa na liečbu genetického ochorenia nazývaného *spinálna svalová atrofia* (z anglického názvu *spinal muscular atrophy*, SMA).

Spinálna svalová atrofia je spôsobená nedostatkom bielkoviny nazývanej *survival motor neuron* (SMN) v tele. To má za následok stratu nervových buniek v mieche, čo vedie k slabosti svalov ramien, bokov, stehien a hornej časti chrbta. Tiež to môže oslabiť svaly, ktoré sa používajú na dýchanie a prehĺtanie.

Spinraza účinkuje tak, že pomáha telu vytvoriť viac bielkoviny SMN, ktorej majú ľudia s SMA nedostatok. To zmenší stratu nervových buniek a tak môže zlepšiť svalovú silu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Spinrazu

Spinraza sa nesmie podávať:

- ak ste vy alebo vaše dieťa **alergickí na nusinersen** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak ste si nie istí, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostane Spinrazu.

Upozornenia a opatrenia

Existuje riziko vedľajších účinkov vyskytujúcich sa po podaní Spinrazy procedúrou lumbálnej punkcie (pozri časť 3). Tieto môžu zahŕňať bolesť hlavy, vracanie a bolesť chrbta. Problémy s podávaním lieku týmto spôsobom sa môžu vyskytnúť tiež u veľmi mladých pacientov a u pacientov so skoliózou (vychýlená a zakrivená chrbtica).

U ďalších liekov, ktoré patria do rovnakej skupiny liekov ako Spinraza, bol preukázaný vplyv na krvné bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi. Predtým, ako vám alebo vášmu dieťaťu podajú Spinrazu, môže váš lekár rozhodnúť o vykonaní krvného testu, aby skontroloval, či sa vám alebo vášmu dieťaťu zráža krv správnym spôsobom. To nemusí byť potrebné pri každom podaní Spinrazy vám alebo vášmu dieťaťu.

U ďalších liekov, ktoré patria do rovnakej skupiny liekov ako Spinraza, bol preukázaný vplyv na obličky. Predtým, ako vám alebo vášmu dieťaťu podajú Spinrazu, môže váš lekár rozhodnúť o vykonaní vyšetrenia moču, aby skontroloval, či vaše obličky alebo obličky vášho dieťaťa fungujú normálne. To nemusí byť potrebné pri každom podaní Spinrazy vám alebo vášmu dieťaťu.

Predtým, ako vám alebo vášmu dieťaťu podajú Spinrazu, obráťte sa na svojho lekára.

Iné lieky a Spinraza

Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú tento liek. Počas tehotenstva a dojčenia je vhodnejšie sa používaniu Spinrazy vyhnúť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Spinraza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Spinraza obsahuje malé množstvo sodíka.

Každá dávka Spinrazy obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka. Je v podstate 'bez sodíka', a môže sa použiť u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

3. Ako sa Spinraza podáva

Zvyčajná dávka Spinrazy je 12 mg.

Spinraza sa podáva:

- V prvý deň liečby, 0. deň
- Potom okolo 14. dňa, 28. dňa a 63. dňa
- Potom raz za 4 mesiace.

Spinraza sa podáva injekciou do dolnej časti chrbta. Takáto injekcia sa nazýva lumbálna punkcia a vykoná sa vpichom ihly do oblasti okolo miechy. Bude to vykonávať lekár, ktorý má skúsenosti s vykonávaním lumbálnych punkcií. Počas procedúry vám alebo vášmu dieťaťu možno bude tiež podaný liek na uvoľnenie alebo uspatie.

Ako dlho používať Spinrazu

Váš lekár vám povie, ako dlho je potrebné, aby ste vy alebo vaše dieťa dostávali Spinrazu. Neukončujte liečbu Spinrazou, kým vám lekár nepovie, aby ste tak urobili.

Ak vy alebo vaše dieťa vynecháte injekciu

Ak vy alebo vaše dieťa vynecháte dávku Spinrazy, obráťte sa na svojho lekára, aby bola Spinraza podaná čo najskôr.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako sa Spinraza podáva, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky lumbálnej punkcie

Počas podávania Spinrazy alebo krátko potom sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky súvisiace s lumbálnou punkciou. Väčšina týchto vedľajších účinkov bola hlásená v priebehu 72 hodín po procedúre.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Bolesť chrbta
- Bolesť hlavy

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- Vracanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia](#) uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Spinrazu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte v škatuli na ochranu pred svetlom.

Ak nie je k dispozícii chladnička, Spinraza sa môže uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom pri teplote do 30 °C alebo nižšej po dobu maximálne 14 dní.

V prípade potreby sa môžu neotvorené injekčné liekovky Spinrazy vybrať z chladničky alebo do nej vrátiť. Ak sa vyberú z pôvodnej škatule, celkový čas uchovávania po vybratí z chladničky nesmie prekročiť 30 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Spinraza obsahuje

- Liečivo je nusinersen.
- Jedna injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje sodnú soľ nusinersenu, čo zodpovedá 12 mg nusinersenu.
- Jeden ml obsahuje 2,4 mg nusinersenu.
- Ďalšie zložky sú dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogénfosforečnan sodný, chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrát chloridu vápenatého, hexahydrát chloridu horečnatého, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu.

Ako vyzerá Spinraza a obsah balenia

Spinraza je číry bezfarebný injekčný roztok.

Jedna škatuľa Spinrazy obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Veľká Británia

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 Latvijā
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

1. Injekčná liekovka Spinrazy sa musí pred podaním skontrolovať na prítomnosť častíc. Ak sa spozorujú častice a/alebo tekutina v injekčnej liekovke nie je číra a bezfarebná, injekčná liekovka sa nesmie použiť.
2. Pri príprave roztoku Spinrazy na intratekálne podanie sa musí použiť aseptická technika.

3. Injekčná liekovka sa musí pred podaním vybrať z chladničky a nechať ohriať na izbovú teplotu (25 °C) bez použitia vonkajších zdrojov tepla.
4. Ak sa injekčná liekovka neotvorí a roztok sa nepoužije, musí sa vrátiť späť do chladničky.
5. Tesne pred podaním odstráňte plastové viečko a vsuňte ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred uzáveru, aby sa natiahol príslušný objem. Spinraza sa nesmie riediť. Nie je potrebné používať externé filtre.
6. Spinraza sa podáva ako intratekálna bolusová injekcia počas 1 až 3 minút s použitím ihly na spinálnu anestéziu.
7. Injekcia sa nesmie podať do oblastí kože, na ktorých sú prejavy infekcie alebo zápalu.
8. Odporúča sa, aby sa pred podaním Spinrazy odobral taký objem CSF, ktorý je ekvivalentný objemu Spinrazy určenému na podanie injekcie.
9. Roztok, ktorý bol natiahnutý do injekčnej striekačky a nepoužije sa v priebehu 6 hodín, sa musí zlikvidovať.
10. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.