

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sprinraza 12 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Κάθε ml περιέχει 2,4 mg nusinersen.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα με pH περίπου 7,2.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

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

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

Διάρκεια θεραπείας

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

Παράλειψη ή καθυστέρηση δόσης

Αν μια δόση εφόδου ή συντήρησης καθυστερήσει ή παραλειφθεί, το Sprinraza θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα του Πίνακα 1 παρακάτω.

Πίνακας 1: Συστάσεις σχετικά με την καθυστέρηση ή παράλειψη δόσης

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσης	Χρονοδιάγραμμα χορήγησης δόσης
Δόση εφόδου	
<ul style="list-style-type: none">Χορηγήστε τη δόση εφόδου που έχει καθυστερήσει ή παραλειφθεί το συντομότερο δυνατόν, με διάστημα τουλάχιστον 14 ημερών μεταξύ των δόσεων. Συνεχίστε με τις επόμενες δόσεις στα προκαθορισμένα μεσοδιαστήματα από την τελευταία δόση. <p>π.χ. εάν η τρίτη δόση εφόδου χορηγηθεί με καθυστέρηση 30 ημερών την Ημέρα 58 (αντί της Ημέρας 28 βάσει του αρχικού χρονοδιαγράμματος), τότε η τέταρτη δόση εφόδου θα πρέπει να χορηγηθεί 35 ημέρες αργότερα, την Ημέρα 93 (αντί της Ημέρας 63 βάσει του αρχικού χρονοδιαγράμματος) με μια δόση συντήρησης 4 μήνες μετά.</p>	
Δόση συντήρησης	
Χρονοδιάγραμμα χορήγησης δόσης	
> 4 έως < 8 μήνες από την τελευταία δόση	<ul style="list-style-type: none">Χορηγήστε τη δόση συντήρησης που έχει καθυστερήσει το συντομότερο δυνατόν. Στη συνέχειαΧορηγήστε την επόμενη δόση συντήρησης σύμφωνα με το αρχικό χρονοδιάγραμμα, εφόσον αυτές οι δύο δόσεις χορηγούνται με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 14 ημερών*
≥ 8 έως < 16 μήνες από την τελευταία δόση	<ul style="list-style-type: none">Χορηγήστε τη δόση που έχει παραλειφθεί το συντομότερο δυνατόν και, στη συνέχεια, την επόμενη δόση 14 ημέρες αργότερα*
≥ 16 έως < 40 μήνες από την τελευταία δόση	<ul style="list-style-type: none">Χορηγήστε τη δόση που έχει παραλειφθεί το συντομότερο δυνατόν και, στη συνέχεια, την επόμενη δόση 14 ημέρες αργότερα, ακολουθούμενη από μια τρίτη δόση 14 ημέρες αργότερα*
≥ 40 μήνες από την τελευταία δόση	<ul style="list-style-type: none">Χορηγήστε ολόκληρο το σχήμα εφόδου στα διαστήματα σύμφωνα με τη συνταγογράφηση (Ημέρες 0, 14, 28 και 63)*
*κατόπιν, σε συνέχεια των παραπάνω συστάσεων, θα πρέπει να χορηγείται μια δόση συντήρησης 4 μήνες μετά την τελευταία δόση και να επαναλαμβάνεται κάθε 4 μήνες.	

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Το Spinraza προορίζεται για ενδορραχιαία χρήση μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης.

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

Το Spinraza χορηγείται ως ταχεία (bolus) ενδορραχιαία ένεση για χρονικό διάστημα 1 έως 3 λεπτών, με χρήση βελόνας ραχιαίας αναισθησίας. Η ένεση δεν πρέπει να χορηγείται σε περιοχές δέρματος όπου υπάρχουν σημεία λοίμωξης ή φλεγμονής. Πριν από τη χορήγηση του Spinraza, συνιστάται να

αφαιρείται ο όγκος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) που αντιστοιχεί στον όγκο του Spinraza που πρόκειται να ενεθεί.

Μπορεί να απαιτείται καταστολή για τη χορήγηση του Spinraza, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο υπερήχου (ή άλλων τεχνικών απεικόνισης) ως οδηγός για την ενδορραχιαία χορήγηση του Spinraza, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς και σε ασθενείς με σκολίωση. Βλ. οδηγίες χρήσης στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαδικασία οσφονοωτιαίας παρακέντησης

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

Θρομβοπενία και ανωμαλίες στην πήξη

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

Νεφρική τοξικότητα

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

Υδροκέφαλος

Επικοινωνών υδροκέφαλος μη σχετιζόμενος με μηνιγγίτιδα ή αιμορραγία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nusinersen μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Σε κάποιους ασθενείς εμφυτεύθηκε κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση. Σε ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης για υδροκέφαλο. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με nusinersen σε ασθενείς με κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση δεν είναι προς το παρόν γνωστά και η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Έκδοχα

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο των 5 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Κάλιο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά φιαλίδιο των 5 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Θηλασμός

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

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη χορήγηση του Spinraza ήταν κεφαλαλγία, έμετος και οσφυαλγία.

Η ασφάλεια του Spinraza αξιολογήθηκε στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών, συγκεκριμένα με βάση δύο κλινικές μελέτες Φάσης 3 σε βρέφη (CS3B) και παιδιά (CS4) με SMA, σε μία μελέτη Φάσης 2 σε βρέφη και παιδιά με SMA (CS7), καθώς και σε ανοιχτές μελέτες που συμπεριλάμβαναν προ-συμπτωματικά βρέφη (CS5) γενετικά διαγνωσμένα με SMA και βρέφη και παιδιά με SMA. Στη Μελέτη CS11 συμμετείχαν ασθενείς με SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία και SMA όψιμης έναρξης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν ολοκληρώσει τις μελέτες CS3B, CS4 και CS12. Από τους 352 ασθενείς που έλαβαν Spinraza έως και μια μέγιστη διάρκεια θεραπείας 5 ετών, 271 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 1 έτος.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Sprinraza βασίζεται σε δεδομένα από ασθενείς κλινικών δοκιμών και από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη χορήγηση του Sprinraza συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στα παρακάτω δεδομένα συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση του Sprinraza

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μηνιγγίτιδα	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία**	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία* Άσηπτη μηνιγγίτιδα	Πολύ συχνές Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος*	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία*	Πολύ συχνές

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με τη διαδικασία οσφουονωτιαίας παρακέντησης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να θεωρηθούν εκδηλώσεις του συνδρόμου μετά από οσφουονωτιαία παρακέντηση. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στη μελέτη CS4 (SMA όψιμης έναρξης) με επίπτωση τουλάχιστον 5% υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Sprinraza (n=84) σε σχέση με την εικονική θεραπεία.

**π.χ. αγγειοοίδημα, κνίδωση και εξάνθημα.

Έχουν παρατηρηθεί συμβάντα επικοινωνούντα υδροκέφαλο μετά την κυκλοφορία στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

Ανοσογονικότητα

Η ανοσολογική ανταπόκριση στο nusinersen προσδιορίστηκε σε 346 ασθενείς όπου αρχικά δείγματα πλάσματος και δείγματα πλάσματος μετά την έναρξη, αξιολογήθηκαν για αντισώματα έναντι του φαρμάκου (*anti-drug antibodies*, ADA). Συνολικά, η επίπτωση των ADAs ήταν χαμηλή, καθώς 15 (4%) ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν συνολικά ως θετικοί σε ADA, εκ των οποίων 4 εμφάνισαν παροδική αντίγνωση, 5 εμφάνισαν ανθεκτική παρουσία και 6 ασθενείς είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα που δεν ήταν δυνατό να κατηγοριοποιηθούν ως παροδικά ή ανθεκτικά τη στιγμή της αποκοπής δεδομένων. Η επίπτωση της ανοσογονικότητας στην ασφάλεια δεν αναλύθηκε επίσημα, καθώς ο αριθμός ασθενών με ADAs ήταν μικρός. Ωστόσο, εξετάστηκαν μεμονωμένα δεδομένα ασφάλειας για τις περιπτώσεις ασθενών θετικών σε ADA λόγω της θεραπείας και δεν εντοπίστηκαν αξιοσημείωτα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος:
www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά φάρμακα για τη θεραπεία των μυοσκελετικών παθήσεων, κωδικός ATC: M09AX07

Μηχανισμός δράσης

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Συμπτωματικοί ασθενείς

Έναρξη κατά τη βρεφική ηλικία

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

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

Κατά την τελική ανάλυση, σε ένα στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών επετεύχθη ο ορισμός του ανταποκρινόμενου σε κινητικό ορόσημο στην ομάδα του Spinraza (51%) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής θεραπείας (0%) ($p < 0,0001$). Ως πρωτεύον τελικό σημείο αξιολογήθηκε ο χρόνος έως τον θάνατο ή τη μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής (≥ 16 ώρες μηχανικής υποστήριξης αναπνοής/ημέρα συνεχόμενα για > 21 ημέρες ελλείπει ενός οξέος αναστρέψιμου συμβάματος ή τραχειοστομίας). Σε ασθενείς στην ομάδα του Spinraza παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στην επιβίωση χωρίς συμβάματα, τη συνολική επιβίωση, το ποσοστό ασθενών στο οποίο επετεύχθη ο ορισμός του ανταποκρινόμενου σε κινητικό ορόσημο, και στο ποσοστό ασθενών με τουλάχιστον μια βελτίωση 4 σημείων από την αρχική τιμή στη βαθμολογία της Αξιολόγησης των Βρεφών με Νευρομυϊκή Νόσο του Παιδιατρικού Νοσοκομείου της Φιλαδέλφεια (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) σε σύγκριση με εκείνους στην ομάδα εικονικής θεραπείας (Πίνακας 3).

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

Πίνακας 3: Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία στην τελική ανάλυση - Μελέτη CS3B

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza	Ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία
Επιβίωση		
Επιβίωση χωρίς συμβάματα²		
Αριθμός ασθενών που απεβίωσε ή έλαβε μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής	31 (39%)	28 (68%)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,53 (0,32 – 0,89)	
p-τιμή ⁶	p = 0,0046	

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza	Ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία
Συνολική επιβίωση² Αριθμός ασθενών που απεβίωσε Αναλογία Κινδύνου (95% CI) p-τιμή ⁶	13 (16%)	16 (39%)
	0,37 (0,18 – 0,77) p=0,0041	
Κινητική λειτουργία		
Κινητικά ορόσημα³ Ποσοστό επίτευξης προκαθορισμένων κριτηρίων ανταποκρινόμενου σε κινητικά ορόσημα (HINE παράγραφος 2) ^{4,5} Ποσοστό την Ημέρα 183 Ποσοστό την Ημέρα 302 Ποσοστό την Ημέρα 394 Ποσοστό με βελτίωση στη συνολική βαθμολογία κινητικών ορόσημων Ποσοστό με επιδείνωση στη συνολική βαθμολογία κινητικών ορόσημων	37 (51%) ¹ p<0,0001 41% 45% 54% 49 (67%) 1 (1%)	0 (0%) 5% 0% 0% 5 (14%) 8 (22%)
CHOP INTEND³ Ποσοστό στο οποίο επετεύχθη μια βελτίωση 4 σημείων Ποσοστό στο οποίο παρατηρήθηκε μια επιδείνωση 4 σημείων Ποσοστό με οποιαδήποτε βελτίωση Ποσοστό με οποιαδήποτε επιδείνωση	52 (71%) p<0,0001 2 (3%) 53 (73%) 5 (7%)	1 (3%) 17 (46%) 1 (3%) 18 (49%)

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

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

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

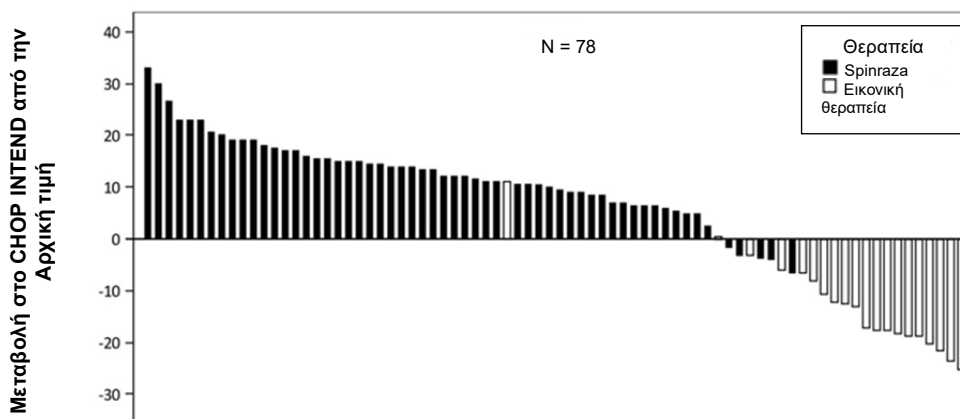
⁴Αξιολογήθηκε κατά την τελευταία Επίσκεψη Μελέτης της Ημέρας 183, της Ημέρας 302 και της Ημέρας 394.

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

⁶Με βάση τη δοκιμασία log-rank στρωματοποιημένη κατά διάρκεια της νόσου

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

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



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

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

Για να καταστεί δυνατή η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση αυτών των ασθενών, 89 ασθενείς (Spiraaza: n=65, εικονική θεραπεία: n=24) εντάχθηκαν στη Μελέτη CS11 (SHINE) κατά τη λήξη της Μελέτης CS3B. Η Μελέτη CS11 είναι μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης για ασθενείς με SMA που έχουν ήδη συμμετάσχει στις άλλες κλινικές μελέτες για το Spiraaza. Στη Μελέτη CS11 όλοι οι ασθενείς έλαβαν Spiraaza και η διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν από 65 έως 592 ημέρες (διάμεση διάρκεια 289 ημέρες) τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης. Βελτιώσεις της κινητικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών που συνέχισαν το Spiraaza από τη Μελέτη CS3B, καθώς και εκείνων που ξεκίνησαν το Spiraaza στη Μελέτη CS11 (Σχήμα 3), ενώ το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ξεκίνησαν τη θεραπεία νωρίτερα. Μεταξύ των ασθενών χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής κατά την έναρξη της Μελέτης CS11, η πλειονότητα αυτών ήταν εν ζωή και χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης.

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη Spiraaza στη Μελέτη CS3B και συμπεριλαμβανομένης της εμπειρίας στη Μελέτη CS11, ο διάμεσος χρόνος έως τον θάνατο ή τη μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής ήταν 73 εβδομάδες. Τη στιγμή μιας ενδιάμεσης ανάλυσης της Μελέτης CS11, 61 από τους 65 ασθενείς (94%) ήταν εν ζωή. Από τους 45 ασθενείς που δεν πληρούσαν τον ορισμό για μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής στη Μελέτη CS3B, 38 ασθενείς (84%) ήταν εν ζωή χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής στη Μελέτη CS11 τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης. Παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση των μέσων συνολικών βαθμολογιών για τα κινητικά ορόσημα (HINE-παράγραφος 2) (2,1, SD 4,36, n=22) και CHOP INTEND (4,68, SD 3,993, n=22) από την αρχική τιμή έως την Ημέρα 304 της Μελέτης CS11.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που ξεκίνησαν για πρώτη φορά θεραπεία με Spiraaza στη Μελέτη CS11 (n=24, εικονική θεραπεία στη Μελέτη CS3B) ήταν οι 17,8 μήνες (με εύρος 10 –23 μήνες) και η διάμεση βαθμολογία του CHOP INTEND τους ήταν 17,25 (με εύρος 2,0 –46,0) κατά την έναρξη της Μελέτης CS11. Τη στιγμή μιας ενδιάμεσης ανάλυσης, 22 από τους 24 ασθενείς (92%) ήταν εν ζωή. Από τους δώδεκα ασθενείς (50%) που δεν πληρούσαν τον ορισμό για μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής στη Μελέτη CS3B, 7 ασθενείς (58%) ήταν εν ζωή χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής στη Μελέτη CS11. Ο διάμεσος χρόνος έως τον θάνατο ή τη μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής ήταν 50,9 εβδομάδες έπειτα από την έναρξη θεραπείας με Spiraaza στη Μελέτη CS11. Παρατηρήθηκε βελτίωση των μέσων συνολικών βαθμολογιών για τα κινητικά ορόσημα (HINE-παράγραφος 2) (1,2, SD 1,8, n=12) και CHOP INTEND (3,58, SD 7,051, n=12) από την αρχική τιμή έως την Ημέρα 304 της Μελέτης CS11.

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

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που βελτιώθηκε σε μία ή περισσότερες κατηγορίες κινητικών ορόσημων (σύμφωνα με το HINE παράγραφος 2: αύξηση ≥ 2 σημείων [ή μέγιστη βαθμολογία] στην ικανότητα λακτίσματος ή εκούσιας λαβής Η αύξηση ≥ 1 σημείου στα κινητικά ορόσημα ελέγχου της κεφαλής, κύλισης, καθήμενης θέσης, ερπυσμού, ορθής στάσης ή βάδισης). Δώδεκα από τους 20 ασθενείς (60%) στη μελέτη πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο με βελτίωση της μέσης επίτευξης κινητικών ορόσημων με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε βελτίωση στη μέση βαθμολογία του CHOP INTEND με την πάροδο του χρόνου από την αρχική τιμή έως την ημέρα 1072 (μέση μεταβολή 21,30). Συνολικά, 11 από τους 20 ασθενείς (55%) πληρούσαν το τελικό σημείο αύξησης ≥ 4 σημείων της συνολικής βαθμολογίας του CHOP INTEND κατά την τελευταία επίσκεψη της μελέτης. Από τα 20 άτομα που εντάχθηκαν, 11 (55%) ήταν εν ζωή και χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής κατά την τελευταία επίσκεψη. Τέσσερις ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής και πέντε ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οψιμη έναρξη

Η μελέτη CS4 (CHERISH) ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με διαδικασία εικονικής θεραπείας μελέτη Φάσης 3 που διεξήχθη σε 126 συμπτωματικούς ασθενείς με SMA όψιμη έναρξης (έναρξη συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 6 μηνών). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 είτε σε Spinraza (με χορήγηση 3 δόσεων εφόδου και δόσεων συντήρησης κάθε 6 μήνες) είτε σε εικονική θεραπεία, με διάρκεια θεραπείας που κυμαινόταν από 324 έως 482 ημέρες. Η διάμεση ηλικία κατά τη διαλογή ήταν τα 3 έτη, και η διάμεση ηλικία κατά την έναρξη των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της SMA ήταν οι 11 μήνες. Η πλειοψηφία των ασθενών (88%) είχε 3 αντίγραφα του γονιδίου SMN2 (8% είχε 2 αντίγραφα, 2% είχε 4 αντίγραφα και 2% είχε άγνωστο αριθμό αντιγράφων). Κατά την έναρξη, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία στην Εκτεταμένη Κλίμακα Αξιολόγησης Κινητικής Λειτουργίας κατά Hammersmith (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) 21,6, μέση βαθμολογία στην αναθεωρημένη ενότητα δοκιμασιών για το άνω άκρο (*revised upper limb module*, RULM) 19,1, σε όλους είχε επιτευχθεί αυτόνομη καθήμενη θέση και σε κανέναν ασθενή δεν είχε επιτευχθεί αυτόνομη βάδιση. Οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκε πιο πιθανό να αναπτύξουν SMA Τύπου II ή III. Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν γενικά παρόμοια με εξαίρεση την ανισορροπία που υπήρχε στο ποσοστό των ασθενών που είχαν κάποια στιγμή επιτύχει την ικανότητα ορθής στάσης χωρίς υποστήριξη (13% των ασθενών στην ομάδα του Spinraza και 29% στην ομάδα της εικονικής θεραπείας) ή βάδισης με υποστήριξη (24% των ασθενών στην ομάδα του Spinraza και 33% στην ομάδα της εικονικής θεραπείας).

Κατά την τελική ανάλυση, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία HFMSE από την έναρξη έως τον Μήνα 15 στην ομάδα του Spinraza σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής θεραπείας (Πίνακας 4, Σχήμα 2). Η ανάλυση διεξήχθη στον πληθυσμό ITT (Spinraza: n=84, εικονική θεραπεία: n=42) και τα δεδομένα HFMSE μετά την έναρξη για ασθενείς χωρίς επίσκεψη τον Μήνα 15 καταλογίστηκαν με χρήση της μεθόδου πολλαπλού καταλογισμού. Μια ανάλυση του υποσυνόλου των ασθενών στον πληθυσμό ITT που είχαν παρατηρούμενες τιμές τον Μήνα 15 κατέδειξε συνεπή, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Από αυτούς που είχαν παρατηρούμενες τιμές τον Μήνα 15, ένα υψηλότερο ποσοστό των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με Spinraza είχε βελτίωση (73% έναντι 41%, αντίστοιχα) και ένα χαμηλότερο ποσοστό των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με Spinraza είχε επιδείνωση (23% έναντι 44%, αντίστοιχα) στη συνολική βαθμολογία HFMSE σε σύγκριση με την εικονική θεραπεία. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων λειτουργικής ικανότητας και της επίτευξης κινητικών ορόσημων κατά WHO, υποβλήθηκαν σε τυπικούς στατιστικούς ελέγχους και περιγράφονται στον Πίνακα 4.

Η έναρξη της θεραπείας το συντομότερο δυνατόν μετά την έναρξη των συμπτωμάτων οδήγησε σε γρηγορότερη και μεγαλύτερη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας σε σχέση με εκείνους με

καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, αμφότερες οι ομάδες παρουσίασαν όφελος σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής θεραπείας.

Πίνακας 4: Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία στην τελική ανάλυση - Μελέτη CS4¹

	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza	Ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία
Βαθμολογία της HFMSE Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία της HFMSE στους 15 μήνες ^{1,2,3}	3,9 (95% CI: 3,0, 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95% CI: -2,5, 0,5)
Ποσοστό ασθενών στο οποίο επετεύχθη βελτίωση τουλάχιστον 3 σημείων από την αρχική τιμή έως τον μήνα 15 ²	56,8% (95% CI: 45,6, 68,1) P=0,0006 ⁵	26,3% (95% CI: 12,4, 40,2)
RULM Μέση μεταβολή της αρχικής τιμής έως τον μήνα 15 στη συνολική βαθμολογία του RULM ^{2,3}	4,2 (95% CI: 3,4, 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95% CI: -0,6, 1,6)
Κινητικά ορόσημα κατά WHO Ποσοστό ασθενών στο οποίο επιτεύχθηκαν νέα κινητικά ορόσημα στους 15 μήνες ⁴	19,7% (95% CI: 10,9, 31,3) p=0,0811	5,9% (95% CI: 0,7, 19,7)

¹ Η CS4 διεκόπη μετά τη θετική στατιστική ανάλυση στο πρωτεύον τελικό σημείο κατά την ενδιάμεση ανάλυση (στατιστικά σημαντική βελτίωση από την αρχική βαθμολογία HFMSE παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Spinraza σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εικονική θεραπεία (Spinraza έναντι εικονικής θεραπείας: 4,0 έναντι -1,9, p=0,0000002))

² Αξιολογήθηκε με χρήση του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (*Intent to Treat*, ITT) (Spinraza n=84, εικονική θεραπεία n=42). Τα δεδομένα για ασθενείς χωρίς επίσκεψη τον Μήνα 15 καταλογίστηκαν με χρήση της μεθόδου πολλαπλού καταλογισμού

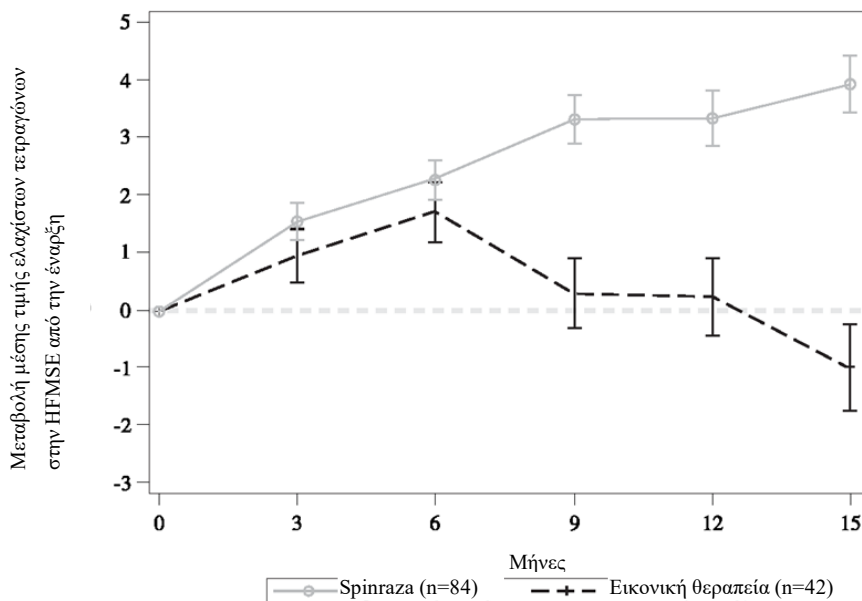
³ Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων

⁴ Αξιολογήθηκαν με χρήση του Συνόλου Δεδομένων Αποτελεσματικότητας (Efficacy Set) για τον Μήνα 15 (Spinraza n=66, εικονική θεραπεία n=34). Σε περιπτώσεις όπου έλειπαν δεδομένα οι αναλύσεις βασίστηκαν σε δεδομένα που καταλογίστηκαν.

⁵ Βασισμένο στη λογιστική παλινδρόμηση με την επίδραση της θεραπείας και τη στάθμιση ως προς την ηλικία κάθε ασθενούς κατά τη διαλογή και τη βαθμολογία HFMSE κατά την έναρξη

⁶ Ονομαστική p-τιμή

Σχήμα 2: Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία HFMSE με την πάροδο του χρόνου κατά την τελική ανάλυση (ITT) – Μελέτη CS4^{1,2}



¹Τα δεδομένα για ασθενείς χωρίς επίσκεψη τον Μήνα 15 καταλογίστηκαν με χρήση της μεθόδου πολλαπλού καταλογισμού

²Οι γραμμές σφάλματος υποδηλώνουν +/- τυπικό σφάλμα

Κατά την ολοκλήρωση της Μελέτης CS4 (CHERISH), 125 ασθενείς εντάχθηκαν στη Μελέτη CS11 (SHINE), στην οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν Spinraza. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν από 74 έως 474 ημέρες (διάμεση διάρκεια 250 ημέρες) τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης. Η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν Spinraza εμφάνισαν σταθεροποίηση ή βελτίωση της κινητικής λειτουργίας και το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ξεκίνησαν τη θεραπεία νωρίτερα.

Στους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με Spinraza στη Μελέτη CS4 (n=39), παρατηρήθηκε σταθεροποίηση ή επιπλέον βελτίωση των μέσων βαθμολογιών HFMSE (0,2, SD 3,06) και RULM (0,7, SD 2,69) από την αρχική τιμή έως την Ημέρα 265 της Μελέτης CS11.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που ξεκίνησαν θεραπεία με Spinraza στη Μελέτη CS11 (n=20) ήταν τα 4,0 έτη (με εύρος 3 – 8 έτη). Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε σταθεροποίηση ή βελτίωση των μέσων βαθμολογιών HFMSE (1,4, SD 4,02) και RULM (2,1, SD 2,56) από την αρχική τιμή έως την Ημέρα 265 της Μελέτης CS11.

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

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για μια περίοδο θεραπείας διάρκειας 3 ετών. Παρατηρήθηκε σταθερή βελτίωση σε ασθενείς με SMA Τύπου II οι οποίοι παρουσίασαν μέση βελτίωση από την αρχική βαθμολογία της HFMSE της τάξης του 5,1 (SD 4,05, n=11) την Ημέρα 253 και 9,1 (SD 6,61, n=9) την Ημέρα 1.050. Η μέση συνολική βαθμολογία ήταν 26,4 (SD 11,91) την Ημέρα 253 και 31,3 (SD 13,02) την Ημέρα 1.050. Δεν παρατηρήθηκε σταθεροποιημένη κατάσταση. Ασθενείς με SMA Τύπου III κατέδειξαν μέση βελτίωση από την αρχική βαθμολογία της HFMSE της τάξης του 1,3 (SD 1,87, n=16) την Ημέρα 253 και 1,2 (SD 4,64, n=11) την Ημέρα 1.050. Η μέση συνολική βαθμολογία ήταν 49,8 (SD 12,46) την Ημέρα 253 και 52,6 (SD 12,78) στις 1.050 ημέρες.

Σε ασθενείς με SMA Τύπου II διεξήχθη η ενότητα δοκιμασιών για το άνω άκρο (*Upper Limb Module test*) με μέση βελτίωση της τάξης του 1,9 (SD 2,68, n=11) την Ημέρα 253 και 3,5 (SD 3,32, n=9) την Ημέρα 1.050. Η μέση συνολική βαθμολογία ήταν 13,8 (SD 3,09) την Ημέρα 253 και 15,7 (SD 1,92) την Ημέρα 1.050.

Η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (*6 minute walk test*, 6MWT) πραγματοποιήθηκε μόνο σε περιπατητικούς ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς, παρατηρήθηκε μια μέση βελτίωση των 28,6 μέτρων (SD 47,22, n=12) την Ημέρα 253 και 86,5 μέτρων (SD 40,58, n=8) την Ημέρα 1.050. Η μέση απόσταση στο 6MWT ήταν 278,5 μέτρα (SD 206,46) την Ημέρα 253 και 333,6 μέτρα (SD 176,47) την Ημέρα 1.050. Σε δύο προηγουμένως περιπατητικούς με υποστήριξη ασθενείς (Τύπου III) επετεύχθη αυτόνομη βάδιση, και σε έναν μη περιπατητικό ασθενή (Τύπου II) επετεύχθη αυτόνομη βάδιση.

Μια πρόσθετη κλινική μελέτη, η CS7 (EMBRACE), άνοιξε για ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι να συμμετάσχουν στη Μελέτη CS3B ή τη Μελέτη CS4 λόγω της ηλικίας κατά τη διαλογή ή του αριθμού αντιγράφων του SMN2. Η CS7 είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με διαδικασία εικονικής θεραπείας μελέτη Φάσης 2 που διεξήχθη σε συμπτωματικούς ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία (≤ 6 μηνών) ή SMA όψιμης έναρξης (>6 μηνών) και 2 ή 3 αντίγραφα του SMN2 (Μέρος 1) και η οποία ακολουθείται από μια μακροπρόθεσμη ανοιχτή φάση επέκτασης (Μέρος 2). Στο Μέρος 1 της μελέτης, οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για ένα διάμεσο διάστημα 302 ημερών.

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν Spinraza ήταν εν ζωή κατά τον πρώιμο τερματισμό του Μέρους 1. Ωστόσο, ένας ασθενής στο σκέλος ελέγχου απεβίωσε την Ημέρα 289 της μελέτης. Επιπλέον, κανένας ασθενής της ομάδας θεραπείας με Spinraza ή της ομάδας εικονικής θεραπείας δεν χρειάστηκε μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής. Από τους 13 ασθενείς με SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία, οι 7 από τους 9 ασθενείς (78%, 95% CI: 45, 94) στην ομάδα θεραπείας με Spinraza και 0 από τους 4 ασθενείς (0%, 95% CI: 0, 60) στην ομάδα εικονικής θεραπείας πληρούσαν τα κριτήρια για ανταπόκριση στα κινητικά ορόσημα (σύμφωνα με το HINE παράγραφος 2: αύξηση ≥ 2 σημείων [ή μέγιστη βαθμολογία] στην ικανότητα λακτίσματος Ή αύξηση ≥ 1 σημείου στα κινητικά ορόσημα ελέγχου της κεφαλής, κύλισης, καθήμενης θέσης, ερπυσμού, ορθής στάσης ή βάδισης και βελτίωση σε περισσότερες κατηγορίες κινητικών ορόσημων από αυτές στις οποίες παρουσιάστηκε επιδείνωση). Από τους 8 ασθενείς με SMA όψιμης έναρξης, οι 4 από τους 5 ασθενείς (80%, 95% CI: 38, 96) στην ομάδα θεραπείας με Spinraza και οι 2 από τους 3 ασθενείς (67%, 95% CI: 21, 94) στην ομάδα εικονικής θεραπείας πληρούσαν αυτόν τον ορισμό ανταπόκρισης.

Ενήλικες

Κλινικά ευρήματα σε συνθήκες καθημερινής πρακτικής υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του nusinersen στη σταθεροποίηση ή βελτίωση της κινητικής λειτουργίας σε ορισμένους ενήλικες ασθενείς με SMA Τύπου II και III.

Έως τον μήνα 14 της θεραπείας με nusinersen, ο αριθμός των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση από την αρχική τιμή στο HFMSSE (≥ 3 βαθμοί) ήταν 53 από τους 129 ασθενείς, ο αριθμός των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση στο RULM (≥ 2 βαθμοί) ήταν 28 από τους 70 και, μεταξύ των περιπατητικών ασθενών ήταν 25 από τους 49 στο 6MWT (≥ 30 μέτρα).

Τα δεδομένα ασφάλειας στον ενήλικο πληθυσμό συμφωνούν με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του nusinersen και με τις συννοσηρότητες που συνδέονται με την υποκείμενη νόσο της SMA.

Προ-συμπτωματικά βρέφη

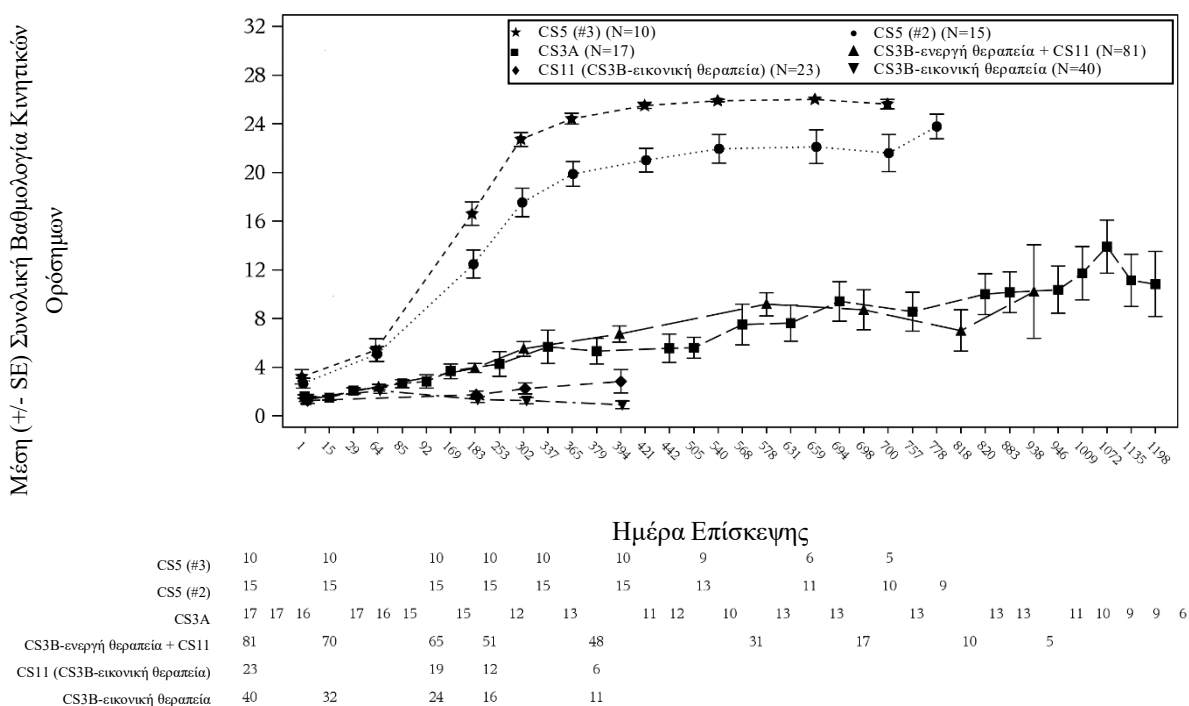
Η μελέτη CS5 (NURTURE) είναι μια ανοιχτή μελέτη σε προ-συμπτωματικά βρέφη γενετικά διεγνωσμένα με SMA, που εντάχθηκαν σε ηλικία 6 εβδομάδων ή μικρότερη. Οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκε πιο πιθανό να αναπτύξουν SMA Τύπου I ή II. Η διάμεση ηλικία κατά την πρώτη δόση ήταν 22 ημέρες.

Διεξήχθη μια ενδιάμεση ανάλυση όταν οι ασθενείς είχαν συμπληρώσει ένα διάμεσο διάστημα 27,1 μηνών (15,1–35,5 μήνες) στη μελέτη και η διάμεση ηλικία τους κατά την τελευταία επίσκεψη ήταν οι 26,0 μήνες (14,0–34,3 μήνες). Στην ενδιάμεση ανάλυση, και οι 25 ασθενείς (2 αντίγραφα του γονιδίου SMN2, n=15, 3 αντίγραφα του γονιδίου SMN2, n=10) ήταν εν ζωή χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής. Δεν ήταν δυνατή η εκτίμηση του πρωτεύοντος τελικού σημείου, δηλαδή του χρόνου μέχρι τον θάνατο ή την αναπνευστική παρέμβαση (που ορίζεται ως επεμβατική ή μη επεμβατική υποστήριξη αναπνοής για ≥ 6 ώρες/ημέρα συνεχώς για ≥ 7 συνεχόμενες ημέρες ή τραχειοστομία), καθώς υπήρχαν πολύ λίγα συμβάματα. Τέσσερις ασθενείς (2 αντίγραφα του SMN2) χρειάστηκαν αναπνευστική παρέμβαση για >6 ώρες/ημέρα για ≥ 7 συνεχόμενες ημέρες, ενώ και οι τέσσερις ξεκίνησαν μηχανική υποστήριξη αναπνοής κατά τη διάρκεια μιας οξείας αναστρέψιμης νόσου.

Οι ασθενείς πέτυχαν ορόσημα, μη αναμενόμενα στην Τύπου I ή Τύπου II SMA και πιο συνεπή με τη φυσιολογική ανάπτυξη. Στην ενδιάμεση ανάλυση, και οι 25 (100%) ασθενείς είχαν επιτύχει το κινητικό ορόσημο καθήμενης θέσης χωρίς υποστήριξη κατά WHO, ενώ 22 (88%) ασθενείς βάδιζαν με βοήθεια. Μεταξύ των ασθενών ηλικίας άνω του καθορισμένου κατά WHO εύρους αναμενόμενων ηλικιών επίτευξης (95° εκατοστημόριο), οι 17 από τους 22 (77%) ασθενείς είχαν επιτύχει βάδιση χωρίς βοήθεια. Η μέση βαθμολογία του CHOP INTEND κατά την τελευταία αξιολόγηση ήταν 61,0 (46–64) μεταξύ των ασθενών με 2 αντίγραφα του SMN2 και 62,6 (58–64) μεταξύ των ασθενών με 3 αντίγραφα του SMN2. Όλοι οι ασθενείς είχαν τη δυνατότητα αναρρόφησης και κατάποσης κατά την τελευταία αξιολόγηση, ενώ 22 (88%) βρέφη πέτυχαν τη μέγιστη βαθμολογία στο HINE παράγραφος 1.

Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξε κλινικά εκδηλωμένη SMA αξιολογήθηκε μεταξύ των ασθενών που έφτασαν στην επίσκεψη της Ημέρας 700 στην ενδιάμεση ανάλυση (n=16). Τα κριτήρια για κλινικά εκδηλωμένη SMA που ορίζονται από το πρωτόκολλο περιλάμβαναν: το προσαρμοσμένο στην ηλικία βάρος κάτω του πέμπτου εκατοστημορίου κατά WHO, μια μείωση 2 ή περισσότερων εκατοστημορίων στην καμπύλη μείζονος αύξησης βάρους, την τοποθέτηση διαδερμικού γαστρικού καθετήρα ή/και την ανικανότητα επίτευξης των αναμενόμενων ορόσημων ανάλογων της ηλικίας κατά WHO (καθήμενη θέση χωρίς υποστήριξη, όρθια στάση με βοήθεια, ερπυσμός με χέρια και γόνατα, βάδιση με βοήθεια, όρθια στάση χωρίς βοήθεια και βάδιση χωρίς βοήθεια). Την Ημέρα 700, οι 7 από τους 11 ασθενείς (64%) με 2 αντίγραφα του γονιδίου SMN2 και 0 από τους 5 ασθενείς (0%) με 3 αντίγραφα του SMN2 πληρούσαν τα κριτήρια για κλινικά εκδηλωμένη SMA που ορίζονται από το πρωτόκολλο. Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς αυξανόταν το βάρος και επετεύχθησαν ορόσημα κατά WHO, σε ασυμφωνία με την SMA Τύπου I. Μια σύγκριση κινητικών ορόσημων που επιτεύχθηκαν μεταξύ των ασθενών με συμπτωματική βρεφική έναρξη της SMA και με προ-συμπτωματική SMA απεικονίζεται στο Σχήμα 3.

Σχήμα 3: Μεταβολή σε Κινητικά Ορόσημα κατά HINE έναντι των ημερών της Μελέτης για τις Μελέτες CS3B (υπό κανονική και εικονική θεραπεία), CS3A, CS5 και CS11



Πληθυσμός που χρησιμοποιείται στο σχήμα: Άτομα της μελέτης CS5 στο σύνολο δεδομένων ITT με αριθμό αντιγράφων SMN2 όπως σημειώνεται εντός παρενθέσεων, CS3A: άτομα με 2 αντίγραφα SMN2, CS3B: άτομα με 2 αντίγραφα SMN2 στο σύνολο δεδομένων ITT. Για τη μελέτη CS3B, τα δεδομένα καταναμήθηκαν σε διαστήματα βάσει του χρόνου από την έναρξη. Για κάθε μελέτη, οι επισκέψεις με $n < 5$ δεν απεικονίζονται.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

Αλληλεπιδράσεις

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

Χαρακτηριστικά σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

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

Φυλή

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γονοτοξικότητα/Καρκινογένεση

Το nusinersen δεν έδειξε στοιχεία γονοτοξικότητας. Το nusinersen δεν ήταν καρκινογόνο σε μια 2ετή μελέτη που διενεργήθηκε σε ποντικούς με επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα 104 φορές υψηλότερα απ' ότι σε ασθενείς που λάμβαναν 12 mg nusinersen ως συντήρηση.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

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

Τοξικολογία

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

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

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

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Μέγεθος συσκευασίας ενός φιαλιδίου ανά κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για μία μόνο χρήση.

Οδηγίες για την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση

1. Το φιαλίδιο του Spiraza θα πρέπει να ελεγχθεί για σωματίδια πριν τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και το υγρό μέσα στο φιαλίδιο δεν είναι διαυγές και άχρωμο, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.
2. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία του διαλύματος Spiraza για ενδορραχιαία χορήγηση.

3. Το φιαλίδιο θα πρέπει να απομακρύνεται από το ψυγείο και να αφήνεται να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) χωρίς τη χρήση εξωτερικών πηγών θερμότητας, πριν τη χορήγηση.
4. Αν το φιαλίδιο παραμένει μη ανοιγμένο και δεν χρησιμοποιηθεί το διάλυμα, θα πρέπει να επιστραφεί στο ψυγείο (βλ. παράγραφο 6.4).
5. Λίγο πριν τη χορήγηση, αφαιρέστε το πλαστικό πώμα και εισάγετε τη βελόνα σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του καλύμματος για να αφαιρεθεί ο κατάλληλος όγκος. Το Spinraza δεν πρέπει να αραιώνεται. Δεν απαιτείται η χρήση εξωτερικών φίλτρων.
6. Σε περίπτωση που το διάλυμα που έχει αναρροφηθεί μέσα στη σύριγγα δεν χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών, πρέπει να απορρίπτεται.
7. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1188/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Μαΐου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Ιανουαρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Δανία

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

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

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του nusinersen σε συμπτωματικούς ασθενείς με νωτιαία μυϊκή ατροφία, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα της ανοιχτής μελέτης επέκτασης Φάσης 3 (SHINE, CS11)	Κατάθεση αποτελεσμάτων της μελέτης: 2 ^ο τρίμηνο του 2024.
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του nusinersen σε προ-συμπτωματικούς ασθενείς με νωτιαία μυϊκή ατροφία, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα της ανοιχτής μελέτης Φάσης 2 (NURTURE (SM201))	Κατάθεση αποτελεσμάτων της μελέτης: Απρίλιος 2026.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spinraza 12 mg ενέσιμο διάλυμα
nusinersen

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1188/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

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

Spinraza 12 mg ενέσιμο διάλυμα
nusinersen
Ενδορραχιαία χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Spinraza 12 mg ενέσιμο διάλυμα

nusinersen

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

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

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

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

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

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

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

Το Spinraza δεν πρέπει να χορηγείται:

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

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

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

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

Έχει υπάρξει ένας μικρός αριθμός αναφορών για ασθενείς που παρουσιάζουν υδροκέφαλο (συσσώρευση υπερβολικής ποσότητας υγρού γύρω από τον εγκέφαλο) μετά τη χορήγηση Spinraza. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς χρειάστηκε να εμφυτευτεί μια συσκευή που ονομάζεται κοιλιωπεριτοναϊκή παροχέτευση για την αντιμετώπιση του υδροκεφάλου. Εάν παρατηρήσετε συμπτώματα αύξησης του μεγέθους του κεφαλιού, μειωμένου επιπέδου συνείδησης, επίμονης ναυτίας, εμετού ή πονοκεφάλου, ή άλλα συμπτώματα που σας προκαλούν ανησυχία, ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον γιατρό του παιδιού σας ώστε να αναζητηθεί η απαραίτητη θεραπεία. Προς το παρόν δεν είναι γνωστά τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη συνέχιση του Spinraza ενώ υπάρχει τοποθετημένη κοιλιωπεριτοναϊκή παροχέτευση.

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

Άλλα φάρμακα και Spinraza

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

Κόηση και θηλασμός

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Το Spinraza περιέχει μικρή ποσότητα νατρίου

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο των 5 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου» και μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άτομα σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Το Spinraza περιέχει μικρή ποσότητα καλίου

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά φιαλίδιο των 5 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

3. Πώς χορηγείται το Spinraza

Η συνήθης δόση του Spinraza είναι 12 mg.

Το Spinraza χορηγείται:

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

Το Spinraza χορηγείται μέσω ένεσης στο κάτω μέρος της πλάτης. Αυτή η ένεση, που ονομάζεται οσφυονωτιαία παρακέντηση, πραγματοποιείται με την εισαγωγή μιας βελόνας στον χώρο γύρω από

τον νωτιαίο μυελό. Αυτή θα πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στη διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας φάρμακο το οποίο να σας κάνει να χαλαρώσετε ή να κοιμηθείτε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Για πόσο χρονικό διάστημα χρησιμοποιείται το Spinraza

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

Εάν εσείς ή το παιδί σας παραλείψετε μια ένεση

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

- Πόνος στην πλάτη
- Πονοκέφαλος
- Εμετός

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Σοβαρή λοίμωξη που σχετίζεται με την οσφυονωτιαία παρακέντηση (π.χ. μηνιγγίτιδα)
- Υδροκέφαλος (συσσώρευση υπερβολικής ποσότητας υγρού γύρω από τον εγκέφαλο)
- Μηνιγγίτιδα μη προκληθείσα από λοίμωξη (φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως αυχενική δυσκαμψία, πονοκέφαλος, πυρετός, ναυτία και έμετος)
- Υπερευαισθησία (μια αλλεργική ή ομοιάζουσα με αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών ή της γλώσσας σας, εξάνθημα ή φαγούρα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος:
www.moh.gov.cy/phs

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Spinraza

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

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

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

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

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

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Spinraza

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

Εμφάνιση του Spinraza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Spinraza είναι ένα διαυγές άχρωμο ενέσιμο διάλυμα.

Κάθε κουτί του Spinraza περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάθε φιαλίδιο είναι για μία μόνο χρήση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

Παρασκευαστής

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Δανία

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

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

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

1. Το φιαλίδιο του Spinraza θα πρέπει να ελεγχθεί για σωματίδια πριν τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και το υγρό μέσα στο φιαλίδιο δεν είναι διαυγές και άχρωμο, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.
2. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία του διαλύματος Spinraza για ενδορραχιαία χορήγηση.
3. Το φιαλίδιο θα πρέπει να απομακρύνεται από το ψυγείο και να αφήνεται να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) χωρίς τη χρήση εξωτερικών πηγών θερμότητας, πριν τη χορήγηση.
4. Αν το φιαλίδιο παραμένει μη ανοιγμένο και δεν χρησιμοποιηθεί το διάλυμα, θα πρέπει να επιστραφεί στο ψυγείο.
5. Λίγο πριν τη χορήγηση, αφαιρέστε το πλαστικό πώμα και εισάγετε τη βελόνα σύριγγας μέσα στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του καλύμματος για να αφαιρεθεί ο κατάλληλος όγκος. Το Spinraza δεν πρέπει να αραιώνεται. Δεν απαιτείται η χρήση εξωτερικών φίλτρων.
6. Το Spinraza χορηγείται ως ταχεία (bolus) ενδορραχιαία ένεση για χρονικό διάστημα 1 έως 3 λεπτών, με χρήση βελόνας ραχιαίας αναισθησίας.
7. Η ένεση δεν πρέπει να χορηγείται σε περιοχές δέρματος όπου υπάρχουν σημεία λοίμωξης ή φλεγμονής.
8. Συνιστάται ο όγκος του ENY, που αντιστοιχεί στον όγκο του Spinraza που πρόκειται να ενεθεί, να αφαιρείται πριν από τη χορήγηση του Spinraza.

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

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