

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Spinraza 12 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 5 ml sadrži nusinersennatrij što odgovara 12 mg nusinersena.
Jedan ml sadrži 2,4 mg nusinersena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra i bezbojna otopina čiji je pH približno 7,2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Spinraza je indicirana za liječenje spinalne mišićne atrofije uzrokovane mutacijom na kromosomu 5q.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Spinraza smije započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju spinalne mišićne atrofije (SMA).

Odluku o liječenju treba temeljiti na individualiziranoj stručnoj procjeni očekivanih koristi od liječenja za svakog pojedinog bolesnika, uravnoteženih u odnosu na mogući rizik od liječenja lijekom Spinraza. Bolesnici s izrazitom hipotonijom i respiratornim zatajenjem pri rođenju, u kojih lijek Spinraza nije ispitan, možda neće imati klinički značajnu korist zbog teškog nedostatka proteina za preživljenje motoričkih neurona (engl. *survival motor neuron*, SMN).

Doziranje

Preporučeno doziranje je 12 mg (5 ml) po primjeni.

Liječenje lijekom Spinraza potrebno je započeti što prije nakon postavljene dijagnoze, s 4 udarne doze 0., 14., 28. i 63. dana. Nakon toga potrebno je primjenjivati dozu održavanja jedanput svaka 4 mjeseca.

Trajanje liječenja

Nema dostupnih informacija o dugoročnoj djelotvornosti ovoga lijeka. Potrebu za nastavkom terapije potrebno je redovito provjeravati i razmatrati za pojedinog bolesnika, ovisno o njegovoj kliničkoj slici i odgovoru na terapiju.

Propuštene ili zakašnjele doze

Ako se zakasni ili propusti udarna doza ili doza održavanja, lijek Spinraza je potrebno primijeniti prema rasporedu u tablici 1 u nastavku.

Tablica 1: Preporuke za zakašnjele ili propuštene doze

Zakašnjela ili propuštena doza	Vrijeme primjene doze
Udarne doze	
<ul style="list-style-type: none">• Primijeniti zakašnjelu ili propuštenu udarnu dozu što je prije moguće pazeći da je između doza najmanje 14 dana razmaka; nastaviti sa sljedećim dozama u propisanim intervalima od zadnje doze. <p>npr. ako se treća udarna doza primjenjuje 30 dana kasnije, odnosno 58. dan od primjene prve doze (umjesto 28. dana prema izvornom rasporedu), onda se četvrta udarna doza treba primijeniti 35 dana kasnije, odnosno 93. dan od primjene prve doze (umjesto 63. dana prema izvornom rasporedu) uz dozu održavanja 4 mjeseca nakon toga.</p>	
Doza održavanja	Vrijeme primjene doze
> 4 do < 8 mjeseci od zadnje doze	<ul style="list-style-type: none">• Primijeniti zakašnjelu dozu održavanja što je prije moguće; zatim• sljedeću dozu održavanja prema izvorno planiranom datumu, pod uvjetom da se ove dvije doze primjenjuju u razmaku od najmanje 14 dana*;
≥ 8 do < 16 mjeseci od zadnje doze	<ul style="list-style-type: none">• Primijeniti propuštenu dozu što je prije moguće, a zatim sljedeću dozu 14 dana kasnije*;
≥ 16 do < 40 mjeseci od zadnje doze	<ul style="list-style-type: none">• Primijeniti propuštenu dozu što je prije moguće, zatim sljedeću dozu 14 dana kasnije, nakon čega slijedi treća doza 14 dana kasnije* ;
≥ 40 mjeseci od zadnje doze	<ul style="list-style-type: none">• Primijeniti cijeli udarni režim doziranja u propisanim intervalima (0., 14., 28. i 63. dan)*;

*slijedom gore navedenih preporuka, dozu održavanja treba primijeniti 4 mjeseca nakon zadnje doze i ponavljati svaka 4 mjeseca.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nusinersen nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljena te ih je potrebno pažljivo pratiti.

Oštećenje funkcije jetre

Nusinersen nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Nusinersen se ne metabolizira putem sustava enzima citokroma P450 u jetri pa je, stoga, malo vjerojatno da će biti potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Način primjene

Spinraza se primjenjuje intratekalno putem lumbalne punkcije.

Liječenje moraju provoditi zdravstveni radnici s iskustvom u izvođenju lumbalne punkcije.

Spinraza se primjenjuje kao intratekalna bolus injekcija tijekom 1 do 3 minute pomoću igle za spinalnu anesteziju. Injekcija se ne smije dati u područjima kože na kojima postoje znakovi infekcije ili upale. Prije primjene lijeka Spinraza preporučuje se izvući volumen cerebrospinalnog likvora koji odgovara volumenu lijeka Spinraza koji će se ubrizgati.

Možda će biti potrebna sedacija da bi se primijenila Spinraza, na što će ukazati kliničko stanje bolesnika.

Može se razmotriti intratekalna primjena lijeka Spinraza vođena ultrazvukom (ili drugim slikovnim tehnikama), osobito u mlađih bolesnika i bolesnika sa skoliozom; vidjeti upute za primjenu u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Postupak lumbalne punkcije

Postoji rizik od nuspojava povezanih s postupkom lumbalne punkcije (npr. glavobolja, bol u leđima, povraćanje; vidjeti dio 4.8). Potencijalne teškoće povezane s ovim putem primjene mogu se opaziti u vrlo mladih bolesnika i onih sa skoliozom. Prema odluci liječnika, može se razmotriti upotreba ultrazvuka ili druge slikovne tehnike kao pomoć pri intratekalnoj primjeni lijeka Spinraza.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Poremećaji koagulacije i trombocitopenija, uključujući akutnu tešku trombocitopeniju, opaženi su nakon primjene drugih supkutano ili intravenski primijenjenih protusmjernih oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, prije primjene lijeka Spinraza preporučuje se provesti laboratorijske testove trombocita i koagulacije.

Bubrežna toksičnost

Bubrežna toksičnost opažena je nakon primjene drugih supkutano i intravenski primijenjenih protusmjernih oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, preporučuje se određivanje proteina u mokraći (po mogućnosti iz uzorka prve jutarnje mokraće). Kod trajno povišene razine proteina u mokraći potrebno je razmotriti potrebu za daljnjom procjenom.

Hidrocefalus

Zabilježeni su slučajevi neopstruktivnog hidrocefalusa koji nije bio povezan s meningitisom ili krvarenjem u bolesnika liječenih nusinersenom nakon stavljanja lijeka u promet. Nekim je bolesnicima bio ugrađen ventrikuloperitonealni drenažni sustav (šant, engl. *shunt*). U bolesnika sa smanjenom razinom svijesti potrebno je uzeti u obzir mogućnost hidrocefalusa te provesti odgovarajući pregled. Koristi i rizici liječenja nusinersenom u bolesnika s ventrikuloperitonealnim drenažnim sustavom za sada nisu poznati pa je potrebno pažljivo razmotriti nastavak liječenja.

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici od 5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Kalij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po bočici od 5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. *In vitro* ispitivanja pokazala su da nusinersen nije ni induktor niti inhibitor metabolizma posredovanog CYP450. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je mala vjerojatnost interakcija s nusinersenom prouzročenih kompetitivnim vezanjem za proteine plazme ili kompeticijom s prijenosnicima ili njihovom inhibicijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni nusinersena u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu nusinersena tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se nusinersen/metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja nusinersenom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima toksičnosti na životinjama nisu bili opaženi učinci na plodnost u mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3). Nema dostupnih podataka o mogućim učincima na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nusinersen ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka Spinraza bile su glavobolja, povraćanje i bol u leđima.

Sigurnost lijeka Spinraza procijenjena je u kliničkim ispitivanjima, a temeljila se na dva klinička ispitivanja faze 3 u dojenčadi (CS3B) i djece (CS4) sa SMA-om, zajedno s jednim ispitivanjem faze 2 u dojenčadi i djece sa SMA-om (CS7) te u otvorenim ispitivanjima u koja su bila uključena predsimptomatska dojenčad (CS5) s genetičkom dijagnozom SMA te dojenčad i djeca sa SMA-om. Ispitivanjem CS11 obuhvaćena su dojenčad i bolesnici s kasnijim početkom bolesti, uključujući one koji su dovršili ispitivanja CS3B, CS4 i CS12. Od 352 bolesnika koji su primali lijek Spinraza do maksimalno 5 godina, 271 bolesnik liječen je najmanje godinu dana.

Tablični prikaz nuspojava

Procjena sigurnosti lijeka Spinraza temelji se na podacima bolesnika iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave povezane s primjenom lijeka Spinraza sažete su u tablici 2.

Ocjena nuspojava temelji se na sljedećim podacima o učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 2: Nuspojave povezane s primjenom lijeka Spinraza

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	meningitis	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost**	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja*	vrlo često
	aseptički meningitis	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje*	vrlo često

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima*	vrlo često

*Nuspojave za koje se smatra da su povezane s lumbalnom punkcijom i mogu se smatrati manifestacijama postpunkcijskog sindroma (poslije lumbalne punkcije). Te su nuspojave prijavljene u CS4 (kasniji nastup SMA) s incidencijom za najmanje 5% višom u bolesnika liječenih lijekom Spinraza (n=84) u usporedbi s bolesnicima u kojih je proveden placebo postupak (kontrolna skupina).

**npr. angioedem, urtikarija i osip.

Događaji neopstruktivnog hidrocefalusa opaženi su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Opis odabranih nuspojava

Opazene su nuspojave povezane s primjenom lijeka Spinraza putem lumbalne punkcije. Većina tih nuspojava zabilježena je unutar 72 sata nakon postupka. Incidencija i težina ovih događaja bile su sukladne događajima čiji se nastanak očekuje uz lumbalnu punkciju. U kliničkim ispitivanjima lijeka Spinraza nisu opažene nikakve ozbiljne komplikacije lumbalne punkcije, kao što su npr. ozbiljne infekcije.

Neke nuspojave često su povezane s lumbalnom punkcijom (npr. glavobolja i bol u leđima), nisu mogli biti ocijenjeni u dojenačkoj populaciji izloženoj lijeku Spinraza zbog ograničenosti komunikacije primjerene toj dobnoj skupini.

Imunogenost

Imunogeni odgovor na nusinersen bio je utvrđen u 346 bolesnika čiji su uzorci plazme na početku i nakon početka liječenja provjereni na protutijela na lijek. Sveukupna incidencija protutijela na lijek bila je niska, s ukupno 15 bolesnika (4 %) ocijenjenih pozitivnim na protutijela na lijek, od kojih su 4 imala privremen odgovor, 5 stalan, a 6 bolesnika imalo je odgovore koji se u trenutku prestanka prikupljanja podataka nisu mogli klasificirati ni kao privremeni ni kao trajni. Utjecaj imunogenosti na sigurnost službeno nije analiziran jer je broj bolesnika s protutijelima na lijek bio malen. Međutim, pregledani su pojedinačni podaci o sigurnosti za slučajeve pozitivne na protutijela na lijek koji su se pojavili tijekom liječenja, te nisu zabilježeni nikakvi značajni štetni događaji od interesa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nije bio zabilježen nijedan slučaj predoziranja povezan s nuspojavama.

U slučaju predoziranja, potrebno je osigurati potpuno liječenje uključujući savjetovanje sa zdravstvenim radnicima i pažljivo promatranje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali pripravci za liječenje bolesti mišićno-koštanog sustava, ATK oznaka: M09AX07.

Mehanizam djelovanja

Nusinersen je protusmjerni oligonukleotid (engl. *antisense oligonucleotide*, ASO) koji povećava udio uključenih egzona 7 u transkripte glasničke ribonukleinske kiseline (mRNK) gena za preživljenje motoričkih neurona 2 (engl. *survival motor neuron 2*, SMN2) tako što se veže na intronsko mjesto prigušivanja prekrajanja (engl. *intronic splice silencing site*, ISS-N1) koje se nalazi na intronu 7 SMN2 predglasničke ribonukleinske kiseline (pre-mRNK). Svojim vezanjem, protusmjerni oligonukleotid istiskuje čimbenike prekrajanja, koji inače potiskuju prekrajanje. Istiskivanje ovih čimbenika dovodi do zadržavanja egzona 7 u genu SMN2 mRNA pa tako, kad se stvara SMN2 mRNA, može se translirati u funkcionalni protein SMN pune duljine.

SMA je progresivna neuromuskularna bolest koju uzrokuju mutacije na kromosomu 5q u genu SMN1. Drugi gen SMN2, smješten blizu SMN1, odgovoran je za malu količinu proizvedenih SMN proteina. SMA je klinički spektar bolesti s težinom bolesti povezanom s manjim brojem kopija gena SMN2 i mlađom dobi pri pojavi simptoma.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Simptomatski bolesnici

Početak u dojenačkoj dobi

Ispitivanje CS3B (ENDEAR) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 kontrolirano placebo postupkom (engl. *sham procedure*), provedeno u 121 simptomatskog dojenčeta u dobi od ≤ 7 mjeseci s postavljenom dijagnozom SMA (početak simptoma prije dobi od 6 mjeseci).

Ispitivanje CS3B bilo je ustrojeno tako da se ocijeni učinak lijeka Spinraza na motoričku funkciju i preživljenje. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lijek Spinraza (prema odobrenom režimu doziranja) i skupinu u kojoj je proveden placebo postupak, a liječenje je trajalo u rasponu od 6 do 442 dana.

Medijan dobi u kojoj su počeli klinički znakovi i simptomi SMA bio je 6,5 tjedana u bolesnika liječenih lijekom Spinraza i 8 tjedana u kontrolnih bolesnika u kojih je proveden placebo postupak, s time da je 99% bolesnika imalo 2 kopije SMN2 gena te se smatralo da će najvjerojatnije razviti tip I SMA. Medijan dobi u kojoj su bolesnici primili prvu dozu iznosio je 164,5 dana u liječenih bolesnika i 205 dana u kontrolnih bolesnika u kojih je proveden placebo postupak. Početne značajke bolesti u bolesnika liječenih lijekom Spinraza i kontrolnih bolesnika u kojih je proveden placebo postupak bile su uglavnom slične, osim što su bolesnici liječeni lijekom Spinraza u usporedbi s kontrolnim bolesnicima na početku imali viši postotak paradoksalnog disanja (89% naspram 66%), pneumonije ili respiratornih simptoma (35% naspram 22%), poteškoća s gutanjem ili hranjenjem (51% naspram 29%) i potrebe za respiratornom potporom (26% naspram 15%).

U završnoj analizi, definiciju odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne točke motoričkog razvoja zadovoljio je statistički značajno veći postotak bolesnika u skupini liječenoj lijekom Spinraza (51%) nego u kontrolnoj skupini u kojoj je proveden placebo postupak (0%) ($p < 0,0001$). Kao mjera primarnog ishoda ocjenjivalo se vrijeme do smrti ili trajne ventilacije (≥ 16 sati ventilacije na dan neprekidno tijekom > 21 dana u odsutnosti akutnog reverzibilnog događaja ili traheostomije). Opaženi su statistički značajni učinci na preživljenje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*), ukupno preživljenje, udio bolesnika koji su zadovoljili definiciju odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne točke motoričkog razvoja i postotak bolesnika s poboljšanjem za najmanje 4 boda od početne vrijednosti rezultata Testa za neuromuskularnu bolest u dojenčeta Dječje bolnice u Philadelphiji (engl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*,

CHOP INTEND) u bolesnika u skupini koja je primala lijek Spinraza u usporedbi s onima u kontrolnoj skupini u kojih je proveden placebo postupak (tablica 3).

U podskupini za ocjenu djelotvornosti, 18 bolesnika (25%) u skupini koja je primala lijek Spinraza i 12 bolesnika (32%) u kontrolnoj skupini u kojoj je proveden placebo postupak zahtijevalo je trajnu ventilaciju. Od tih bolesnika, 6 (33%) u skupini koja je primala lijek Spinraza i 0 (0%) u kontrolnoj skupini zadovoljilo je kriterije odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne točke motoričkog razvoja definirane planom ispitivanja.

Tablica 3: Mjere primarnog i sekundarnog ishoda u završnoj analizi – ispitivanje CS3B

Parametar djelotvornosti	Bolesnici liječeni lijekom Spinraza	Kontrolni bolesnici u kojih je proveden placebo postupak
Preživljenje		
Preživljenje bez događaja²		
Broj bolesnika koji su umrli ili im je uvedena trajna ventilacija	31 (39%)	28 (68%)
Omjer hazarda (95% CI)	0,53 (0,32 – 0,89)	
p-vrijednost ⁶	p=0,0046	
Ukupno preživljenje²		
Broj umrlih bolesnika	13 (16%)	16 (39%)
Omjer hazarda (95% CI)	0,37 (0,18 – 0,77)	
p-vrijednost ⁶	p=0,0041	
Motorička funkcija		
Ključne točke motoričkog razvoja³		
Udio koji je zadovoljio unaprijed definirane kriterije odgovora na liječenje s obzirom na ključne točke motoričkog razvoja (HINE dio 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p<0,0001	0 (0%)
udio 183. dana	41%	5%
udio 302. dana	45%	0%
udio 394. dana	54%	0%
Udio s poboljšanjem ukupnog rezultata ocjene ključnih točki motoričkog razvoja	49 (67%)	5 (14%)
Udio s pogoršanjem ukupnog rezultata ocjene ključnih točki motoričkog razvoja	1 (1%)	8 (22%)

Parametar djelotvornosti	Bolesnici liječeni lijekom Spinraza	Kontrolni bolesnici u kojih je proveden placebo postupak
CHOP INTEND³		
Udio koji je postigao poboljšanje za 4 boda	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Udio koji je postigao pogoršanje za 4 boda	2 (3%)	17 (46%)
Udio s bilo kakvim poboljšanjem	53 (73%)	1 (3%)
Udio s bilo kakvim pogoršanjem	5 (7%)	18 (49%)

¹Ispitivanje CS3B bilo je zaustavljeno nakon pozitivne statističke analize mjere primarnog ishoda u interim analizi (statistički značajno veći postotak bolesnika zadovoljio je definiciju odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne točke motoričkog razvoja u skupini koja je primala lijek Spinraza (41%) nego u kontrolnoj skupini u kojoj je proveden placebo postupak (0%), p<0,0001).

²U završnoj analizi, preživljenje bez događaja i ukupno preživljenje procijenjeni su u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *Intent to Treat population*) (ITT Spinraza n=80; kontrola n=41).

³U završnoj analizi, analize rezultata testa CHOP INTEND i ocjene ključnih točki motoričkog razvoja provedene su na podskupini za ocjenu djelotvornosti (Spinraza n=73; kontrola n=37).

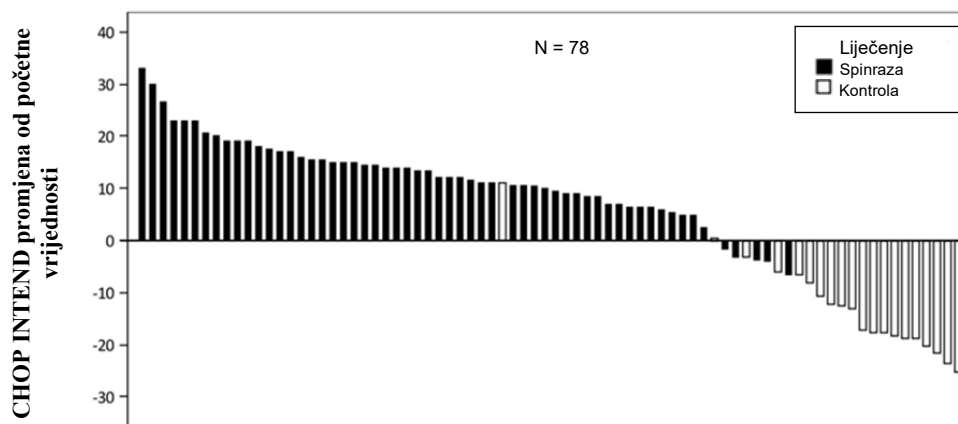
⁴Ocijenjeno prilikom posljednjeg pregleda bolesnika u ispitivanju na 183. dan, 302. dan ili 394. dan.

⁵Prema 2. dijelu Neurološkog pregleda dojenčeta prema istraživačkoj skupini iz Hammersmitha (engl. *Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE): za ovu primarnu analizu, odgovor na liječenje bio je definiran kao povećanje za ≥ 2 boda [ili maksimalni broj bodova] u sposobnosti udaranja nožicama, ILI povećanje za ≥ 1 bod za ključne točke motoričkog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sjedenja, puzanja, stajanja ili hodanja, I poboljšanje u više kategorija ključnih točki motoričkog razvoja nego pogoršanje.

⁶Na temelju log-rang testa stratificiranog prema trajanju bolesti.

Opseg poboljšanja rezultata testa CHOP INTEND prikazan je u slici 1 (promjena od početnog rezultata za svakog ispitanika).

Slika 1: Promjena rezultata testa CHOP INTEND od početka do posljednjeg pregleda u ispitivanju na 183. dan, 302. dan ili 394. dan – ispitivanje Ender /CS3B (podskupina za ocjenu djelotvornosti)



Napomena 1: Najniži stupci na crti 0 označavaju vrijednost 0.

Napomena 2: Od 110 bolesnika u podskupini za ocjenu djelotvornosti, 29 je umrlo (13 (18%) u skupini koja je primala lijek Spinraza i 16 (43%) u kontrolnoj skupini), dok su se 3 bolesnika povukla iz ispitivanja zbog drugog razloga osim smrti (2 (3%) u skupini koja je primala lijek Spinraza i 1 (3%) u kontrolnoj skupini) pa stoga nisu bili uključeni u ovu analizu djelotvornosti.

Da bi se omogućilo dugoročno praćenje tih bolesnika, krajem ispitivanja CS3B, 89 bolesnika (Spinraza: n = 65; kontrola placebom: n = 24) uključeno je u ispitivanje CS11 (SHINE). Ispitivanje CS11 otvoreni je produžetak ispitivanja za bolesnike sa SMA-om koji su prethodno sudjelovali u drugim kliničkim ispitivanjima lijeka Spinraza. U ispitivanju CS11 svi su bolesnici primali Spinrazu, a duljina liječenja u trenutku interim analize kretala se od 65 do 592 dana (medijan je bio 289 dana). Poboljšanja motoričke funkcije uočena su u bolesnika koji su nastavili primati lijek Spinraza nakon ispitivanja CS3B, kao i u onih u kojih je Spinraza uvedena u ispitivanju CS11 (slika 3), pri čemu je veća korist primijećena u onih u kojih je liječenje počelo ranije. Većina bolesnika bez trajne ventilacije na početku ispitivanja CS11 je u trenutku interim analize bila živa i bez trajne ventilacije.

U bolesnika randomiziranih u skupinu koja je u ispitivanju CS3B primala lijek Spinraza, uključujući iskustvo iz ispitivanja CS11, medijan vremena do smrti ili trajne ventilacije bio je 73 tjedna. U trenutku interim analize ispitivanja CS11, 61 od 65 bolesnika (94 %) je bilo živo. Od 45 bolesnika koji nisu zadovoljili kriterije definicije trajne ventilacije u ispitivanju CS3B u trenutku interim analize u ispitivanju CS11, 38 bolesnika (84 %) je bilo živo bez trajne ventilacije. Od početka do 304. dana ispitivanja CS11 uočena su dodatna poboljšanja srednje vrijednosti rezultata za cjelokupne ključne točke motoričkog razvoja (HINE – 2. dio) (2,1; SD 4,36; n = 22) i CHOP INTEND (4,68; SD 3,993; n = 22).

Medijan dobi bolesnika koji su prvi put liječeni lijekom Spinraza u ispitivanju CS11 (n = 24, kontrolna skupina s placebom u ispitivanju CS3B) bio je 17,8 mjeseci (raspon od 10 do 23 mjeseca), a srednja vrijednost rezultata na početku ispitivanja CS11 za CHOP INTEND bila je 17,25 (raspon od 2,0 do 46,0). U trenutku interim analize živa su bila 22 od 24 bolesnika (92 %). Od dvanaest bolesnika (50 %) koji nisu zadovoljili kriterije definicije trajne ventilacije u ispitivanju CS3B, u ispitivanju CS11 bilo je živo bez trajne ventilacije 7 bolesnika (58 %). Medijan vremena do smrti ili trajne ventilacije bio je 50,9 tjedana nakon početka liječenja lijekom Spinraza u ispitivanju CS11. Od početka do 304. dana ispitivanja CS11 uočena su poboljšanja srednjih vrijednosti rezultata za cjelokupne ključne točke motoričkog razvoja (HINE – 2. dio) (1,2; SD 1,8; n = 12) i CHOP INTEND (3,58; SD 7,051; n = 12).

Ove je rezultate potkrijepilo otvoreno ispitivanje faze 2 u simptomatskih bolesnika kojima je dijagnosticirana SMA (CS3A). Medijan dobi u kojoj su počeli klinički znakovi i simptomi iznosio je 56 dana i bolesnici su imali ili 2 kopije gena SMN2 (n=17) ili 3 kopije gena SMN2 (n=2) (broj kopija gena SMN2 nije bio poznat za 1 bolesnika). Smatralo se da će bolesnici u ovom ispitivanju najvjerojatnije razviti tip I SMA. Medijan dobi u kojoj su primili prvu dozu iznosio je 162 dana.

Mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika s poboljšanjem u jednoj ili više kategorija ključnih točki motoričkog razvoja (prema 2. dijelu pregleda HINE: povećanje za ≥ 2 boda [ili maksimalni broj bodova] u sposobnosti udaranja nožicama ili voljnog hvata ILI povećanje za ≥ 1 boda za ključne točke motoričkog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sjedenja, puzanja, stajanja ili hodanja). Dvanaest od 20 bolesnika (60%) u ispitivanju postiglo je primarni ishod uz poboljšanje srednje vrijednosti postignutog motoričkog razvoja tijekom vremena. Bilo je opaženo poboljšanje srednje vrijednosti rezultata testa CHOP INTEND tijekom vremena od početka do 1072. dana (srednja vrijednost promjene: 21,30). Sveukupno je 11 od 20 bolesnika (55%) postiglo ishod povećanja ukupnog rezultata testa CHOP INTEND za ≥ 4 boda na njihovom posljednjem pregledu u tom ispitivanju. Od 20 ispitanika njih 11 (55 %) bilo je živo te tijekom zadnjeg posjeta nije bilo na trajnoj ventilaciji. Četiri bolesnika zadovoljila su kriterije za trajnu ventilaciju, a pet ih je umrlo tijekom ispitivanja.

Kasniji početak

Ispitivanje CS4 (CHERISH) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 kontrolirano placebo postupkom (engl. *sham procedure*) koje je provedeno u 126 simptomatskih bolesnika s kasnijim početkom SMA (početak simptoma nakon dobi od 6 mjeseci). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lijek Spinraza (3 udarne doze i doze održavanja svakih 6 mjeseci) ili skupinu u kojoj je proveden placebo postupak, a liječenje je trajalo u rasponu od 324 do 482 dana. Medijan dobi na probiru iznosio je 3 godine, a medijan dobi u kojoj su počeli klinički znakovi i simptomi SMA iznosio je 11 mjeseci. Većina bolesnika (88%) imala je 3 kopije gena SMN2 (8% imalo je 2 kopije, 2% imalo je 4 kopije, a u 2% broj kopija nije bio poznat). Na početku je srednja vrijednost rezultata koji su bolesnici postigli na proširenoj ocjenskoj ljestvici funkcionalno-motoričkih sposobnosti istraživačke skupine iz Hammersmitha (engl. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) iznosila 21,6, srednja vrijednost revidiranog testa motoričke funkcije gornjih udova (engl. *Revised Upper Limb Module*, RULM) bila je 19,1, svi bolesnici mogli su samostalno sjediti, a nijedan nije mogao samostalno hodati. Smatralo se da će bolesnici u ovom ispitivanju najvjerojatnije razviti tip II ili tip III SMA. Početne značajke bolesti uglavnom su bile slične, osim nesrazmjera u udjelu bolesnika koji su ikad mogli stajati bez pridržavanja (13% bolesnika u skupini koja je primala lijek Spinraza i 29% u kontrolnoj skupini u kojoj je proveden placebo postupak) ili hodati uz pridržavanje (24% bolesnika u skupini koja je primala lijek Spinraza i 33% u kontrolnoj skupini u kojoj je proveden placebo postupak).

U završnoj analizi, u skupini koja je primala Spinrazu opaženo je statistički značajno poboljšanje rezultata HFMSE od početka do 15. mjeseca u usporedbi s kontrolnom skupinom u kojoj je proveden placebo postupak (tablica 4, slika 2). Analiza je provedena na populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) (Spinraza: n=84; kontrola placebo postupkom: n=42), a HFMSE podaci prikupljeni nakon početka ispitivanja u bolesnika kojima nije proveden pregled u 15. mjesecu pripisani su metodom višestruke imputacije. Analiza podskupine bolesnika u populaciji predviđenoj za liječenje, koji su imali zabilježene vrijednosti u 15. mjesecu, pokazala je dosljedne, statistički značajne rezultate. Među bolesnicima sa zabilježenim vrijednostima u 15. mjesecu, veći udio onih liječenih Spinrazom imao je poboljšanje (73% naspram 41%), a manji udio pogoršanje (23% naspram 44%) ukupnog rezultata na ljestvici HFMSE u usporedbi s kontrolnim ispitanicima u kojih je proveden placebo postupak. Sekundarne mjere ishoda, uključujući funkcionalna mjerenja i postignute ključne točke motoričkog razvoja prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), formalno su statistički testirane i opisane su u tablici 4.

Raniji početak liječenja nakon pojave simptoma doveo je do ranijeg i većeg poboljšanja motoričkih funkcija nego u onih s kasnijim početkom liječenja; međutim, obje su skupine imale korist od liječenja u usporedbi s kontrolnim placebo postupkom.

Tablica 4: Mjere primarnog i sekundarnog ishoda u završnoj analizi – ispitivanje CS4¹

	Bolesnici liječeni lijekom Spinraza	Kontrolni bolesnici u kojih je proveden placebo postupak
HFMSE rezultat Promjena od početne vrijednosti ukupnog HFMSE rezultata u 15. mjesecu ^{1,2,3}	3,9 (95% CI: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95% CI: -2,5; 0,5)
Udio bolesnika s poboljšanjem za najmanje 3 boda od početne vrijednosti do 15. mjeseca ²	56,8% (95% CI: 45,6; 68,1) p=0,0006 ⁵	26,3% (95% CI: 12,4; 40,2)
RULM Srednja vrijednost promjene ukupnog RULM rezultata od početne vrijednosti do 15. mjeseca ^{2,3}	4,2 (95% CI: 3,4; 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95% CI: -0,6; 1,6)
SZO ključne točke motoričkog razvoja Udio bolesnika koji su postigli nove ključne točke motoričkog razvoja u 15. mjesecu ⁴	19,7% (95% CI: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9% (95% CI: 0,7; 19,7)

¹Ispitivanje CS4 bilo je zaustavljeno nakon pozitivne statističke analize mjere primarnog ishoda u interim analizi (statistički značajno poboljšanje u odnosu na početni rezultat HFMSE opaženo je u bolesnika liječenih lijekom Spinraza u usporedbi s kontrolnim bolesnicima u kojih je proveden placebo postupak (Spinraza naspram kontrole placebo postupkom: 4,0 naspram -1,9; p=0,0000002)).

²Procjena na temelju populacije predviđene za liječenje (Spinraza n=84; kontrola placebo postupkom n=42); podaci za bolesnike bez pregleda u 15. mjesecu bili su pripisani metodom višestruke imputacije.

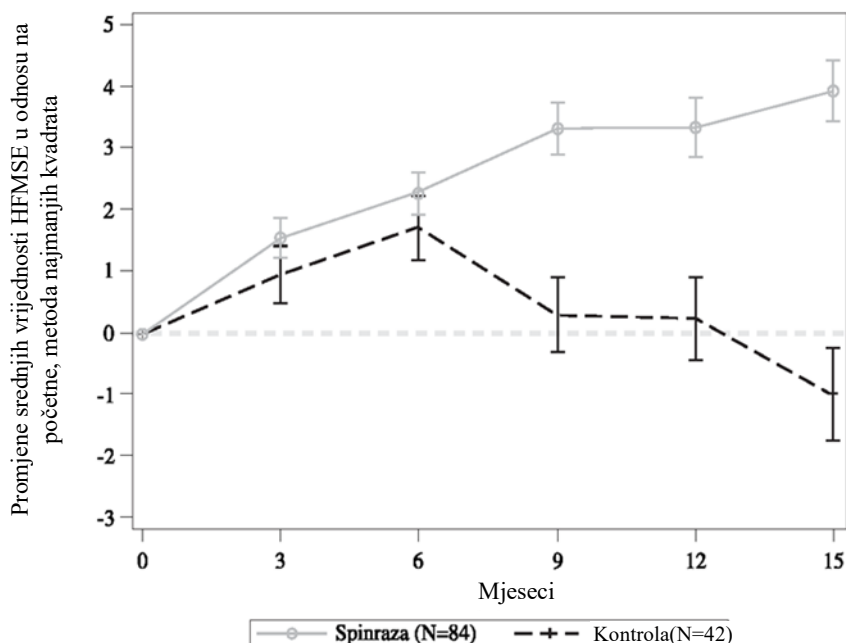
³Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata.

⁴Procjena na temelju podskupine za ocjenu djelotvornosti u 15. mjesecu (Spinraza n=66; kontrola placebo postupkom n=34); kad su podaci nedostajali, analize su provedene na temelju imputiranih podataka.

⁵Na temelju logističke regresije s učinkom liječenja i prilagodbom za dob ispitanika na probiru i rezultat HFMSE na početku.

⁶Nominalna p vrijednost.

Slika 2: Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni rezultat HFMSE tijekom vremena, završna analiza (ITT) – ispitivanje CS4^{1,2}



¹Podaci za bolesnike bez pregleda u 15. mjesecu pripisani su metodom višestruke imputacije

²Stupci pogrešaka označavaju +/- standardnu pogrešku

Nakon završetka ispitivanja CS4 (CHERISH) 125 bolesnika uključeno je u ispitivanje CS11 (SHINE), u kojem su svi bolesnici primali lijek Spinraza. Duljina liječenja u trenutku interim analize kretala se od 74 do 474 dana (medijan je bio 250 dana). Većina bolesnika liječena lijekom Spinraza postigla je stabilizaciju ili poboljšanje motoričke funkcije, a najveća je korist uočena u onih koji su s liječenjem počeli ranije.

Od bolesnika u kojih je liječenje lijekom Spinraza uvedeno u ispitivanju CS4 (n = 39) u razdoblju od početka do 265. dana ispitivanja CS11 primijećeni su stabilizacija ili dodatna poboljšanja srednjih vrijednosti za HFMSE (0,2; SD 3,06) i RULM rezultat (0,7; SD 2,69).

Medijan dobi bolesnika u kojih je liječenje lijekom Spinraza počelo tijekom ispitivanja CS11 (n = 20) bio je 4,0 godina (raspon od 3 do 8 godina). U tih bolesnika u razdoblju od početka do 265. dana ispitivanja CS11 primijećeni su stabilizacija ili poboljšanja srednjih vrijednosti HFMSE (1,4; SD 4,02) i RULM rezultata (2,1; SD 2,56).

Ove su rezultate potkrijepila 2 otvorena ispitivanja (ispitivanje CS2 i ispitivanje CS12). Analiza je uključila 28 bolesnika koji su primili prvu dozu u ispitivanju CS2, a zatim su bili prebačeni u nastavak ispitivanja, tj. ispitivanje CS12. Ispitivanja su uključila bolesnike koji su bili u dobi između 2 i 15 godina kad su primili prvu dozu. Od 28 bolesnika, 3 su bila u dobi od najmanje 18 godina prilikom posljednjeg pregleda tijekom ispitivanja. Od 28 bolesnika, 1 je imao 2 kopije gena SMN2, njih 21 imalo je 3 kopije, a 6 ih je imalo 4 kopije.

Bolesnici su bili procjenjivani tijekom trogodišnjeg razdoblja liječenja. U bolesnika s tipom II SMA bilo je opaženo održano poboljšanje, sa srednjom vrijednošću poboljšanja od početnog HFMSE rezultata od 5,1 (SD 4,05; n=11) na 253. dan i 9,1 (SD 6,61, n=9) na 1050. dan. Srednja vrijednost ukupnog rezultata bila je 26,4 (SD 11,91) na 253. dan i 31,3 (SD 13,02) na 1050. dan liječenja bez opaženog platoa. U bolesnika s tipom III SMA srednja vrijednost poboljšanja od početnog HFMSE rezultata bila je 1,3 (SD 1,87, n=16) na 253. dan i 1,2 (SD 4,64, n=11) na 1050. dan. Srednja vrijednost ukupnog rezultata bila je 49,8 (SD 12,46) na 253. dan i 52,6 (SD 12,78) na 1050. dan.

U bolesnika s tipom II SMA provedeni test motoričke funkcije gornjih udova pokazao je srednju vrijednost poboljšanja od 1,9 (SD 2,68, n=11) na 253. dan i 3,5 (SD 3,32, n=9) na 1050. dan. Srednja vrijednost ukupnog rezultata iznosila je 13,8 (SD 3,09) na 253. dan i 15,7 (SD 1,92) na 1050. dan.

Šestominutni test hodanja (engl. *6-Minute Walk Test*, 6MWT) proveden je samo u bolesnika koji su mogli hodati. U tih je bolesnika srednja vrijednost opaženog poboljšanja iznosila 28,6 metara (SD 47,22, n=12) na 253. dan i 86,5 metara (SD 40,58, n=8) na 1050. dan. Srednja vrijednost prevaljenog puta u šestominutnom testu hodanja bila je 278,5 metara (SD 206,46) na 253. dan i 333,6 metara (SD 176,47) na 1050. dan. Dva bolesnika koja prije nisu mogla samostalno hodati (tip III) počela su samostalno hodati i jedan je bolesnik koji prije nije mogao hodati (tip II) počeo samostalno hodati.

Za bolesnike koji nisu ispunjavali uvjete za sudjelovanje u ispitivanju CS3B ili ispitivanju CS4 zbog dobi kod probira ili broja kopija SMN2, otvoreno je dodatno kliničko ispitivanje CS7 (EMBRACE). CS7 randomizirano je dvostruko slijepo ispitivanje faze 2 s placebo postupkom u simptomatskih bolesnika u kojih je dijagnosticiran SMA s početkom u dojenačkoj dobi (≤ 6 mjeseci) ili SMA s kasnijim početkom (> 6 mjeseci) te 2 ili 3 kopije SMN2 (1. dio) nakon kojeg je slijedila dugotrajna faza otvorenog nastavka ispitivanja (2. dio). U 1. dijelu ispitivanja bolesnici su praćeni tijekom razdoblja čiji je medijan iznosio 302 dana.

Svi bolesnici koji su primali lijek Spinrazu bili su živi u trenutku ranog prekida 1. dijela, no jedan je bolesnik u kontrolnoj skupini umro 289. dana ispitivanja. Dodatno, ni u skupini koja je primala lijek Spinraza ni u kontrolnoj skupini s placebo postupkom ni za jednog bolesnika nije bila potrebna primjena trajne ventilacije. Od 13 bolesnika koji su imali SMA s početkom u dojenačkoj dobi, 7 od 9 bolesnika (78 %, interval pouzdanosti 95 %: 45, 94) u skupini koja je primala lijek Spinraza te 0 od 4 bolesnika (0 %; interval pouzdanosti 95 %: 0, 60) u skupini s placebo postupkom zadovoljili su kriterije odgovora za ključne točke motoričkog razvoja (u skladu s HINE ljestvicom – dijelom 2: povećanje za ≥ 2 boda [ili maksimalni rezultat] u sposobnosti udaranja nožicama ILI povećanje za ≥ 1 bod za ključne točke motoričkog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sjedenja, puzanja, stajanja ili hodanja i poboljšanje u više kategorija ključnih točki motoričkog razvoja nego pogoršanje). Od 8 bolesnika koji su imali SMA s kasnijim početkom, 4 od 5 bolesnika (80 %, interval pouzdanosti 95 %: 38, 96) u skupini Spinraza te 2 od 3 bolesnika (67 %, interval pouzdanosti 95 %: 21, 94) u kontrolnoj skupini s placebo zadovoljilo je kriterije definicije odgovora.

Odrasli

Podaci iz stvarne kliničke primjene podupiru učinkovitost nusinersena u stabiliziranju ili poboljšanju motoričkih funkcija u nekih odraslih bolesnika s SMA tipa II i III.

Do 14. mjeseca liječenja nusinersenom broj bolesnika s klinički značajnim poboljšanjem u odnosu na početni rezultat za HFMSE (≥ 3 boda) bio je 53 od 129 bolesnika, broj bolesnika s klinički značajnim poboljšanjem rezultata za RULM (≥ 2 boda) bio je 28 od 70, a među populacijom koja može hodati 25 od 49 za 6MWT (≥ 30 metara).

Podaci o sigurnosti u odrasloj populaciji u skladu su s poznatim sigurnosnim profilom nusinersena i s popratnim bolestima povezanim s osnovnom bolešću SMA.

Predsimptomatska dojenčad

Ispitivanje CS5 (NURTURE) otvoreno je ispitivanje u predsimptomatske dojenčadi s genetičkom dijagnozom SMA, koja je bila uključena u ispitivanje u dobi od 6 tjedana ili manje. Smatralo se da će bolesnici u ovom ispitivanju najvjerojatnije razviti tip I ili tip II SMA. Medijan dobi kad su primili prvu dozu iznosio je 22 dana.

Interim analiza provedena je kada je medijan razdoblja koje su bolesnici proveli u ispitivanju bio 27,1 mjesec (15,1 do 35,5 mjeseci), a medijan dobi tijekom zadnjeg posjeta bio je 26,0 mjeseci (14,0 do 34,3 mjeseca). U trenutku interim analize svih 25 bolesnika (2 kopije gena SMN2, n = 15; 3 kopije gena SMN2, n = 10) bilo je živo i bez trajne ventilacije. Primarni ishod, vrijeme do smrti ili respiratornu intervenciju (definirana kao invazivnu ili neinvazivnu ventilaciju tijekom ≥ 6 sati dnevno kontinuirano tijekom ≥ 7 uzastopnih dana ILI traheostomija) nije bilo moguće procijeniti jer je događaja bilo premalo. Za četiri bolesnika (2 kopije SMN2) bila je potrebna respiratorna intervencija tijekom > 6 sati dnevno kontinuirano tijekom ≥ 7 uzastopnih dana, a u svih je njih ventilatorna podrška uvedena tijekom akutne reverzibilne bolesti.

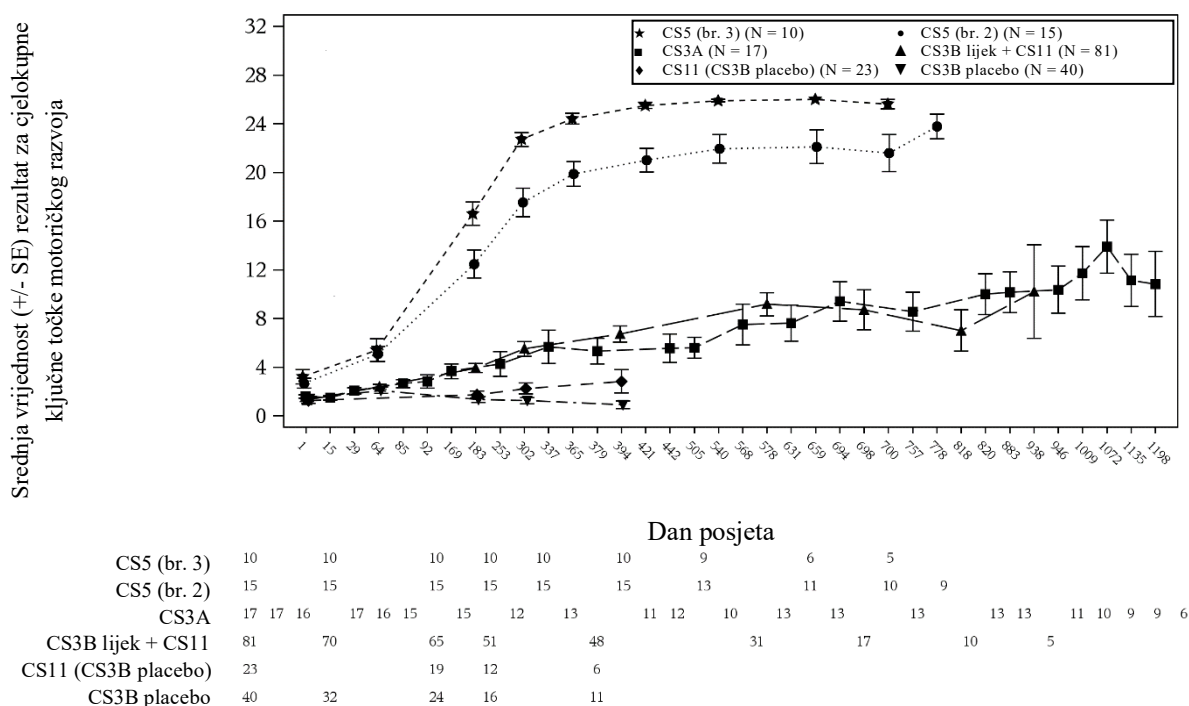
Bolesnici su postigli ključne točke razvoja koje se nisu očekivale za tip I ili tip II SMA i više su odgovarale normalnom razvoju. U trenutku interim analize svih 25 (100 %) bolesnika samostalno je sjedilo, što je ključna točka motoričkog razvoja prema SZO-u, a 22 bolesnika (88 %) hodalo je bez pomoći. Među bolesnicima starijim od raspona koji je SZO definirao za očekivanu dob postignuća (95. percentil), 17 od 22 (77 %) hodalo je samostalno.

Srednja vrijednost CHOP INTEND rezultata na zadnjoj procjeni bio je 61,0 (46 do 64) u bolesnika s 2 kopije SMN2 te 62,6 (58 do 64) u bolesnika s 3 kopije SMN2.

Svi su bolesnici na zadnjoj procjeni imali sposobnost sisanja i gutanja, a 22 (88 %) dojenčadi postiglo je maksimalni rezultat za HINE – 1. dio.

Udio bolesnika koji su razvili klinički manifestnu SMA ocijenjen je među bolesnicima koji su u vrijeme interim analize imali obavljen pregled 700. dana (n=16). Protokolom definirani kriteriji za klinički manifestni SMA uključivali su dobno prilagođenu težinu ispod petog percentila SZO-a, smanjenje za 2 ili više glavnih percentila krivulje rasta težine, postavljanje perkutane gastrostome i/ili nemogućnost postizanja očekivanih ključnih točki motoričkog razvoja primjerenih dobi prema SZO-u (samostalno sjedenje, stajanje uz pomoć, puzanje četveronoške, hodanje uz pomoć, samostalno stajanje i samostalno hodanje). Na 700. dan, 7 od 11 bolesnika (64 %) s 2 kopije gena SMN2 te 0 od 5 bolesnika (0 %) s 3 kopije SMN2 zadovoljavali su protokolom definirane kriterije za klinički manifestni SMA, no ti su bolesnici dobivali na tjelesnoj težini i postizali točke razvoja prema SZO-u, što nije sukladno tipu I SMA. Usporedba postignutih ključnih točki motoričkog razvoja među bolesnicima koji su imali simptomatsku SMA s početkom u dojenačkoj dobi ili predsimptomatskom SMA prikazana je na slici 3.

Slika 3: Promjena u ključnim točkama motoričkog razvoja prema pregledu HINE po danima ispitivanja za ispitivanja CS3B (liječena skupina i kontrolna skupina s placebo), CS3A, CS5 i CS11



Populacija prikazana na slici: Ispitanici iz CS5 u ITT populaciji s brojem kopija SMN2 naznačenim u zagradama, CS3A: ispitanici s 2 kopije SMN2, CS3B: ispitanici s 2 kopije SMN2 u ITT populaciji. Za CS3B podaci su ograđeni u intervale na temelju vremena od početne vrijednosti. Ni za jedno ispitivanje posjeti s $n < 5$ nisu iscertani.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika jedne doze i višestrukih doza nusinersena, primijenjenog putem intratekalne injekcije, bila je utvrđena u pedijatrijskih bolesnika u kojih je dijagnosticirana SMA.

Apsorpcija

Intratekalna injekcija nusinersena u cerebrospinalni likvor omogućuje nusinersenu u cerebrospinalnom likvoru da se u potpunosti distribuira do ciljnih tkiva u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Srednja vrijednost najnižih koncentracija nusinersena u cerebrospinalnom likvoru povećala se približno 1,4 do 3 puta nakon višestrukih udarnih doza i doza održavanja te je postigla stanje dinamičke ravnoteže unutar približno 24 mjeseca. Nakon intratekalne primjene, najniže koncentracije nusinersena u plazmi bile su relativno niske u usporedbi s najnižim koncentracijama u cerebrospinalnom likvoru. Medijan vrijednosti T_{max} u plazmi bio je u rasponu od 1,7 do 6,0 sati. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC u plazmi povećavale su se približno proporcionalno dozi u procijenjenom rasponu doza. Nije bilo akumulacije u mjerama izloženosti u plazmi (C_{max} i AUC) nakon višestrukih doza.

Distribucija

Podaci iz obdukcije bolesnika ($n=3$) pokazuju da se intratekalno primijenjen nusinersen naširoko distribuira unutar SŽS-a, postizujući terapijske razine u ciljnim tkivima kraljeznične moždine. Prisutnost nusinersena bila je dokazana i u neuronima i u drugim vrstama stanica u kraljezničnoj moždini i mozgu te perifernim tkivima, kao što su skeletni mišići, jetra i bubreg.

Biotransformacija

Nusinersen se sporo metabolizira i to pretežno putem hidrolize posredovane egzonukleazama (3' i 5') te nije supstrat, inhibitor ili induktor enzima CYP450.

Eliminacija

Procjenjuje se da je srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije iz cerebrospinalnog likvora 135 do 177 dana. Očekivani primarni put eliminacije nusinersena i njegovih metabolita je izlučivanje mokraćom.

Interakcije

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da nusinersen nije ni induktor niti inhibitor oksidativnog metabolizma posredovanog CYP450 pa stoga ne bi trebao ometati druge lijekove koji koriste ove metaboličke puteve. Nusinersen nije ni supstrat niti inhibitor prijenosnika BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ili BSEP u ljudi.

Značajke u posebnim populacijama bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Farmakokinetika nusinersena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije ispitana. Učinak zatajivanja jetre ili bubrega kao kovarijati nije se mogao u potpunosti procijeniti u populacijskom farmakokinetičkom modelu s obzirom na to da su bolesnici s klinički značajnim zatajivanjem jetre ili bubrega rijetki. Populacijske farmakokinetičke analize nisu otkrile nikakvu vidljivu korelaciju između kliničko-kemijskih biljega funkcije jetre i bubrega i varijabilnosti između ispitanika.

Rasa

Većina ispitivanih bolesnika bili su bijelci. Populacijska farmakokinetička analiza pokazuje da rasa najvjerojatnije ne utječe na farmakokinetiku nusinersena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama da bi se procijenio kancerogeni potencijal nusinersena.

Mutageneza

Nema dokaza da je nusinersen genotoksičan.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena su pomoću supkutane primjene nusinersena u miševa i kunića. Nije bio opažen utjecaj na plodnost mužjaka i ženki ili embriofetalni razvoj ili prenatalni ili postnatalni razvoj.

Toksikologija

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (u trajanju od 14 tjedana i 53 tjedna) primijenjenih intratekalno mladim makaki majmunima, nusinersen se dobro podnosio. Iznimka je bio akutni, prolazni deficit u spinalnim refleksima donjeg dijela kralježnične moždine, koji je u oba ispitivanja nastao pri najvišoj razini doze (3 ili 4 mg po dozi; što odgovara 30 ili 40 mg po intratekalnoj dozi u bolesnika). Ovi su učinci bili opaženi unutar nekoliko sati nakon primjene doze i uglavnom su se povukli unutar 48 sati.

U 53-tjednom ispitivanju intratekalne primjene doza u makaki majmuna nisu bili opaženi toksični učinci pri razinama koje su bile do 14 puta više od preporučene godišnje kliničke doze održavanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat
natrijev klorid
kalijev klorid
kalcijev klorid dihidrat
magnezijev klorid heksahidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako čuvanje u hladnjaku nije moguće, Spinraza se može čuvati u originalnoj kutiji zaštićena od svjetlosti na temperaturi od 30°C ili nižoj do 14 dana.

Prije primjene, neotvorene bočice lijeka Spinraza mogu se izvaditi iz hladnjaka i ponovno vratiti u hladnjak po potrebi. Ako se izvadi iz originalnog pakiranja, ukupno vrijeme koje je lijek proveo izvan hladnjaka ne smije biti dulje od 30 sati, na temperaturi koja ne prelazi 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I od 5 ml s čepom od bromobutilne gume i aluminijskim prstenom i plastičnim zatvaračem.

Veličina pakiranja od jedne bočice po kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu upotrebu.

Upute za pripremu lijeka prije primjene

1. Prije primjene, bočicu lijeka Spinraza potrebno je pregledati da ne sadrži čestice. Ako se opaze čestice i/ili ako tekućina u bočici nije bistra i bezbojna, bočicu se ne smije upotrijebiti.
2. Pripremu otopine lijeka Spinraza za intratekalnu primjenu potrebno je izvoditi aseptičkom tehnikom.
3. Prije primjene, bočicu se mora izvaditi iz hladnjaka i ostaviti da se zagrije na sobnu temperaturu (25°C) bez upotrebe vanjskih izvora topline.

4. Ako bočica ostane neotvorena i otopina nije upotrijebljena, potrebno ju je vratiti u hladnjak (vidjeti dio 6.4).
5. Neposredno prije primjene uklonite plastični zatvarač i uvedite iglu štrcaljke u bočicu kroz sredinu prstena kako biste izvukli odgovarajući volumen. Spinraza se ne smije razrjeđivati. Nije potrebna uporaba vanjskih filtara.
6. Ako se otopinu uvučenu u štrcaljku ne primijeni unutar 6 sati, otopina se mora baciti.
7. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1188/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. svibnja 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Da bi procijenio dugoročnu djelotvornost i sigurnost primjene nusinersena u simptomatskih bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom, nositelj	Podnošenje rezultata ispitivanja:

odobrenja mora provesti otvoreni nastavak ispitivanja faze 3 (SHINE, CS11) i podnijeti rezultate tog ispitivanja.	drugo tromjesečje 2024.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Da bi procijenio dugoročnu djelotvornost i sigurnost primjene nusinersena u preasimptomatskih bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom, nositelj odobrenja treba provesti otvoreno ispitivanje faze 2 (NURTURE (SM201)) i podnijeti rezultate tog ispitivanja.	Podnošenje rezultata ispitivanja: travanj 2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Spinraza 12 mg otopina za injekciju
nusinersen

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 5 ml sadrži nusinersennatrij što odgovara 12 mg nusinersena (2,4 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intratekalno
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1188/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Spinraza 12 mg otopina za injekciju
nusinersen
Intratekalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Spinraza 12 mg otopina za injekciju

nusinersen

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako kod sebe ili svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Spinraza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati lijek Spinraza
3. Kako se daje lijek Spinraza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Spinraza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Spinraza i za što se koristi

Spinraza sadrži djelatnu tvar *nusinersen* koja pripada skupini lijekova poznatih pod nazivom *protusmjerni oligonukleotidi*. Spinraza se primjenjuje za liječenje genetske bolesti koja se naziva *spinalna mišićna atrofija (SMA)*.

Spinalnu mišićnu atrofiju uzrokuje nedostatak proteina u tijelu koji se naziva *protein za preživljenje motoričkog neurona*, ili skraćeno na engleskom „SMN“. Rezultat toga je gubitak živčanih stanica u kralježničnoj moždini, što dovodi do slabosti mišića ramena, kukova, natkoljenica i gornjeg dijela leđa. Može postojati i slabost mišića koji sudjeluju u disanju i gutanju.

Spinraza djeluje tako što pomaže tijelu da proizvede više proteina SMN koji nedostaje osobama sa spinalnom mišićnom atrofijom. To smanjuje gubitak živčanih stanica i može povećati snagu mišića.

2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete primati lijek Spinraza

Lijek Spinraza ne smijete primiti

- ako ste Vi ili Vaše dijete **alergični na nusinersen** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete primati lijek Spinraza.

Upozorenja i mjere opreza

Nakon što se Spinraza primijeni postupkom lumbalne punkcije, postoji rizik od nastanka nuspojava (pogledajte dio 3). One mogu uključivati glavobolje, povraćanje i bol u leđima. Može biti i poteškoća povezanih s davanjem lijeka na taj način u vrlo mladih bolesnika i onih sa skoliozom (iskrivljenje kralježnice).

Pokazalo se da drugi lijekovi iz iste skupine lijekova kao i Spinraza utječu na krvne stanice koje pomažu zgrušavanje krvi. Prije nego što Vi ili Vaše dijete primite lijek Spinraza, liječnik može odlučiti provesti pretrage krvi kako bi provjerio zgrušava li se krv pravilno. To ne mora biti potrebno svaki put kada Vi ili Vaše dijete trebate primiti lijek Spinraza.

Pokazalo se da drugi lijekovi iz iste skupine lijekova kao i Spinraza utječu na bubrege. Prije nego što Vi ili Vaše dijete primite lijek Spinraza, liječnik može odlučiti provesti pretrage mokraće kako bi provjerio rade li bubrezi pravilno. To ne mora biti potrebno svaki put kada Vi ili Vaše dijete trebate primiti lijek Spinraza.

U malog broja bolesnika zabilježen je razvoj hidrocefalusa (nakupljanja prevelike količine tekućine oko mozga) nakon što su primili lijek Spinraza. Za liječenje hidrocefalusa, nekima od tih bolesnika trebala je biti ugrađena naprava koja se naziva ventrikuloperitonealni drenažni sustav. Ako opazite simptome povećanja veličine glave, snižene razine svijesti, trajne mučnine, povraćanja ili glavobolje ili druge simptome koji su Vam zabrinjavajući, obavijestite o tome svog ili djetetovog liječnika kako biste zatražili potrebno liječenje. Koristi i rizici nastavka primjene lijeka Spinraza kad je postavljen ventrikuloperitonealni drenažni sustav za sada nisu poznati.

Obratite se svom liječniku prije nego što Vi ili Vaše dijete primite lijek Spinraza.

Drugi lijekovi i Spinraza

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili bi mogli uzeti bilo koje druge lijekove u budućnosti.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego počnete primati ovaj lijek. Preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Spinraza tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Spinraza ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Spinraza sadrži male količine natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici od 5 ml, tj. zanemarive količine natrija, pa se može primjenjivati u osoba na prehrani s niskim udjelom soli (natrija).

Spinraza sadrži male količine kalija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po bočici od 5 ml, tj. zanemarive količine kalija.

3. Kako se daje lijek Spinraza

Uobičajena doza lijeka Spinraza je 12 mg.

Spinraza se daje:

- prvog dana liječenja, 0. dan
- potom oko 14. dana, 28. dana i 63. dana
- potom jedanput svaka 4 mjeseca.

Spinraza se daje injekcijom u donji dio leđa. Ta injekcija, koja se naziva lumbalna punkcija, daje se uvođenjem igle u prostor oko kralježnične moždine. To će učiniti liječnik s iskustvom u izvođenju lumbalnih punkcija. Možda ćete Vi ili Vaše dijete dobiti i lijek za opuštanje ili spavanje tijekom tog postupka.

Koliko dugo primjenjivati lijek Spinraza

Liječnik će Vam reći koliko dugo Vi ili Vaše dijete trebate primati lijek Spinraza. Nemojte prestati s liječenjem lijekom Spinraza, osim ako Vam je tako rekao liječnik.

Ako Vi ili Vaše dijete propustite injekciju

Ako Vi ili Vaše dijete propustite dozu lijeka Spinraza, obratite se liječniku kako biste lijek Spinraza primili što je prije moguće.

Imate li ikakvih pitanja o tome kako se daje Spinraza, obratite se liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s lumbalnom punkcijom mogu se javiti tijekom ili nakon davanja lijeka Spinraza. Većina tih nuspojava zabilježena je unutar 72 sata od postupka.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- bol u leđima
- glavobolja
- povraćanje.

Dodatne nuspojave

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- ozbiljna infekcija povezana s lumbalnom punkcijom (npr. meningitis)
- hidrocefalus (nakupljanje prevelike količine tekućine oko mozga)
- meningitis koji nije uzrokovan infekcijom (upala ovojnice oko leđne moždine i mozga, koja se može očitovati kao ukočenost vrata, glavobolja, vrućica, mučnina i povraćanje)
- preosjetljivost (alergijska reakcija ili reakcija slična alergijskoj koja može obuhvaćati oticanje lica, usnica ili jezika, osip ili svrbež).

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek Spinraza**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako čuvanje u hladnjaku nije moguće, Spinraza se može čuvati u originalnoj kutiji zaštićena od svjetlosti na temperaturi od 30°C ili nižoj do 14 dana.

Neotvorene bočice lijeka Spinraza mogu se izvaditi iz hladnjaka i ponovno vratiti u hladnjak po potrebi. Ako se izvadi iz originalnog pakiranja, ukupno vrijeme koje je lijek proveo izvan hladnjaka ne smije biti dulje od 30 sati, na temperaturi koja ne prelazi 25°C.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što Spinraza sadrži

- Djelatna tvar je nusinersen.
- Jedna bočica od 5 ml sadrži nusinersennatrij što odgovara 12 mg nusinersena.
- Jedan ml sadrži 2,4 mg nusinersena.
- Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat, natrijev klorid (vidjeti dio 2 „Spinraza sadrži male količine natrija“), kalijev klorid (vidjeti dio 2 „Spinraza

sadrži male količine kalija“), kalcijev klorid dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

Kako Spinraza izgleda i sadržaj pakiranja

Spinraza je bistra bezbojna otopina za injekciju.
Jedna kutija lijeka Spinraza sadrži jednu bočicu.
Svaka bočica je za jednokratnu upotrebu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

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

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

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

1. Prije primjene, bočicu lijeka Spinraza potrebno je pregledati da ne sadrži čestice. Ako se opaze čestice i/ili ako tekućina u bočici nije bistra i bezbojna, bočicu se ne smije upotrijebiti.
2. Pripremu otopine lijeka Spinraza za intratekalnu primjenu potrebno je izvoditi aseptičkom tehnikom.
3. Prije primjene, bočicu se mora izvaditi iz hladnjaka i ostaviti da se zagrije na sobnu temperaturu (25°C) bez upotrebe vanjskih izvora topline.
4. Ako bočica ostane neotvorena i otopina nije upotrijebljena, potrebno ju je vratiti u hladnjak.

5. Neposredno prije primjene uklonite plastični zatvarač i uvedite iglu štrcaljke u bočicu kroz sredinu prstena kako biste izvukli odgovarajući volumen. Spinraza se ne smije razrjeđivati. Nije potrebna uporaba vanjskih filtara.
6. Spinraza se primjenjuje kao intratekalna bolus injekcija tijekom 1 do 3 minute pomoću igle za spinalnu anesteziju.
7. Injekcija se ne smije primijeniti u područjima kože na kojima postoje znakovi infekcije ili upale.
8. Prije primjene lijeka Spinraza preporučuje se izvući volumen cerebrospinalnog likvora koji odgovara volumenu lijeka Spinraza koji će se ubrizgati.
9. Ako se otopinu uvučenu u štrcaljku ne primijeni unutar 6 sati, otopina se mora baciti.
10. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.