

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

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 SMN (engl. *survival motor neuron*).

Doziranje

Spinraza se primjenjuje intratekalno putem lumbalne punkcije.

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, lijek Spinraza je potrebno primijeniti čim prije, u razmaku od najmanje 14 dana između doza, te nastaviti s doziranjem prema propisanoj učestalosti. Ako se zakasni ili propusti doza održavanja, lijek Spinraza je potrebno primijeniti čim prije te nastaviti s doziranjem svaka 4 mjeseca.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Spinraza nije ispitana 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

Spinraza nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Spinraza 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

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. Priprema i primjena lijeka Spinraza mora se izvoditi aseptičkom tehnikom; 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.

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 lijeka Spinraza 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 lijekom Spinraza 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

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena sigurnosti lijeka Spinraza temeljila se na dva klinička ispitivanja faze 3 u dojenčadi (CS3B) i djece (CS4) sa SMA-om te na otvorenim ispitivanjima u koja su bila uključena predsuptomatska dojenčad s genetičkom dijagnozom SMA te dojenčad i djeca sa SMA-om. Od 260 bolesnika koji su primali lijek Spinraza do maksimalno 4 godine, 154 bolesnika liječeno je najmanje godinu dana.

Tablični prikaz nuspojava

Ocjena nuspojava temelji se na sljedećim podacima o učestalosti:
vrlo često ($\geq 1/10$)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 1: Nuspojave povezane s lumbalnom punkcijom zabilježene u ispitivanju CS4 (kasniji početak SMA) s incidencijom najmanje 5% većom u bolesnika liječenih lijekom Spinraza nego onih u kojih je proveden placebo postupak

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni izraz	Kategorija učestalosti za lijek Spinraza, n=84
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja*	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje*	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima*	vrlo često

*Štetni događaji za koje se smatra da su povezani s lumbalnom punkcijom. Ti događaji mogu se smatrati manifestacijama postpunkcijskog sindroma (poslije lumbalne punkcije).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave lijeka Spinraza zabilježene su tijekom njegove primjene nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Među bolesnicima liječenim lijekom Spinraza primijenjenim putem lumbalne punkcije opažena je ozbiljna infekcija kao što je meningitis. Zabilježeni su i neopstruktivni hidrocefalus te aseptični meningitis. Učestalost tih nuspojava nije poznata jer su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

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.

Neki štetni događaji često povezani 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 229 bolesnika čiji su uzorci plazme na početku i nakon početka liječenja provjereni na protutijela na lijek. Sveukupno je incidencija protutijela na lijek bila niska; protutijela na lijek razvila su se tijekom liječenja u 13 (6%) bolesnika, s time da su u 2 bolesnika bila prolazna, u 5 su se smatrala trajnima, dok su u 6 bila nepotvrđena. Nije bilo vidljivog učinka razvoja protutijela na lijek na klinički odgovor, štetne događaje ili farmakokinetički profil nusinersena.

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 potporno 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 2).

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 2: 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) p-vrijednost ⁶	0,53 (0,32 – 0,89) p=0,0046	
Ukupno preživljenje²		
Broj umrlih bolesnika	13 (16%)	16 (39%)
Omjer hazarda (95% CI) p-vrijednost ⁶	0,37 (0,18 – 0,77) 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%)
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 $n=37$).

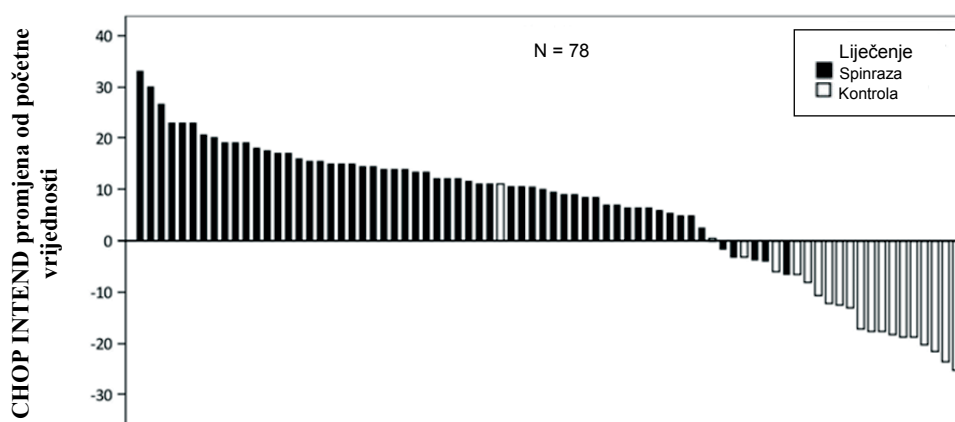
⁴Ocijenjeno prilikom posljednjeg pregleda bolesnika u ispitivanju na 183. dan, 302. dan ili 394. dan.

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.

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.

U vrijeme planirane interim analize, medijan vremena koje su bolesnici proveli u ispitivanju iznosio je 670 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). U to vrijeme, 13 od 20 bolesnika (65%) postiglo je primarni ishod uz održano poboljšanje srednje vrijednosti postignutog motoričkog razvoja tijekom vremena. Bilo je opaženo održano poboljšanje srednje vrijednosti rezultata testa CHOP INTEND od početka do 694. dana (srednja vrijednost promjene: 16,90). 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 prije datuma prestanka prikupljanja podataka.

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 3, 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 3.

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 3: 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)

	Bolesnici liječeni lijekom Spinraza	Kontrolni bolesnici u kojih je proveden placebo postupak
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.

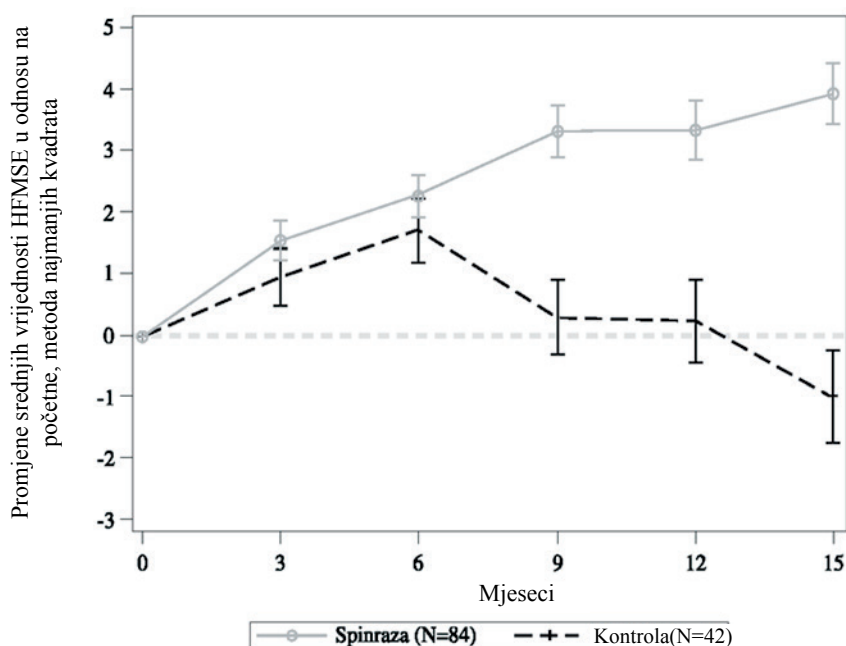
³Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata.

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

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.

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 19 dana.

U interim analizi, 18 od 20 bolesnika obavilo je pregled 64. dana, čime se dobila podskupina za ocjenu djelotvornosti (2 kopije gena SMN2, n=13; 3 kopije gena SMN2, n=5). Medijan vremena provedenog u ispitivanju iznosio je 317,5 dana. Mjera primarnog ishoda ocijenjena u vrijeme interim analize bilo je vrijeme do smrti ili respiratorne intervencije (definirane kao invazivna ili neinvazivna ventilacija u trajanju ≥ 6 sati na dan neprekidno tijekom ≥ 7 uzastopnih dana ILI traheostomija). U vrijeme planirane interim analize, ni u jednog bolesnika nije nastupio primarni ishod smrti ili respiratorne intervencije.

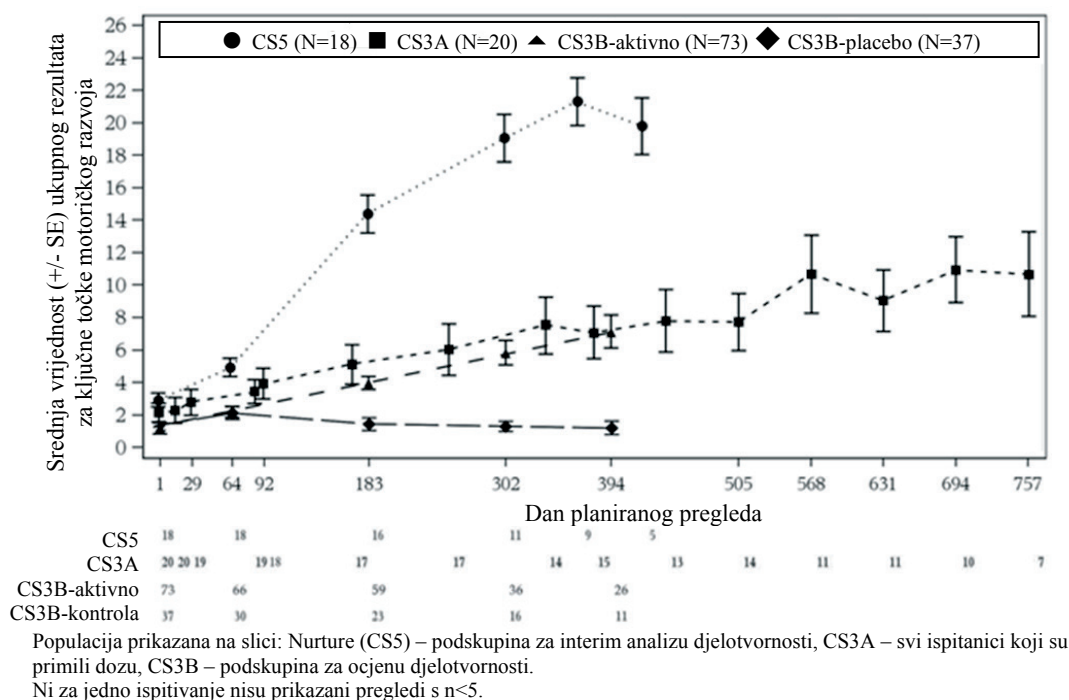
Bolesnici su postigli ključne točke razvoja koje se nisu očekivale za tip I ili tip II SMA i više su odgovarale normalnom razvoju. U usporedbi s početnim stanjem, pregled HINE pokazao je da su poboljšanja ključnih točki motoričkog razvoja postignuta u 16 bolesnika (89%) u podskupini za ocjenu djelotvornosti u vrijeme interim analize. Dvanaest bolesnika samostalno je sjedilo, 9 je stajalo uz pridržavanje ili bez pridržavanja, a 6 je hodalo uz pridržavanje ili bez pridržavanja.

Šesnaest bolesnika (89%) pokazalo je poboljšanje za ≥ 4 boda u ukupnom rezultatu testa CHOP INTEND, a među njima je njih 7 postiglo maksimalni ukupni rezultat testa CHOP INTEND od 64 boda. Jedan je bolesnik (6%) imao smanjenje ukupnog rezultata testa CHOP INTEND za ≥ 4 boda.

Udio bolesnika koji su razvili klinički manifestnu SMA ocijenjen je među bolesnicima koji su u vrijeme interim analize imali obavljen pregled 365. dana (n=9). Kriteriji definirani u planu ispitivanja za klinički manifestnu SMA uključivali su tjelesnu težinu prilagođenu za dob ispod pete percentile prema SZO-u, sniženje za 2 ili više glavnih percentila krivulje rasta težine, postavljanje perkutane endoskopske gastrostome i/ili nemogućnost postizanja očekivanih ključnih točki motoričkog razvoja primjerenih dobi prema SZO-u (samostalno sjedenje, stajanje uz pomoć i puzanje četveronoške). Pet bolesnika (56%) dobivalo je na tjelesnoj težini i postizalo ključne točke motoričkog razvoja prema SZO-u sukladne normalnom razvoju. Iako je 4 bolesnika (44%) (svaki s 2 kopije gena SMN2) zadovoljilo kriterije definirane u planu ispitivanja, ti su bolesnici dobivali na tjelesnoj težini i postizali točke razvoja prema SZO-u, uključujući samostalno sjedenje, što nije sukladno tipu I SMA.

Usporedba postignutih ključnih točki motoričkog razvoja među bolesnicima sa simptomatskom 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 u ispitivanjima CS3B (liječeni i kontrole), CS3A i CS5



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, postižući terapijske razine u ciljnim tkivima kralježnične moždine. Prisutnost nusinersena bila je dokazana i u neuronima i u drugim vrstama stanica u kralježničnoj 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 egzozukleazama (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

3 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.

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

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

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

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti 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.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

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 odobrenja mora provesti otvoreni nastavak ispitivanja faze 3 (SHINE, CS11) i podnijeti rezultate tog ispitivanja.	Podnošenje rezultata ispitivanja: drugo tromjesečje 2024.

<p>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.</p>	<p>Podnošenje rezultata ispitivanja: travanj 2023.</p>
--	--

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. NAVODENJE 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

Broj serije

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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

Jedna doza lijeka Spinraza sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. sadrži zanemarive količine natrija, pa se može primjenjivati u osoba s ograničenjem unosa natrija.

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 koje nisu bile opažene u kliničkim ispitivanjima:

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).

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 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, kalijev klorid, 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

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

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

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

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

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

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 22 769946

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

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

Biogen Idec 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.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za nusinersen, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Prijavljena su tri slučaja aseptičnog meningitisa (u djece dobi 3, 11 i 13 godina) s kliničkim znakovima i simptomima podudarnim s meningitisom, a koji su se pojavili nedugo nakon primanja terapije nusinersenom. Rutinske pretrage bakterijskih kultura i ispitivanja prisutnosti virusa metodom lančane reakcije polimerazom (prijavljeno u dva slučaja) bili su negativni. Zbrinjavanje je obuhvaćalo simptomatsko liječenje te terapiju antibioticima ili steroidima. Događaji su se povukli bez prijavljenih posljedica, a liječenje nusinersenom nastavljeno je u sva tri djeteta. Ova 3 prijavljena slučaja na 439 osoba-godina izloženosti nusinersenu u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet više su od očekivanog broja slučajeva, koji se temelji na usporedbi s općom pedijatrijskom populacijom (6 do 70 slučajeva na 100 000 u male djece i 3 do 5 slučajeva na 100 000 u starije djece). Iako mehanizam u podlozi aseptičnog meningitisa uzrokovanog lijekom (engl. *drug-induced aseptic meningitis*, DIAM) ostaje nerazjašnjen, postoji teza da on možda odražava reakciju preosjetljivosti (iako u anamnezi navedena tri djeteta nije bilo prijavljenih alergija ni reakcija preosjetljivosti) ili da je posljedica izravne iritacije meninga intratekalnom primjenom lijeka. S obzirom na vremensku povezanost, nedostatak drugih objašnjenja za razvoj meningitisa te epidemiološke dokaze, uzročno-posljedična veza mora se smatrati razumnom mogućnošću. Stoga je dogovoreno ažuriranje informacija o lijeku koje je predložio MAH.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za nusinersen, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) nusinersen nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.