

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spinraza 12 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 5 ml conține nusinersen sodic echivalent cu nusinersen 12 mg.
Fiecare ml conține nusinersen 2,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede și incoloră, cu o valoare aproximativă a pH-ului de 7,2.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Spinraza este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Spinraza trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS).

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată realizată de un specialist cu privire la beneficiile tratamentului pentru persoana respectivă în raport cu riscul potențial al tratamentului cu nusinersen. Este posibil ca pacienții cu hipotonie profundă și insuficiență respiratorie la naștere, la care Spinraza nu a fost studiat, să nu prezinte un beneficiu semnificativ din punct de vedere clinic, ca urmare a deficitului sever de proteină SMN.

Doze

Spinraza este destinat administrării intratecale, prin puncție lombară.

Doza recomandată este de 12 mg (5 ml) per administrare.

Tratamentul cu Spinraza trebuie inițiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare în zilele 0, 14, 28 și 63. Ulterior, trebuie să se administreze o doză de întreținere la fiecare 4 luni.

Durata tratamentului

Nu sunt disponibile informații privind eficacitatea pe termen lung a acestui medicament. Necesitatea de a continua tratamentul trebuie revizuită cu regularitate și individualizată, în funcție de starea clinică a pacientului și de răspunsul la tratament.

Doze omise sau întârziate

Dacă o doză de încărcare este întârziată sau omisă, Spinraza trebuie administrat cât mai curând posibil, cu cel puțin 14 zile între doze, continuându-se apoi dozarea la frecvența prescrisă. Dacă o doză de întreținere este întârziată sau omisă, Spinraza trebuie administrat cât mai curând posibil, continuându-se apoi dozarea la fiecare 4 luni.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Spinraza nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală nu au fost stabilite și trebuie monitorizate cu atenție.

Insuficiență hepatică

Spinraza nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Spinraza nu este metabolizat prin sistemul enzimatic al citocromului P450 din ficat, prin urmare este improbabil să fie necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Mod de administrare

Tratamentul trebuie administrat de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare.

Spinraza este administrat sub formă de injecție intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecția nu trebuie să se administreze în zonele de piele care prezintă semne de infecție sau inflamație. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR), echivalent cu volumul de Spinraza care urmează a fi injectat, să fie eliminat înainte de administrarea Spinraza.

Sedarea poate fi necesară pentru administrarea Spinraza, după cum o indică starea clinică a pacientului.

Ecografia (sau altă tehnică imagistică) poate fi luată în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de Spinraza, în special la pacienții cu vârsta mai mică și la pacienții cu scolioză. Trebuie să se utilizeze tehnica aseptică la pregătirea și administrarea Spinraza; a se vedea instrucțiunile de utilizare la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Procedura de puncție lombară

Există un risc de apariție a reacțiilor adverse ca urmare a procedurii de puncție lombară (de exemplu, cefalee, dorsalgie, vărsături, vezi pct. 4.8). Dificultățile potențial asociate cu această cale de administrare pot fi observate la pacienții cu vârsta foarte mică și la pacienții cu scolioză. Utilizarea ecografiei sau a altor tehnici imagistice pentru a ajuta la administrarea intratecală a Spinraza rămâne la latitudinea medicului.

Trombocitopenie și anomalii de coagulare

S-au observat anomalii de coagulare și trombocitopenie, inclusiv trombocitopenie severă cu evoluție acută, după administrarea altor oligonucleotide antisens administrate subcutanat sau intravenos. Dacă este clinic indicat, se recomandă testarea numărului de trombocite și efectuarea testelor de coagulare înainte de administrarea Spinraza.

Hidrocefalie

Au fost raportate cazuri de hidrocefalie comunicantă neasociată cu meningită sau hemoragie la pacienții tratați cu nusinersen după punerea pe piață. La unii pacienți s-a implantat un șunt ventriculo-peritoneal. La pacienții cu un grad redus de conștiență, trebuie luată în considerare o evaluare pentru depistarea hidrocefaliei. Beneficiile și riscurile tratamentului cu nusinersen la pacienții cu șunt ventriculo-peritoneal sunt necunoscute în prezent și menținerea tratamentului trebuie considerată cu atenție.

Toxicitate renală

S-a observat toxicitate renală după administrarea altor oligonucleotide antisens administrate subcutanat și intravenos. Dacă este clinic indicat, se recomandă testarea proteinelor urinare (preferabil, folosind o probă din prima urină de dimineață). În cazul valorilor ridicate persistente ale proteinelor urinare, trebuie luată în considerare evaluarea suplimentară.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Studiile *in vitro* indică faptul că nusinersen nu este un inductor sau un inhibitor al metabolismului mediat de CYP450. Studiile *in vitro* indică o probabilitate scăzută de interacțiuni cu nusinersen ca urmare a competiției de legare de proteinele plasmatice sau a competiției cu sau inhibarea agenților de transport.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea nusinersen la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Spinraza în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nusinersen/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Spinraza luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile de toxicitate la animale nu s-au observat efecte asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date cu privire la potențialele efecte asupra fertilității la oameni.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Spinraza nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței Spinraza s-a bazat pe două studii clinice de fază 3 la sugari (CS3B) și la copii (CS4) cu AMS, alături de un studiu de fază 2 la sugari și copii cu AMS (CS7) și studii în regim deschis, incluzând sugari pre-simptomatici (CS5) diagnosticați din punct de vedere genetic cu AMS și sugari și copii cu AMS. Studiul CS11 a înrolat pacienți cu debut infantil și cu debut tardiv,

incluzându-i pe cei care au încheiat studiile CS3B, CS4 și CS12. Dintre cei 346 de pacienți cărora li s-a administrat Spinraza timp de maxim 5 ani, 258 de pacienți au primit tratamentul timp de cel puțin 1 an.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele date de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1: Reacții adverse asociate procedurii de puncție lombară, raportate în studiul clinic CS4 (AMS cu debut tardiv) cu o incidență cu cel puțin 5% mai mare la pacienții tratați cu Spinraza decât la pacienții din grupul de control la care se mimează procedura de administrare (procedura simulată)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat MedDRA	Categoria de frecvență Spinraza, n=84
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături*	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie*	Foarte frecvente

*Evenimente adverse considerate ca fiind asociate procedurii de puncție lombară. Aceste evenimente pot fi considerate manifestări ale sindromului post-puncție lombară.

Experiența de după punerea pe piață

Au fost identificate reacții adverse în timpul utilizării după punerea pe piață a Spinraza. În rândul pacienților tratați cu Spinraza prin puncție lombară, au fost observate infecții grave, cum este meningita. Au fost, de asemenea, raportate hidrocefalie comunicantă, meningită aseptică și hipersensibilitate (de exemplu, angioedem, urticarie și erupții cutanate). Frecvența acestor reacții nu este cunoscută, întrucât acestea au fost raportate din experiența de după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-au observat reacții adverse asociate cu administrarea Spinraza prin puncție lombară. Majoritatea acestora sunt raportate în decurs de până la 72 de ore după procedură. Incidența și severitatea acestor evenimente au fost compatibile cu evenimentele preconizate să apară în cazul puncției lombare. În studiile clinice efectuate cu Spinraza, nu au fost observate complicații grave ale puncției lombare, cum ar fi infecțiile grave.

Este posibil ca unele evenimente adverse asociate în mod frecvent puncției lombare (de exemplu, cefaleea și dorsalgia) să nu poată fi evaluate la populația de sugari expusă la Spinraza, ca urmare a capacităților limitate de comunicare specifice acestei grupe de vârstă.

Imunogenitate

Răspunsul imunogen la nusinersen a fost determinat la 346 de pacienți cu probe de plasmă recoltate la intrarea în studiu și după intrarea în studiu, evaluate în ceea ce privește anticorpii anti-medicament (AAM). În ansamblu, incidența AAM a fost scăzută, 15 (4%) dintre pacienți fiind clasificați ca pozitivi la AAM, dintre care 4 cazuri au avut un răspuns tranzitoriu, 5 au avut un răspuns persistent, iar 6 au avut răspunsuri care nu au putut fi clasificate drept tranzitorii sau persistente până la încetarea colectării datelor. Impactul imunogenității asupra siguranței nu a fost analizat formal, deoarece numărul pacienților cu AAM a fost scăzut. Cu toate acestea, au fost examinate datele individuale referitoare la siguranța pentru cazurile de AAM emergente terapeutic, nefiind identificate EA de interes.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice nu au fost raportate cazuri de supradozaj asociate cu reacții adverse.

În cazul unui supradozaj, trebuie să se acorde îngrijire medicală de susținere, inclusiv consult din partea unui profesionist din domeniul sănătății și observarea atentă a stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tulburări ale sistemului musculo-scheletic, codul ATC: M09AX07

Mecanism de acțiune

Nusinersen este o oligonucleotidă antisens (*ASO - antisense oligonucleotide*) care crește proporția de includere a exonului 7 în procesul de transcripție al acidului ribonucleic mesager (ARNm) care codifică proteina pentru supraviețuirea neuronului motor 2 (SMN2 = *survival motor neuron 2*) prin legarea la un situs de asamblare intronic pentru expresie genică (ISS-N1 = *intronic splice silencing site-N1*) care se găsește în intronul 7 al acidului ribonucleic pre-mesager (pre-ARNm) din SMN2. Prin legare, ASO dislocă factorii de asamblare, care în mod normal suprimă expresia genică. Dislocarea acestor factori duce la retenția exonului 7 din ARNm al SMN2 și, astfel, atunci când se produce ARNm al SMN2, acesta poate fi tradus în proteina SMN funcțională cu lungime completă.

AMS este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutații la nivelul cromozomului 5q din gena SMN1. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS este un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea bolii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți simptomatici

Debut la sugari

Studiul CS3B (ENDEAR) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu procedură simulată, efectuat la 121 de sugari simptomatici cu vârsta ≤ 7 luni, diagnosticați cu AMS (debutul simptomelor înaintea vârstei de 6 luni). CS3B a fost conceput pentru a evalua efectul Spinraza asupra funcției motorii și a supraviețuirii. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 fie la Spinraza (conform schemei de dozare aprobate), fie la grupul de control la care se mimează procedura de administrare (procedura simulată), cu o durată a tratamentului variind între 6 și 442 de zile.

Vârsta mediană a debutului semnelor și simptomelor clinice de AMS a fost de 6,5 săptămâni la pacienții tratați cu Spinraza, comparativ cu 8 săptămâni la pacienții din grupul de control cu procedura simulată, 99% dintre pacienți având 2 copii ale genei SMN2 și considerându-se astfel ca fiind cel mai probabil să dezvolte AMS tipul I. Vârsta mediană la momentul în care pacienților li s-a administrat prima doză a fost de 164,5 zile pentru pacienții tratați și de 205 zile pentru cei din grupul de control cu procedura simulată. Caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost în mare parte similare la pacienții

tratați cu Spinraza și la pacienții din grupul de control cu procedura simulată, cu excepția faptului că pacienții tratați cu Spinraza la intrarea în studiu au prezentat un procent mai mare, comparativ cu pacienții din grupul de control cu procedura simulată, de respirație paradoxală (89% față de 66%), pneumonie sau simptome respiratorii (35% față de 22%), dificultăți de înghițire sau hrănire (51% față de 29%) și necesitatea de asistență respiratorie (26% față de 15%).

La analiza finală, un procent mai mare de pacienți, semnificativ din punct de vedere statistic, au atins un punct de reper al răspunsului motor, conform definiției, în grupul de tratament cu Spinraza (51%), față de grupul de control cu procedură simulată (0%) ($p < 0,0001$). Timpul până la deces sau ventilație permanentă (≥ 16 ore de ventilație/zi continuu timp de > 21 de zile, în absența unui eveniment reversibil acut sau a traheostomiei) a fost analizat drept obiectiv principal final de evaluare. Efectele semnificative statistic asupra supraviețuirii fără evenimente, supraviețuirii generale, procentului de pacienți care ating un punct de reper al răspunsului motor, conform definiției și procentul de pacienți cu o îmbunătățire de cel puțin 4 puncte față de intrarea în studiu a scorului Testului pentru sugari al Children's Hospital of Philadelphia privind boala neuromusculară (test CHOP INTEND - *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*) au fost observate la pacienții din grupul de tratament cu Spinraza, comparativ cu cei din grupul de control cu procedură simulată (Tabelul 2).

În analiza de eficacitate, 18 (25%) pacienți din grupul de tratament cu Spinraza și 12 (32%) pacienți din grupul de control cu procedură simulată au necesitat ventilație permanentă. Dintre acești pacienți, 6 (33%) din grupul de tratament cu Spinraza și 0 (0%) din grupul de control cu procedură simulată au întrunit criteriile definite în protocol pentru atingerea unui punct de reper al răspunsului motor.

Tabelul 2: Obiective finale principale și secundare de evaluare la analiza finală – Studiul CS3B

Parametru de eficacitate	Pacienți tratați cu Spinraza	Pacienți din grupul de control cu procedură simulată
Supraviețuire		
Supraviețuire fără evenimente²		
Numărul de pacienți care au decedat sau cărora li s-a administrat ventilație permanentă	31 (39%)	28 (68%)
Rată de risc (ÎÎ 95%)	0,53 (0,32 – 0,89)	
Valoare p ⁶	p = 0,0046	
Supraviețuire generală²		
Numărul de pacienți care au decedat	13 (16%)	16 (39%)
Rată de risc (ÎÎ 95%)	0,37 (0,18 – 0,77)	
Valoare p ⁶	p=0,0041	

Parametru de eficacitate	Pacienți tratați cu Spinraza	Pacienți din grupul de control cu procedură simulată
Funcție motorie		
Punct de reper al răspunsului motor³		
Procentul de pacienți care au îndeplinit criteriile predefinite pentru atingerea unui punct de reper al răspunsului motor (HINE secțiunea 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p<0,0001	0 (0%)
Procentul în Ziua 183	41%	5%
Procentul în Ziua 302	45%	0%
Procentul în Ziua 394	54%	0%
Procentul de pacienți cu îmbunătățire a scorului total pentru punctele de reper ale răspunsului motor	49 (67%)	5 (14%)
Procentul de pacienți cu agravare a scorului total pentru punctele de reper ale răspunsului motor	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
Procentul de pacienți care au obținut o îmbunătățire de 4 puncte	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Procentul de pacienți care au obținut o agravare de 4 puncte	2 (3%)	17 (46%)
Procentul de pacienți cu orice fel de îmbunătățire	53 (73%)	1 (3%)
Procentul de pacienți cu orice fel de agravare	5 (7%)	18 (49%)

¹CS3B a fost oprit după analiza statistică pozitivă asupra obiectivului principal final de evaluare, la analiza intermediară (un procent semnificativ statistic mai mare de pacienți au atins un punct de reper al răspunsului motor, conform definiției, în grupul de tratament cu Spinraza (41%), comparativ cu grupul de control cu procedură simulată (0%), p<0,0001).

²La analiza finală, supraviețuirea fără evenimente și supraviețuirea globală au fost evaluate folosind populația cu intenție de tratament (intenție de tratament cu Spinraza n=80; grup de control cu procedură simulată n=41).

³La analiza finală, analizele privind scorul CHOP INTEND și punctele de reper ale răspunsului motor au fost efectuate folosind datele din analiza de eficacitate (Spinraza n=73; grup de control cu procedură simulată n=37).

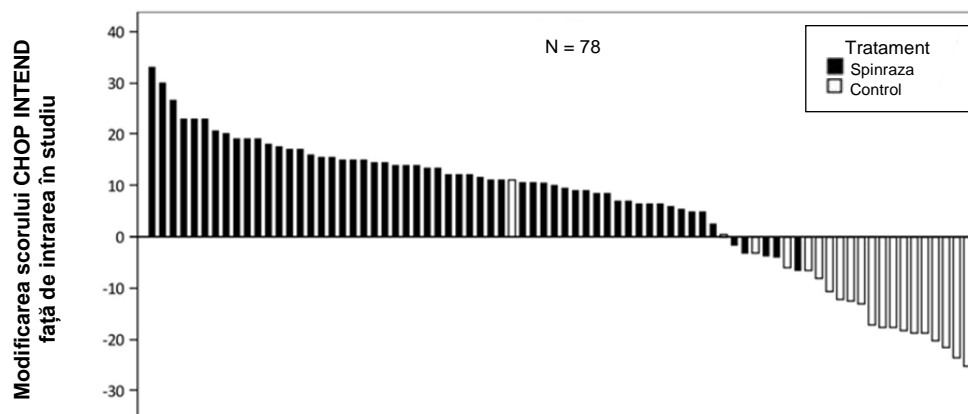
⁴Evaluat la vizita de studiu din Ziua 183, Ziua 302 și Ziua 394, oricare este mai târziu.

⁵Conform Examinării neurologice Hammersmith pentru sugari (HINE - *Hammersmith Infant Neurological Examination*) secțiunea 2: creștere ≥2 puncte [sau scor maximal] a capacității de a lovi SAU creștere ≥1 punct în punctele de reper ale răspunsului motor de control al capului, rostogolit, stat în șezut, mers de-a bușilea, stat în picioare sau mers ȘI îmbunătățire la mai multe puncte de reper ale răspunsului motor decât cele care prezintă agravare), definită ca răspuns pentru această analiză primară.

⁶Pe baza testului log-rank stratificat în funcție de durata bolii

Amploarea îmbunătățirii scorului CHOP INTEND este indicată în Figura 1(modificarea față de scorul la intrarea în studiu pentru fiecare subiect).

Figura 1: Modificarea scorului CHOP INTEND față de intrarea la vizita de studiu din Ziua 183, Ziua 302 și Ziua 394, oricare este mai târziu – Studiul clinic ENDEAR /CS3B (analiza de eficacitate, SE)



Notă 1: Barele cele mai scurte de la linia 0 indică valoarea 0.

Notă 2: Dintre cei 110 pacienți din analiza de eficacitate, 29 au decedat (13 (18%) în grupul de tratament cu Spinraza și 16 (43%) în grupul de control) și 3 s-au retras din alte motive decât decesul (2 (3%) în grupul de tratament cu Spinraza și 1 (3%) în grupul de control), nefiind astfel incluși în această analiză de eficacitate.

Pentru a permite urmărirea pe termen lung a acestor pacienți, la finalul studiului CS3B, 89 de pacienți (Spinraza: n=65; grup de control cu procedură simulată: n=24) au fost înrolați în studiul CS11 (SHINE). Studiul CS11 este un studiu de extensie în regim deschis pentru pacienții cu AMS care au participat anterior la alte studii clinice cu Spinraza. În studiul CS11, Spinraza a fost administrat tuturor pacienților, durata tratamentului fiind cuprinsă între 65 și 592 de zile (mediana 289 de zile) în momentul analizei intermediare. Ameliorarea funcției motorii a fost observată la pacienții care au continuat tratamentul cu Spinraza din studiul CS3B, precum și la cei care au inițiat tratamentul cu Spinraza în studiul CS11 (Figura 3), beneficiul cel mai mare fiind observat la pacienții care au început tratamentul mai timpuriu. Dintre pacienții fără ventilație permanentă la intrarea în studiul CS11, majoritatea supraviețuiseră și erau fără ventilație permanentă în momentul analizei intermediare.

La pacienții randomizați la Spinraza în studiul CS3B, cu includerea experienței din studiul CS11, timpul median până la deces sau ventilație permanentă a fost de 73 de săptămâni. În momentul analizei intermediare din studiul CS11 supraviețuiseră 61 din 65 de pacienți (94%). Din totalul de 45 de pacienți care nu îndeplineau definiția ventilației permanente în studiul CS3B, 38 de pacienți (84%) supraviețuiseră fără ventilație permanentă în studiul CS11 în momentul analizei intermediare. O îmbunătățire suplimentară în scorurile medii ale punctului de reper al răspunsului motor (HINE Secțiunea 2) (2,1; DS 4,36; n=22) și CHOP INTEND (4,68; DS 3,993; n=22) a fost observată între data intrării în studiu și Ziua 304 în studiul CS11.

Pacienții la care s-a inițiat tratamentul cu Spinraza în studiul CS11 (n=24; grup de control cu procedură simulată în studiul CS3B) aveau vârsta mediană de 17,8 luni (interval 10-23 luni) și un scor mediu CHOP INTEND de 17,25 (interval 2,0-46,0) la intrarea în studiul CS11. În momentul analizei intermediare, supraviețuiseră 22 din 24 de pacienți (92%). Din totalul de doisprezece pacienți (50%) care nu îndeplineau definiția ventilației permanente în studiul CS3B, 7 pacienți (58%) supraviețuiseră fără ventilație permanentă în studiul CS11. Timpul median până la deces sau ventilație permanentă a fost de 50,9 săptămâni după inițierea tratamentului cu Spinraza în studiul CS11. S-a observat o îmbunătățire a scorurilor medii ale punctului de reper al răspunsului motor (HINE Secțiunea 2) (1,2; DS 1,8; n=12) și CHOP INTEND (3,58; DS 7,051; n=12) față de intrarea în studiu până în Ziua 304 în studiul CS11.

Aceste rezultate sunt susținute de un studiu de fază 2 în regim deschis, efectuat la pacienți simptomatici diagnosticați cu AMS (CS3A). Vârsta mediană a debutului semnelor și simptomelor clinice a fost de 56 de zile și pacienții au avut fie 2 copii ale genei SMN2 (n=17), fie 3 copii ale genei SMN2 (n=2) (număr de copii ale genei SMN2 necunoscut la 1 pacient). S-a considerat că pacienții din

acest studiu vor dezvolta cel mai probabil AMS tipul I. Vârsta mediană la prima doză a fost de 162 de zile.

Obiectivul principal final de evaluare a fost procentul de pacienți care au manifestat îmbunătățiri la una sau mai multe categorii de puncte de reper ale răspunsului motor (conform HINE secțiunea 2: creștere ≥ 2 puncte [sau scor maximal] a capacității de a lovi sau apucare voluntară SAU creștere ≥ 1 punct în punctul de reper al răspunsului motor de control al capului, rostogolit, stat în șezut, mers de-a bușilea, stat în picioare sau mers). Doisprezece din 20 de pacienți (60%) din studiu au întrunit obiectivul principal final de evaluare cu o îmbunătățire în atingerea punctelor de reper ale răspunsului motor medii în timp. S-a observat o îmbunătățire a scorului CHOP INTEND mediu în timp față de intrarea în studiu până la ziua 1072 (modificare medie 21,30). În ansamblu, 11 din 20 de pacienți (55%) au întrunit obiectivul final de evaluare al unei creșteri a scorului CHOP INTEND total ≥ 4 puncte la momentul ultimei vizite de studiu. Dintre cei 20 de subiecți înrolați, 11 (55%) supraviețuiseră și nu necesitau ventilație permanentă la ultima vizită. Patru pacienți au întrunit criteriul pentru ventilație permanentă, iar cinci pacienți au decedat în timpul studiului.

Debut tardiv

Studiul clinic CS4 (CHERISH) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu procedură simulată, efectuat la 126 de pacienți simptomatici cu AMS cu debut tardiv (debutul simptomelor după vârsta de 6 luni). Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 fie la Spinraza (cu administrare a 3 doze de încărcare și urmate de doze de întreținere la fiecare 6 luni), fie la grupul de control cu procedură simulată, cu o durată a tratamentului variind între 324 și 482 de zile. Vârsta mediană la selecție a fost de 3 ani și vârsta mediană la debutul semnelor și simptomelor clinice de AMS a fost de 11 luni. Majoritatea pacienților (88%) au avut 3 copii ale genei SMN2 (8% au avut 2 copii, 2% au avut 4 copii și 2% au avut un număr de copii necunoscut). La intrarea în studiu, pacienții au avut un scor mediu de 21,6 pe Scala Hammersmith extinsă privind funcționarea motorie (HFMSE - *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*), un scor mediu de 19,1 la testul standard revizuit pentru membrele superioare (RULM - *Revised Upper Limb Module*), toți au reușit să stea în șezut în mod independent și niciunul dintre pacienți nu a reușit să meargă în mod independent. S-a considerat că pacienții din acest studiu vor dezvolta cel mai probabil AMS tipul II sau III. Caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost în general similare, cu excepția unui dezechilibru între procentul de pacienți care avuseseră vreodată capacitatea de a sta în picioare fără sprijin (13% dintre pacienți în grupul de tratament cu Spinraza și 29% în grupul de control cu procedură simulată) sau de a merge fără sprijin (24% dintre pacienți în grupul de tratament cu Spinraza și 33% în grupul de control cu procedură simulată).

La analiza finală, în grupul la care s-a administrat Spinraza s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului HFMSE de la intrarea în studiu până în luna 15 comparativ cu grupul de control cu procedură simulată (Tabelul 3, Figura 2). Analiza a fost realizată în cadrul populației ITT (Spinraza: n=84; grup de control cu procedură simulată: n=42), iar datele HFMSE după intrarea în studiu pentru pacienții care nu au avut o vizită în luna 15 au fost calculate folosind metoda imputărilor multiple. O analiză a subsetului de pacienți din populația ITT la care s-au înregistrat valorile în luna 15 a demonstrat rezultate consecvente și semnificative statistic. Dintre cei cu valori înregistrate în luna 15, un procent mai mare dintre subiecții tratați cu Spinraza au manifestat îmbunătățire a scorului HFMSE total comparativ cu grupul de control cu procedură simulată (73% față de, respectiv, 41%) și un procent mai mic dintre subiecții tratați cu Spinraza au manifestat agravare (23% față de, respectiv, 44%). Criteriile secundare finale de evaluare, inclusiv măsurătorile funcționale și atingerea punctelor de reper ale răspunsului motor definite de OMS, au fost testate statistic formal și sunt descrise în Tabelul 3.

Inițierea tratamentului la un timp mai scurt după debutul simptomelor a dus la îmbunătățiri precoce și mai importante ale funcției motorii decât în cazul inițierii tratamentului cu întârziere; cu toate acestea, ambele grupuri au manifestat beneficii comparativ cu grupul de control cu procedură simulată.

Tabelul 3: Obiective finale principale și secundare de evaluare la analiza finală – Studiul clinic CS4¹

	Pacienți tratați cu Spinraza	Pacienți din grupul de control cu procedură simulată
Scor HFMSE Modificarea față de intrarea în studiu a scorului HFMSE total la 15 luni ^{1,2,3}	3,9 (Î 95%: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0 (Î 95%: -2,5; 0,5)
Procentul de pacienți care au obținut o îmbunătățire de cel puțin 3 puncte față de intrarea în studiu până în luna 15 ²	56,8% (Î 95%: 45,6; 68,1) p=0,0006 ⁵	26,3% (Î 95%: 12,4; 40,2)
RULM Modificarea medie față de intrarea în studiu în luna 15 a scorului RULM total ^{2,3}	4,2 (Î 95%: 3,4; 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (Î 95%: -0,6; 1,6)
Puncte de reper ale răspunsului motor definite de OMS Procentul de pacienți care au atins punctele de reper ale răspunsului motor nou la 15 luni ⁴	19,7% (Î 95%: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9% (Î 95%: 0,7; 19,7)

¹CS4 a fost oprit după analiza statistică pozitivă a obiectivului principal final de evaluare la analiza intermediară (s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului HFMSE de la intrarea în studiu la pacienții tratați cu Spinraza comparativ cu pacienții din grupul de control cu procedură simulată (Spinraza comparativ cu grupul de control cu procedură simulată: 4,0 comparativ cu -1,9; p=0,0000002))

²Evaluată folosind populația cu intenție de tratament (Spinraza n=84; grup de control cu procedură simulată n=42); datele pentru pacienții care nu au avut o vizită în luna 15 au fost calculate folosind metoda imputărilor multiple

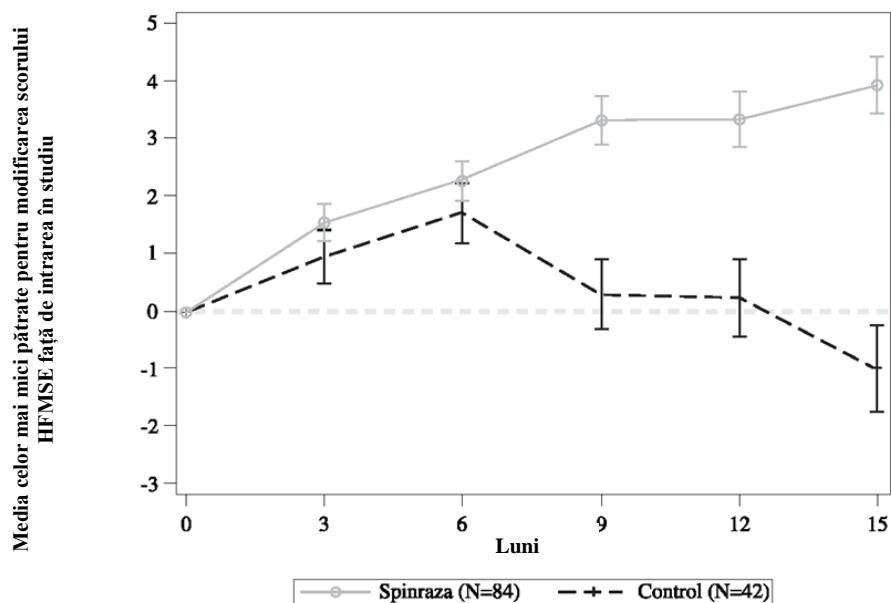
³Media celor mai mici pătrate

⁴Evaluat folosind setul de eficacitate în luna 15 (Spinraza n=66; grup de control cu procedură simulată n=34); analizele se bazează pe datele calculate acolo unde au fost date lipsă.

⁵Pe baza regresiei logice cu efectul tratamentului și ajustare pentru vârsta fiecărui subiect la screening și a scorului HFMSE la intrarea în studiu

⁶Valoarea nominală p

Figura 2: Modificarea medie în timp față de intrarea în studiu a scorului HFMSE, la analiza finală (ITT) – Studiul CS4 ^{1,2}



¹Datele pentru pacienții care nu au avut o vizită în luna 15 au fost calculate folosind metoda imputărilor multiple

²Barele de eroare denotă eroarea standard +/-

La încheierea studiului CS4 (CHERISH), 125 de pacienți au fost înrolați în studiul CS11 (SHINE), în care tuturor pacienților li s-a administrat Spinraza. Durata tratamentului a fost cuprinsă între 74 și 474 de zile (mediana 250 de zile) în momentul analizei intermediare. Majoritatea pacienților tratați cu Spinraza au prezentat stabilizarea și îmbunătățirea funcției motorii, beneficiul cel mai mare fiind observat la pacienții la care tratamentul a fost inițiat mai timpuriu.

Dintre pacienții la care s-a inițiat tratamentul cu Spinraza în studiul CS4 (n=39), în studiul CS11 a fost observată stabilizarea sau îmbunătățirea scorurilor medii HFMSE (0,2; DS 3,06) și RULM (0,7; SD 2,69) de la intrarea în studiu la Ziua 265.

Pacienții la care s-a inițiat tratamentul cu Spinraza în studiul CS11 (n=20) aveau o vârstă mediană de 4,0 ani (interval 3-8 ani). La acești pacienți a fost observată stabilizarea sau îmbunătățirea scorurilor medii HFMSE (1,4; DS 4,02) și RULM (2,1; SD 2,56) de la intrarea în studiu la Ziua 265 în studiul CS11.

Aceste rezultate sunt susținute de 2 studii clinice în regim deschis (studiul clinic CS2 și studiul clinic CS12). Analiza a inclus 28 de pacienți cărora li s-a administrat prima doză în studiul clinic CS2 și care au fost transferați apoi în faza de extensie, studiul clinic CS12. În studii au fost înrolați pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 15 ani la momentul administrării primei doze. Dintre cei 28 de pacienți, 3 au avut vârsta de cel puțin 18 ani la ultima lor vizită de studiu. 1 dintre cei 28 de pacienți a avut 2 copii ale genei SMN2, 21 au avut 3 copii și 6 au avut 4 copii.

Pacienții au fost evaluați pe parcursul unei perioade de tratament de 3ani. S-a remarcat o îmbunătățire susținută la pacienții cu AMS tipul II care au manifestat o îmbunătățire medie față de intrarea în studiu a scorului HFMSE de 5,1 (DS 4,05, n=11) în Ziua 253 și de 9,1 (DS 6,61, n=9) în Ziua 1050. Scorul total mediu a fost de 26,4 (DS 11,91) în Ziua 253 și de 31,3 (DS 13,02) în Ziua 1050, fără să se observe o stare de platou. Pacienții cu AMS tipul III au manifestat o îmbunătățire medie față de intrarea în studiu a scorului HFMSE de 1,3 (DS 1,87, n=16) în Ziua 253 și de 1,2 (DS 4,64, n=11) în Ziua 1050. Scorul total mediu a fost 49,8 (DS 12,46) în Ziua 253 și de 52,6 (DS 12,78) la 1050 de zile.

La pacienții cu AMS tipul II, testul standard pentru membrele superioare a fost efectuat cu o îmbunătățire medie de 1,9 (DS 2,68, n=11) în Ziua 253 și de 3,5 (DS 3,32, n=9) în Ziua 1050. Scorul total mediu a fost de 13,8 (DS 3,09) în Ziua 253 și de 15,7 (DS 1,92) în Ziua 1050.

Testul de mers în 6 minute (6MWT) s-a efectuat numai pentru pacienții cu capacitate de deplasare. La acești pacienți, s-a observat o îmbunătățire medie de 28,6 metri (DS 47,22, n=12) în Ziua 253 și de 86,5 metri (DS 40,58, n=8) în Ziua 1050. Distanța medie de mers în 6 minute a fost de 278,5 metri (DS 206,46) în Ziua 253 și de 333,6 metri (DS 176,47) în Ziua 1050. Doi pacienți care anterior nu au avut capacitate de deplasare independentă (tipul III) au dobândit capacitatea de deplasare independentă, iar un pacient fără capacitate de deplasare (tipul II) a dobândit capacitatea de deplasare independentă.

A fost deschis un studiu clinic suplimentar, CS7 (EMBRACE), pentru pacienții care nu erau eligibili să participe la studiul CS3B sau studiul CS4 din cauza vârstei la selecție sau a numărului de copii ale genei SMN2. CS7 este un studiu de fază 2, randomizat, dublu-orb, controlat cu procedură simulată, efectuat la pacienți simptomatici diagnosticați cu AMS cu debut infantil (≤ 6 luni) sau cu debut tardiv (>6 luni) și cu 2 sau 3 copii ale genei SMN2 (Partea 1), urmat de o fază de extensie în regim deschis pe termen lung (Partea 2). În Partea 1 a studiului, pacienții au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 302 zile.

Toți pacienții tratați cu Spinraza supraviețuiseră până la încheierea timpurie a Părții 1. Cu toate acestea, un pacient din grupul de control a decedat în Ziua 289. În plus, niciunul dintre pacienții tratați cu Spinraza sau din grupul de control cu procedură simulată nu a necesitat ventilație permanentă. Dintre cei 13 pacienți cu AMS cu debut infantil, 7 din 9 pacienți (78%; Î 95%: 45, 94) din grupul cu Spinraza și 0 din 4 pacienți (0%; Î 95%: 0, 60) din grupul de control cu procedură simulată au întrunit criteriile pentru punctele de reper ale răspunsului motor (conform HINE Secțiunea 2: creștere de ≥ 2 puncte [sau scor maximal] a capacității de a lovi SAU creștere ≥ 1 punct în punctele de reper ale răspunsului motor de control al capului, rostogolit, stat în șezut, mers de-a bușilea, stat în picioare sau mers, și îmbunătățire la mai multe puncte de reper ale răspunsului motor decât cele care reprezintă agravare). Dintre cei 8 pacienți cu AMS cu debut tardiv, 4 din 5 pacienți (80%; Î 95%: 38, 96) din grupul cu Spinraza și 2 din 3 pacienți (67%; Î 95%: 21, 94) din grupul de control cu procedură simulată au întrunit această definiție a răspunsului.

Sugari pre-simptomatici

Studiul clinic CS5 (NURTURE) este un studiu clinic în regim deschis efectuat la sugari pre-simptomatici diagnosticați din punct de vedere genetic cu AMS, care au fost înrolați la vârsta de 6 săptămâni sau mai puțin. S-a considerat că pacienții din acest studiu vor dezvolta cel mai probabil AMS tipul I sau II. Vârsta mediană la administrarea primei doze a fost de 22 zile.

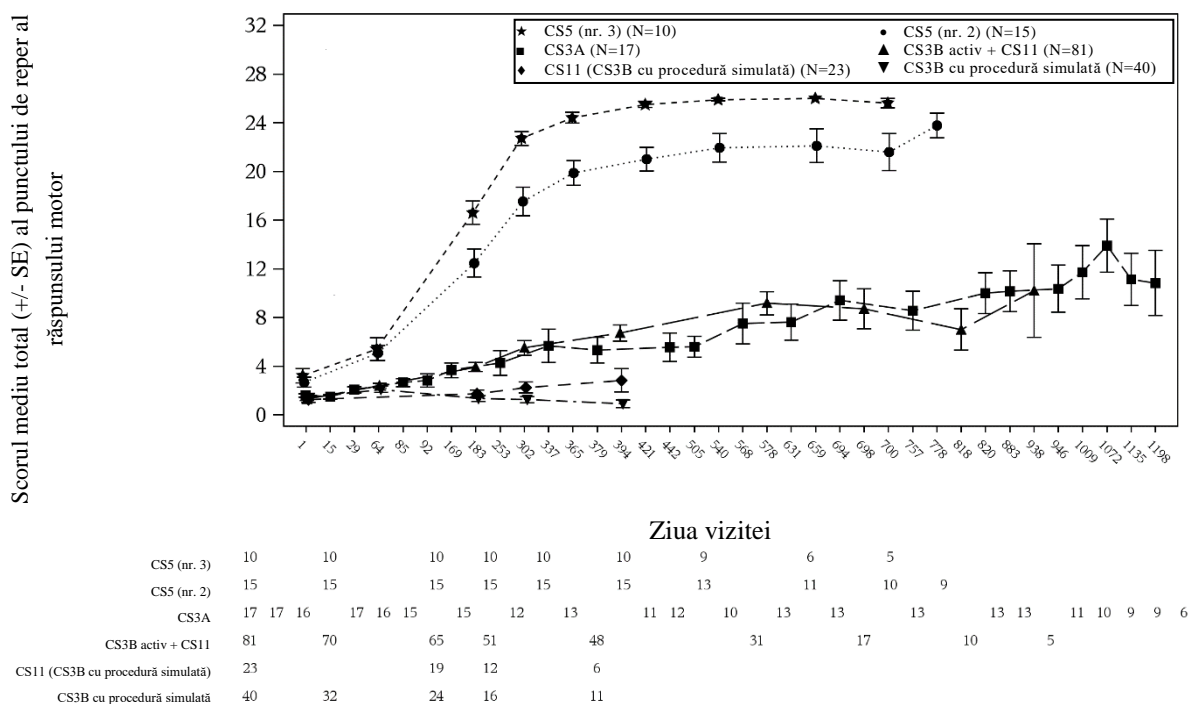
O analiză intermediară a fost efectuată când pacienții se aflaseră în studiu pentru o perioadă mediană de 27,1 luni (15,1-35,5), având o vârstă mediană la ultima vizită de 26,0 luni (14,0-34,3 luni). La analiza intermediară, toți cei 25 de pacienți (2 copii ale genei SMN2, n=15; 3 copii ale genei SMN2, n=10) supraviețuiseră fără ventilație permanentă. Obiectivul principal final de evaluare, timpul până la deces sau intervenție respiratorie (definită ca ventilație invazivă sau neinvazivă timp de ≥ 6 ore/zi continuu timp de ≥ 7 zile consecutive SAU traheostomie) nu a putut fi estimat din cauza numărului insuficient de evenimente. Patru pacienți (cu 2 copii ale genei SMN2) au necesitat intervenție respiratorie >6 ore/zi continuu timp de ≥ 7 zile și în cazul tuturor a fost inițiată asistența respiratorie în timpul unui eveniment reversibil acut.

Pacienții au atins puncte de reper ale răspunsului motor nepreconizate pentru AMS tipul I sau II și au avut o dezvoltare normală mai consecventă. La analiza intermediară, toți cei 25 (100%) pacienți au atins punctul de reper al răspunsului motor definit de OMS la statul în șezut fără sprijin, iar 22 (88%) pacienți au mers cu sprijin. Dintre pacienții a căror vârstă era mai mare decât intervalul definit de OMS pentru vârsta preconizată atingerii punctelor (percentila 95), 17 din 22 (77%) au reușit să meargă singuri. Scorul mediu CHOP INTEND la ultima evaluare a fost de 61,0 (46-64) la pacienții cu 2 copii

ale genei SMN2 și de 62,6 (58-64) la cei cu 3 copii ale genei SMN2. Toți pacienții erau capabili să sugă și să înghită la ultima evaluare, 22 (88%) dintre sugari atingând un scor maximal conform HINE Secțiunea 1.

Procentul de pacienți care au dezvoltat AMS cu manifestări clinice a fost evaluată în rândul pacienților care au ajuns la vizita din Ziua 700 la analiza intermediară (n=16). Criteriile definite în protocol pentru AMS cu manifestări clinice au inclus greutatea ajustată în funcție de vârstă sub percentila cinci a OMS, o scădere de 2 sau mai multe curbe pe percentilele creșterii în greutate, amplasarea unui tub gastric percutanat și/sau incapacitatea de a atinge punctele de reper a răspunsului motor definite de OMS specifice vârstei (stat în șezut fără sprijin, stat în picioare cu ajutor, mersul de-a bușilea pe mâini și genunchi, mersul cu ajutor, statul în picioare singur și mersul singur). Cinci (56%) pacienți au crescut în greutate și au atins punctele de reper ale răspunsului motor definite de OMS consecvent cu o dezvoltare normală. În Ziua 700, 7 din 11 pacienți (64%) cu 2 copii ale genei SMN2 și 0 din 5 pacienți (0%) cu 3 copii ale genei SMN2, au întrunit criteriile definite în protocol pentru AMS cu manifestări clinice, cu toate acestea, acești pacienți au crescut în greutate și au atins punctele de reper ale răspunsului motor definite de OMS, inconsecvent cu AMS tipul I. O comparație a atingerii punctelor de reper ale răspunsului motor în rândul pacienților cu AMS simptomatică cu debut infantil și AMS presimptomatică este prezentată în Figura 3.

Figura 3: Modificarea punctelor de reper ale răspunsului motor HINE comparativ cu zilele de studiu pentru Studiul clinic CS3B (tratament și control cu procedură simulată), CS3A, CS5 și CS11



medii în LCR ale nusinersen s-au acumulat de aproximativ 1,4 până la de 3 ori după multiple doze de încărcare și întreținere, și au ajuns la o stare stabilă în aproximativ 24 de luni. După administrarea intratecală, concentrațiile plasmatiche minime ale nusinersen au fost relativ scăzute comparativ cu concentrația minimă în LCR. Valorile T_{max} plasmatiche mediane au variat între 1,7 și 6,0 ore. Valorile C_{max} și ASC plasmatiche au crescut aproximativ proporțional cu doza pe parcursul intervalului de doză evaluat. Nu se observă nicio acumulare după doze multiple în determinările utilizate pentru expunerea plasmatică (C_{max} și ASC).

Distribuție

Datele de autopsie de la pacienți (n=3) arată că nusinersen administrat intratecal este amplu distribuit în SNC, atingând niveluri terapeutice în țesuturile țintă ale coloanei vertebrale. Prezența nusinersen a fost demonstrată, de asemenea, în neuroni și alte tipuri de celule ale coloanei vertebrale și creierului, precum și în țesuturi periferice, cum ar fi mușchii scheletici, ficatul și rinichii.

Metabolizare

Nusinersen este metabolizat lent și predominant prin hidroliză mediată de exonuclează (3' și 5') și nu este nici substrat, și nici inhibitor sau inductor, pentru enzimele CYP450.

Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal mediu pentru eliminare în LCR este estimat la 135 – 177 de zile. Principala cale de eliminare se preconizează să aibă loc prin excreția urinară a nusinersen și a metabolizilor acestuia.

Interacțiuni

Studiile *in vitro* au indicat că nusinersen nu este un inductor sau un inhibitor al metabolismului oxidativ mediat de CYP450 și, prin urmare, nu ar trebui să interfereze cu alte medicamente pentru aceste căi metabolice. Nusinersen nu este substrat sau inhibitor al transportorilor umani BCRP, gp P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 sau BSEP.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Farmacocinetica nusinersen la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Efectul insuficienței hepatice sau renale drept covariabile nu a putut fi evaluat temeinic în modelul de PK populațională dată fiind raritatea pacienților care să manifeste insuficiențe hepatice sau renale relevante clinic. Analizele de PK populațională nu au relevat nicio corelație aparentă între markerii hepatici și renali de biochimie și variabilitatea inter-individuală.

Rasă

Majoritatea pacienților studiați au fost caucazieni. Analiza de PK populațională sugerează că este improbabil ca rasa să afecteze PK nusinersen.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneză

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen al nusinersen.

Mutageneză

Nusinersen nu a demonstrat dovezi de genotoxicitate.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

S-au desfășurat studii de toxicologie asupra funcției de reproducere folosind administrarea subcutanată de nusinersen la șoarece și iepure. Nu s-a observat niciun impact asupra fertilității la masculi sau femele, sau asupra dezvoltării embrio-fetale sau a dezvoltării pre/postnatale.

Toxicologie

În studiile de toxicitate cu doze repetate (14 săptămâni și 53 de săptămâni) care au presupus administrarea intratecală la maimuțe cynomolgus tinere, nusinersen a fost bine tolerat. Excepția a fost un deficit de reflexe în zona spinală inferioară, acut, tranzitoriu, care s-a produs la cele mai ridicate niveluri de doză în fiecare studiu (3 sau 4 mg per doză; echivalent cu 30 sau 40 mg per doză intratecală la pacienți). Aceste efecte au fost observate în decurs de câteva ore după administrarea dozei și, în general, s-au remis în termen de 48 de ore.

În studiul cu dozare intratecală efectuat timp de 53 de săptămâni la maimuțe cynomolgus, nu s-au observat efecte de toxicitate la valori de până la 14 ori doza de întreținere clinică anuală recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Fosfat disodic
Clorură de sodiu
Clorură de potasiu
Clorură de calciu dihidrat
Clorură de magneziu hexahidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Dacă nu sunt disponibile condiții de refrigerare, Spinraza poate fi păstrat în ambalajul original, protejat de lumină, la temperaturi de 30°C sau mai mici, timp de maxim 14 zile.

Înainte de administrare, flacoanele nedeschise de Spinraza pot fi scoase și reintroduse la frigider după cum este necesar. Dacă este scos din ambalajul original, timpul total combinat în afara frigiderului nu trebuie să depășească 30 de ore, la o temperatură nu mai mare de 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml în flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc bromobutilic și un sigiliu de aluminiu și capac din plastic.

Dimensiunea ambalajului este de un flacon într-o cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Exclusiv de unică folosință.

Instrucțiuni pentru pregătirea medicamentului înainte de administrare

1. Flaconul de Spinraza trebuie inspectat pentru depistarea particulelor înainte de administrare. Dacă se observă particule și/sau lichidul din flacon nu este limpede și incolor, flaconul nu trebuie folosit.
2. Trebuie să se utilizeze tehnica aseptică la prepararea Spinraza soluție pentru administrare intratecală.
3. Flaconul trebuie scos de la frigider și lăsat să se încălzească la temperatura camerei (25°C), fără a folosi surse externe de căldură, înainte de administrare.
4. Dacă flaconul rămâne nedeschis și soluția nu este folosită, acesta trebuie reintrodus la frigider (vezi pct. 6.4).
5. Chiar înainte de administrare, scoateți capacul din plastic și introduceți acul seringii în flacon prin centrul sigiliului pentru a extrage volumul adecvat. Spinraza nu trebuie diluat. Nu este necesară utilizarea de filtre externe.
6. După extragerea în seringă, dacă soluția nu se folosește în decurs de 6 ore, trebuie aruncată.
7. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1188/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL (I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL (I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil (i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a evalua eficacitatea și siguranța pe termen lung a nusinersen la pacienții simptomatici cu atrofie musculară spinală, DAPP trebuie să desfășoare și să depună rezultatele studiului de extensie în regim deschis, de fază 3 (SHINE, CS11)	Depunerea rezultatelor studiului: T2 2024.

Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a evalua eficacitatea și siguranța pe termen lung a nusinersen la pacienții pre-simptomatici cu atrofie musculară spinală, DAPP trebuie să desfășoare și să depună rezultatele studiului în regim deschis, de fază 2 (NURTURE (SM201))	Depunerea rezultatelor studiului: Aprilie 2026.
---	--

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spinraza 12 mg soluție injectabilă
nusinersen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 5 ml conține nusinersen sodic echivalent cu nusinersen 12 mg (2,4 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic, clorură de sodiu, clorură de potasiu, clorură de calciu dihidrat, clorură de magneziu hexahidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intratecală.
Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1188/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Spinraza 12 mg soluție injectabilă
nusinersen
Administrare intratecală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Spinraza 12 mg soluție injectabilă

nusinersen

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să primiți acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Spinraza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Spinraza
3. Cum se administrează Spinraza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spinraza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Spinraza și pentru ce se utilizează

Spinraza conține substanța activă *nusinersen* care aparține unui grup de medicamente cunoscute sub numele de *oligonucleotide antisens*. Spinraza este utilizat pentru tratamentul unei boli genetice numite *atrofie musculară spinală* (AMS).

Atrofia musculară spinală este cauzată de o cantitate insuficientă în corp a unei proteine denumite proteina pentru *supraviețuirea neuronului motor* (SMN). Aceasta are ca rezultat pierderea celulelor nervoase la nivelul coloanei vertebrale, ducând la slăbiciunea mușchilor umerilor, șoldurilor, coapselor și părții de sus a spatelui. Poate, de asemenea, să slăbească mușchii folosiți pentru respirație și înghițire.

Spinraza funcționează prin ajutarea organismului să producă mai multă proteină SMN care lipsește la persoanele cu AMS. Aceasta reduce pierderea de celule nervoase și astfel poate îmbunătăți forța musculară.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Spinraza

Spinraza nu trebuie administrat

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți (este) **alergic la nusinersen** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Spinraza.

Atenționări și precauții

Există un risc de apariție a reacțiilor adverse după ce Spinraza este administrat printr-o procedură de puncție lombară (vezi pct. 3). Acestea pot include dureri de cap, vărsături și durere de spate. La pacienții cu vârsta foarte mică și la pacienții cu scolioză (coloană vertebrală răsucită și curbată) pot exista, de asemenea, dificultăți asociate cu administrarea unui medicament prin această metodă.

S-a demonstrat că alte produse din aceeași grupă de medicamente ca Spinraza afectează celulele din sânge care ajută procesul de coagulare. Înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Spinraza, medicul poate decide să vă facă o analiză de sânge pentru a verifica dacă sângele dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră se coagulează în mod adecvat. Este posibil ca această analiză de sânge să nu fie necesară de fiecare dată când dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se administrează Spinraza.

S-a demonstrat că alte produse din aceeași grupă de medicamente ca Spinraza afectează rinichii. Înainte de a vi se administra Spinraza, medicul poate decide să vă facă o analiză de urină pentru a verifica dacă rinichii dumneavoastră funcționează normal. Este posibil ca această analiză de urină să nu fie necesară de fiecare dată când dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se administrează Spinraza.

Au fost raportate cazuri de apariție a hidrocefaliei (o acumulare excesivă de lichid în jurul creierului) la un număr mic de pacienți, după administrarea Spinraza. La unii dintre acești pacienți a fost necesar să se implanteze un dispozitiv numit șunt ventriculo-peritoneal, pentru tratarea hidrocefaliei. Dacă observați orice simptome de creștere a dimensiunii capului, scădere a gradului de conștiență, greață persistentă, vărsături sau durere de cap sau alte simptome îngrijorătoare, vă rugăm să informați imediat medicul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră pentru a solicita tratamentul necesar. Beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu Spinraza în timp ce aveți implantat un șunt ventriculo-peritoneal nu sunt cunoscute în prezent.

Înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze Spinraza, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Spinraza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați (ia), ați (a) luat recent sau s-ar putea să luați (ia) orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vă fi administrat acest medicament. Este preferabil să se evite utilizarea Spinraza în timpul sarcinii și alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Spinraza nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Spinraza conține o mică cantitate de sodiu

Fiecare doză de Spinraza conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu. Adică practic „nu conține sodiu” și poate fi utilizat la persoanele ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

3. Cum se administrează Spinraza

Doza obișnuită de Spinraza este de 12 mg.

Spinraza se administrează:

- În prima zi de tratament, ziua 0
- Apoi în jurul zilei 14, zilei 28 și zilei 63
- Apoi o dată la fiecare 4 luni.

Spinraza se administrează prin injecție în partea de jos a spatelui. Această injecție, numită puncție lombară, se efectuează prin introducerea unui ac în spațiul din jurul coloanei vertebrale. Aceasta va fi realizată de către un medic cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare. De asemenea, este posibil ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se dea un medicament care să vă relaxeze sau să vă adoarmă pe durata procedurii.

Cât timp se utilizează Spinraza

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să primiți (primească) Spinraza. Nu opriți tratamentul cu Spinraza decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră omiteți o injecție

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră omiteți/omite o doză de Spinraza, adresați-vă medicului dumneavoastră astfel încât Spinraza să poată fi administrat cât de curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări despre cum se administrează Spinraza, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse asociate puncției lombare pot apărea cât timp Spinraza este administrat sau după aceea. Majoritatea acestor reacții adverse sunt raportate în decurs de 72 de ore după procedură.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de spate
- Durere de cap
- Vărsături

Reacții adverse care nu au fost observate în studiile clinice:

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infecție gravă asociată puncției lombare (de exemplu, meningită)
- Hidrocefalie (o acumulare excesivă de lichid în jurul creierului)
- Meningită care nu este cauzată de o infecție (inflamarea membranei care învelește măduva spinării și creierul, care se poate manifesta sub formă de rigiditate la nivelul gâtului, durere de cap, febră, greață și vărsături)
- Hipersensibilitate (reacție alergică sau de tip alergic, care poate include umflare a feței, buzelor sau limbii, erupții pe piele sau mâncărime)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Spinraza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Dacă nu sunt disponibile condiții de refrigerare, Spinraza poate fi păstrat în ambalajul original, protejat de lumină, la temperaturi de 30°C sau mai mici, timp de maxim 14 zile.

Flacoanele nedeschise de Spinraza pot fi scoase și reintroduse la frigider după cum este necesar. Dacă este scos din ambalajul original, timpul total în afara frigiderului nu trebuie să depășească 30 de ore, la o temperatură nu mai mare de 25°C.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Spinraza

- Substanța activă este nusinersen.
- Fiecare flacon de 5 ml conține nusinersen sodic echivalent cu nusinersen 12 mg.
- Fiecare ml conține nusinersen 2,4 mg.
- Celelalte componente sunt dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic, clorură de sodiu, clorură de potasiu, clorură de calciu dihidrat, clorură de magneziu hexahidrat, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Spinraza și conținutul ambalajului

Spinraza este o soluție injectabilă limpede și incoloră.

Fiecare cutie de Spinraza conține un flacon.

Fiecare flacon este de unică folosință.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Olanda

Fabricantul

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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 765740

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

1. Flaconul de Spinraza trebuie inspectat pentru depistarea particulelor înainte de administrare. Dacă se observă particule și/sau lichidul din flacon nu este limpede și incolor, flaconul nu trebuie folosit.
2. Trebuie să se utilizeze tehnica aseptică la prepararea Spinraza soluție pentru administrare intratecală.
3. Flaconul trebuie scos de la frigider și lăsat să se încălzească la temperatura camerei (25°C), fără a folosi surse externe de căldură, înainte de administrare.
4. Dacă flaconul rămâne nedeschis și soluția nu este folosită, acesta trebuie reintrodus la frigider.
5. Chiar înainte de administrare, scoateți capacul din plastic și introduceți acul seringii în flacon prin centrul sigiliului pentru a extrage volumul adecvat. Spinraza nu trebuie diluat. Nu este necesară utilizarea de filtre externe.
6. Spinraza este administrat sub formă de injecție intratecală în bolus, pe parcursul a 1 – 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală.
7. Injecția nu trebuie să se administreze în zonele de piele care prezintă semne de infecție sau inflamație.
8. Se recomandă ca volumul de LCR, echivalent cu volumul de Spinraza care urmează a fi injectat, să fie eliminat înainte de administrarea Spinraza.
9. După extragerea în seringă, dacă soluția nu se folosește în decurs de 6 ore, trebuie aruncată.
10. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.