

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Spinraza 12 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5 ml viala vsebuje natrijev nusinersenat, ki ustreza 12 mg nusinersena.
En ml vsebuje 2,4 mg nusinersena.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra in brezbarvna raztopina s pH približno 7,2.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Spinraza je indicirano za zdravljenje 5q spinalne mišične atrofije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Spinraza sme začeti le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem spinalne mišične atrofije (SMA).

Odločitev za zdravljenje mora temeljiti na individualizirani strokovni oceni pričakovanih koristi zdravljenja za tistega posameznika v primerjavi z možnim tveganjem zdravljenja z nusinersenom. Bolnikom z močno hipotonijo in odpovedjo dihanja ob rojstvu, pri katerih zdravila Spinraza niso proučevali, zdravilo mogoče ne bo klinično pomembno koristilo zaradi hudega pomanjkanja beljakovine preživetja motoričnega nevrona (survival motor neuron - SMN).

Odmerjanje

Zdravilo Spinraza se uporablja intratekalno z lumbalno punkcijo.

Priporočeni odmerek je 12 mg (5 ml) na vsako uporabo.

Zdravljenje z zdravilom Spinraza je treba uvesti čimprej po postavitvi diagnoze s 4 začetnimi (polnilnimi) odmerki na dan 0, 14, 28 in 63. Nato je treba dati vzdrževalni odmerek enkrat na vsake 4 mesece.

Trajanje zdravljenja

Podatki o dolgoročni učinkovitosti tega zdravila niso na voljo. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba redno proučevati in ocenjevati na individualni podlagi, odvisno od bolnikove klinične slike in odziva na zdravljenje.

Izpuščeni ali odloženi odmerki

Če je odložen ali izpuščen začetni odmerek, je treba dati zdravilo Spinraza čimprej, s tem, da naj bo presledek med odmerki vsaj 14 dni, in nato nadaljevati odmerjanje s predpisano pogostnostjo. Če je odložen ali izpuščen vzdrževalni odmerek, je treba dati zdravilo Spinraza čimprej in nato nadaljevati z odmerjanjem na 4 mesece.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic zdravila Spinraza niso proučevali. Varnost in učinkovitost pri bolnikih z okvaro ledvic nista bili dokazani in je treba te bolnike natančno opazovati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter zdravila Spinraza niso proučevali. Zdravilo Spinraza se ne presnavlja preko encimskega sistema citokroma P450, zato ni verjetno, da bo pri bolnikih z okvaro jeter potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Način uporabe

Zdravljenje smejo izvajati zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z opravljanjem lumbalnih punkcij.

Zdravilo Spinraza se daje kot intratekalna bolusna injekcija z iglo za spinalno anestezijo, pri čemer injiciranje traja 1 do 3 minute. Injekcije se ne sme dati v predelih kože, kjer so vidni znaki okužbe ali vnetja. Priporočljivo je, da se pred injiciranjem zdravila Spinraza odstrani volumen cerebrospinalne tekočine (cerebral spinal fluid - CSF), ki je enak volumnu zdravila Spinraza, ki se ga injicira.

Glede na klinično stanje bolnika bo za dajanje zdravila Spinraza mogoče potrebna sedacija. Mogoče bo za pomoč pri intratekalnem dajanju zdravila Spinraza prišel v poštev ultrazvok (ali druge tehnike slikanja), posebno pri mlajših bolnikih in pri bolnikih s skoliozo. Pri pripravi in dajanju zdravila Spinraza se mora uporabljati aseptično tehniko; glejte navodila za uporabo v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Postopek lumbalne punkcije

Obstaja nevarnost neželenih učinkov, ki se pojavljajo v okviru postopka lumbalne punkcije (npr. glavobol, bolečina v hrbtu, bruhanje; glejte poglavje 4.8). Možne težave pri tej poti uporabe zdravila se lahko pojavljajo pri zelo mladih bolnikih in pri tistih s skoliozo. Po presoji zdravnika lahko pride v poštev uporaba ultrazvoka ali drugih tehnik slikanja kot pomoč pri intratekalnem dajanju zdravila Spinraza.

Trombocitopenija in abnormalnosti koagulacije krvi

Po dajanju drugih subkutano ali intravensko apliciranih protismiselnih oligonukleotidov so opazili trombocitopenijo in abnormalnosti koagulacije krvi, vključno z akutno hudo trombocitopenijo. Če je klinično indicirano, je pred dajanjem zdravila Spinraza priporočljivo laboratorijsko testiranje trombocitov in koagulacije krvi.

Toksičnost za ledvice

Po dajanju drugih subkutano ali intravensko apliciranih protismiselnih oligonukleotidov so opazili toksičnost za ledvice. Če je klinično indicirano, je priporočljivo testiranje beljakovin v urinu (po

možnosti v prvem jutranjem vzorcu urina). Pri vztrajajočem zvišanju beljakovin v urinu je treba razmisliti o nadaljnji diagnostiki.

Hidrocefalus

Pri bolnikih, zdravljenih z nusinersenom v obdobju trženja, so poročali o komunikantnem hidrocefalusu, ki ni bil povezan z meningitisom ali krvavitvijo. Nekaterim bolnikom so vstavili ventrikulo-peritonealni spoj. Pri bolnikih z zmanjšano ravnijo zavesti je treba preveriti, ali imajo hidrocefalus. Trenutno so koristi in tveganja zdravljenja z nusinersenom pri bolnikih z ventrikulo-peritonealnim spojem neznana in nadaljevanje zdravljenja je treba skrbno pretehtati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Študije *in vitro* so pokazale, da nusinersen ni induktor ali inhibitor presnove preko presnovne poti CYP450. Študije *in vitro* kažejo, da je medsebojno delovanje z nusinersenom malo verjetno zaradi kompeticije za vezavo na plazemske beljakovine ali zaradi kompeticije s prenašalci ali inhibicije prenašalcev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi nusinersena pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v povezavi z reproduktivno toksičnostjo (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je uporabi zdravila Spinraza med nosečnostjo bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se nusinersen/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Spinraza, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah toksičnosti na živalih niso ugotovili nikakršnih učinkov na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3). Podatki o možnih učinkih na plodnost pri ljudeh niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Spinraza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena varnosti zdravila Spinraza temelji na dveh kliničnih študijah 3. faze pri dojenčkih (CS3B) in otrocih (CS4) s SMA, skupaj z eno študijo 2. faze, v katero so bili vključeni dojenčki in otroci s SMA (CS7), in odprtimi študijami, ki so vključevale predsimpltomatične dojenčke (CS5), ki so jim genetsko postavili diagnozo SMA, in dojenčke in otroke s SMA. V študijo CS11 so bili vključeni bolniki z zgodnjim nastopom bolezni in bolniki, pri katerih se je bolezen razvila pozneje, vključno s tistimi, ki so zaključili sodelovanje v študijah CS3B, CS4 in CS12. Od 346 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Spinraza do največ 5 let, je 258 bolnikov prejelo zdravljenje vsaj 1 leto.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Ocena neželenih učinkov temelji na naslednjih podatkih o pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 1: Neželeni učinki, povezani s postopkom lumbalne punkcije, o katerih so poročali v študiji CS4 (začetek SMA v poznejšem obdobju) s pogostnostjo, ki je vsaj za 5 % višja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Spinraza, kot pri kontrolnih bolnikih na placebo

Organski sistemi po MedDRA	Priporočeni izraz po MedDRA	Razred pogostnosti pri zdravilu Spinraza, n=84
Bolezni živčevja	glavobol*	zelo pogosti
Bolezni prebavil	bruhanje*	zelo pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu*	zelo pogosti

*Neželeni učinki, za katere menijo, da so povezani s postopkom lumbalne punkcije. Ti dogodki se lahko upoštevajo kot manifestacija postpunkcijskega sindroma.

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

Med uporabo zdravila Spinraza po pridobitvi dovoljenja za promet so ugotovili neželene učinke. Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Spinraza z lumbalno punkcijo, so opazili resne okužbe, kot je meningitis. Poročali so tudi o komunikantnem hidrocefalusu, aseptičnem meningitisu in preobčutljivosti (npr. angioedem, urtikarija in izpuščaji). Pogostnost teh reakcij ni znana, ker so o njih poročali v obdobju trženja zdravila.

Opis izbranih neželenih učinkov

Opazili so neželene učinke, povezane z lumbalno punkcijo ob uporabi zdravila Spinraza. O večini teh neželenih učinkov so poročali v 72 urah po postopku. Pogostnost in resnost teh dogodkov se je ujemala z dogodki, pričakovanimi pri lumbalni punkciji. Resnih zapletov pri lumbalni punkciji, na primer resnih okužb, v kliničnih preskušanjih zdravila Spinraza niso opazili.

Nekaterih neželenih dogodkov, ki so pogosto povezani z lumbalno punkcijo (npr. glavobol in bolečina v hrbtu), v populaciji dojenčkov, izpostavljenih zdravilu Spinraza, niso mogli oceniti zaradi omejene komunikacije, značilne za to starostno skupino.

Imunogenost

Imunogeni odziv na nusinersen so ugotavljali pri 346 bolnikih z izhodiščnimi in poizhodiščnimi vzorci plazme, v katerih so izmerili protitelesa proti zdravilu (anti-drug antibodies – ADA). V celoti gledano je bila pogostnost ADA majhna; 15 (4 %) bolnikov je bilo razvrščenih kot ADA-pozitivni, od katerih so imeli 4 prehodni odziv, 5 jih je imelo trajni odziv, 6 bolnikov pa je imelo odzive, ki jih v času presečnega datuma zbiranja podatkov ni bilo mogoče opredeliti kot predhodne ali trajne. Vpliv imunogenosti na varnost ni bil uradno analiziran, saj je bilo število bolnikov z ADA nizko. Kljub temu so bili posamezni podatki o varnosti za pozitivne primere ADA, ki so jih odkrili med zdravljenjem, pregledani, pri čemer niso bili ugotovljeni nobeni pomembni neželeni dogodki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja, povezanega z neželenimi učinki.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba nuditi podporno medicinsko oskrbo, vključno s posvetom z zdravstvenim delavcem in z natančnim opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za zdravljenje motenj mišično-skeletnega sistema, oznaka ATC: M09AX07

Mehanizem delovanja

Nusinersen je protismiselni oligonukleotid (antisense oligonucleotide - ASO), ki zvečuje delež vključitve eksona 7 v kopije informacijske ribonukleinske kisline (messenger RNA - mRNA) za beljakovino preživetja motoričnega nevrona 2 (survival motor neuron 2 - SMN2), tako da se veže na mesto utišanja izrezovanja intronov (intrinsic splice silencing site - ISS-N1), ki ga najdemo v intronu 7 predinformacijske ribonukleinske kisline (pre-mRNA) SMN2. ASO z vezavo izpodrine faktorje za izrezovanje, ki običajno zavirajo izrezovanje. Izpodrinjanje teh faktorjev povzroči ohranitev eksona 7 v mRNA SMN2, zato se izdelana mRNA SMN2 lahko prevede v funkcionalno beljakovino SMN s polno dolžino.

SMA je progresivna živčnomišična bolezen, ki nastane zaradi mutacij na kromosomu 5q na genu SMN1. Drug gen SMN2, ki je lociran blizu SMN1, je odgovoren za majhno količino nastanka beljakovine SMN. SMA je klinični spekter bolezni, kjer je resnost bolezni povezana z manjšim številom genskih kopij SMN2 in nastopom simptomov pri nižji starosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Simptomatični bolniki

Začetek bolezni pri dojenčkih

Študija CS3B (ENDEAR) je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija 3. faze, opravljena pri 121 simptomatičnih dojenčkih, starih ≤ 7 mesecev, ki so jim postavili diagnozo SMA (nastop simptomov pred 6 meseci starosti). Študijo CS3B so načrtovali za ocenjevanje učinka zdravila Spinraza na motorično funkcijo in preživetje. Bolnike so randomizirali v razmerju 2:1, bodisi na zdravilo Spinraza (po odobrenem režimu odmerjanja) bodisi na kontrolo s placebom, zdravljenje pa je trajalo od 6 do 442 dni.

Mediana starost ob začetku kliničnih znakov in simptomov SMA je bila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Spinraza, 6,5 tedna, pri kontrolnih bolnikih na placebo pa 8 tednov. 99 % bolnikov je imelo po 2 kopiji gena SMN2 in je bilo zato zanje najverjetneje, da se bo razvila SMA tipa I. Mediana starost, pri kateri so bolniki prejeli prvi odmerek, je bila pri zdravljenih bolnikih 164,5 dni, pri kontrolnih bolnikih na placebo pa 205 dni. Izhodiščne značilnosti bolezni so bile pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Spinraza, in pri kontrolnih bolnikih na placebo večinoma podobne, s to izjemo, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Spinraza, v izhodišču večji delež paradoksnega dihanja (89 % proti 66 %), pljučnice ali respiratornih simptomov (35 % proti 22 %), težav s požiranjem ali hranjenjem (51 % proti 29 %) in potrebe po podpori dihanja (26 % proti 15 %).

V končni analizi je v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Spinraza, statistično značilno večji delež bolnikov, ki so dosegli odzivnost, opredeljeno z motoričnimi mejniki (a motor milestone responder) (51 % delež), kot pa v kontrolni skupini bolnikov na placebo (0 % delež) ($p < 0,0001$). Čas

do smrti ali trajne ventilacije (≥ 16 ur ventilacije/dan neprekinjeno za > 21 dni v odsotnosti akutnega reverzibilnega dogodka ali traheostomije) je bil določen za primarni končni opazovani dogodek. Statistično značilne učinke na preživetje brez dogodkov, stopnjo preživetja, delež bolnikov, ki so dosegli odzivnost, opredeljeno z motoričnimi mejniki in delež bolnikov z izboljšanjem za najmanj 4 točk od izhodišča v rezultatu testa za dojenčke za živčnomišične bolezni bolnišnice Children's Hospital of Philadelphia (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease – CHOP INTEND) so ugotovili pri bolnikih v skupini z zdravilom Spinraza v primerjavi z rezultati kontrolne skupine na placebo (preglednica 2).

V naboru za oceno učinkovitosti je 18 bolnikov (25 %) v skupini z zdravilom Spinraza in 12 bolnikov (32 %) v kontrolni skupini na placebo potrebovalo trajno ventilacijo. Od teh bolnikov jih je 6 (33 %) v skupini z zdravilom Spinraza in 0 (0 %) v kontrolni skupini na placebo izpolnjevalo s protokolom opredeljena merila za bolnika, odzivnega z motoričnimi mejniki.

Preglednica 2: Primarni in sekundarni končni opazovani dogodki v končni analizi – študija CS3B

Parameter učinkovitosti	Bolniki, zdravljeni z zdravilom Spinraza	Kontrolni bolniki na placebo
Preživetje		
Preživetje brez dogodkov²		
Število bolnikov, ki so umrli ali prejeli trajno ventilacijo	31 (39 %)	28 (68 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,53 (0,32 – 0,89)	
Vrednost p ⁶	p = 0,0046	
Stopnja preživetja²		
Število umrlih bolnikov	13 (16 %)	16 (39 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,37 (0,18 – 0,77)	
Vrednost p ⁶	p=0,0041	
Motorična funkcija		
Motorični mejniki³		
Delež, ki je dosegel vnaprej opredeljena merila za bolnika, odzivnega z motoričnimi mejniki (HINE poglavje 2) ^{4,5}	37 (51 %) ¹ p<0,0001	0 (0 %)
delež na 183. dan	41 %	5 %
delež na 302. dan	45 %	0 %
delež na 394. dan	54 %	0 %
Delež z izboljšanjem celotnega rezultata motoričnih mejnikov	49 (67 %)	5 (14 %)
Delež s poslabšanjem celotnega rezultata motoričnih mejnikov	1 (1 %)	8 (22 %)

Parameter učinkovitosti	Bolniki, zdravljeni z zdravilom Spinraza	Kontrolni bolniki na placebo
CHOP INTEND³		
Delež, ki je dosegel izboljšanje za 4 točke	52 (71 %) p<0,0001	1 (3 %)
Delež, ki se mu je bolezen poslabšala za 4 točke	2 (3 %)	17 (46 %)
Delež s kakšnim koli izboljšanjem	53 (73 %)	1 (3 %)
Delež s kakršnim koli poslabšanjem	5 (7 %)	18 (49 %)

¹Študijo CS3B so prekinili po pozitivni statistični analizi primarnega končnega opazovanega dogodka pri vmesni analizi (statistično značilno večji delež bolnikov, ki so dosegli opredeljeno odzivnost z motoričnimi mejniki, v skupini z zdravilom Spinraza (41 %) v primerjavi s kontrolno skupino na placebo (0 %), p<0,0001).

²V končni analizi so ocenili preživetje brez dogodkov in stopnjo preživetja z uporabo populacije z namenom zdravljenja (intent to treat – ITT, zdravilo Spinraza n=80; kontrola s placebo n=41).

³V končni analizi so opravili analize CHOP INTEND in motoričnih mejnikov z uporabo nabora za oceno učinkovitosti (zdravilo Spinraza n=73; kontrola s placebo n=37).

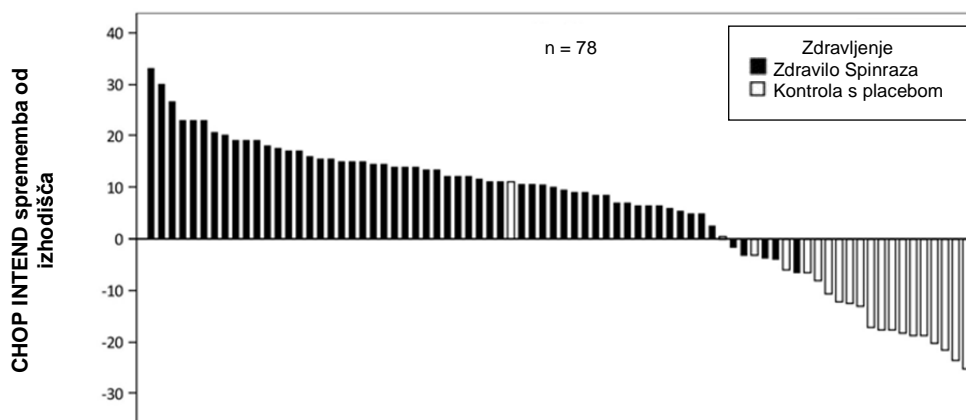
⁴Ocenjeno pri zadnjem bolnikovem pregledu v študiji na 183., 302. ali 394. dan.

⁵V skladu s preiskavo Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), 2. poglavje: bolnik, ki je pokazal zvečanje za ≥ 2 točki (ali maksimalni rezultat) pri sposobnosti brcanja, ALI zvečanje za ≥ 1 točko pri motoričnih mejnikih obvladovanja glave, zvijanja, sedenja, plazenja, stanja ali hoje IN izboljšanje pri več kategorijah motoričnih mejnikov kot poslabšanje, je bil za to primarno analizo opredeljen kot bolnik, ki se odziva na zdravljenje.

⁶Na podlagi testa log-rank, stratificiranega po trajanju bolezni.

Obseg izboljšanja v CHOP INTEND kaže slika 1 (sprememba od izhodiščnega rezultata za vsakega preiskovanca).

Slika 1: Sprememba v CHOP INTEND od izhodišča do zadnjega bolnikovega pregleda v študiji (na 183., 302. ali 394. dan) – študija Endear/CS3B (nabor za oceno učinkovitosti – Efficacy Set, ES)



Opomba 1: Najkrajši stebrički na črti 0 pomenijo vrednost 0.

Opomba 2: Od 110 bolnikov v naboru za oceno učinkovitosti jih je 29 umrlo (13 (18 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Spinraza in 16 (43 %) kontrolnih bolnikov na placebo), 3 so prenehali sodelovati v študiji iz drugega razloga, ne zaradi smrti (2 (3 %) bolnika, zdravljeni z zdravilom Spinraza in 1 (3 %) kontrolni bolnik na placebo) in zato niso bili vključeni v to analizo ES.

Da bi omogočili dolgoročno sledenje teh bolnikov, je bilo ob zaključku študije CS3B v študijo CS11 (SHINE) vključenih 89 bolnikov (Spinraza: n = 65; kontrolni bolniki na placebo: n = 24). Pri študiji CS11 gre za odprto podaljšano študijo za bolnike s SMA, ki so prej sodelovali v drugih kliničnih študijah z zdravilom Spinraza. V študiji CS11 so vsi bolniki prejeli zdravilo Spinraza, v času vmesne analize pa je zdravljenje trajalo od 65 do 592 dni (mediana 289 dni). Izboljšanje motorične funkcije so opazili pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Spinraza iz študije CS3B, in pri tistih, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Spinraza uvedeno v študiji CS11 (slika 3), največjo korist pa so opazili pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje uvedeno zgodaj. Med bolniki, ki v izhodišču študije CS11 niso prejeli trajne ventilacije, je bila v času vmesne analize večina živa in ni prejela trajne ventilacije.

Pri bolnikih, ki so bili v študiji CS3B randomizirani na zdravilo Spinraza, vključno z bolniki z izkušnjami iz študije CS11, je bila mediana časa do smrti ali trajne ventilacije 73 tednov. V času vmesne analize študije CS11 je bilo 61 od 65 bolnikov (94 %) živih. Od 45 bolnikov, ki v študiji CS3B niso dosegli odzivnosti, opredeljene s trajno ventilacijo, je bilo v času vmesne analize študije CS11 živih 38 bolnikov (84 %), ki niso prejeli trajne ventilacije. Nadaljnje izboljšanje povprečnega celotnega motoričnega mejnika (HINE – poglavje 2) (2,1; SD 4,36; n = 22) in rezultatov CHOP INTEND (4,68; SD 3,993; n = 22) so v študiji CS11 ugotavljali od izhodišča do 304. dne študije.

Mediana starosti bolnikov, ki so zdravljenje z zdravilom Spinraza prvič začeli v študiji CS11 (n = 24; kontrolni bolniki na placebo v študiji CS3B), je bila 17,8 meseca (razpon 10–23 mesecev), v izhodišču študije CS11 pa so imeli povprečni rezultat CHOP INTEND 17,25 (razpon 2,0–46,0). V času vmesne analize je bilo 22 od 24 bolnikov (92 %) živih. Od 12 bolnikov (50 %), ki v študiji CS3B niso dosegli odzivnosti, opredeljene s trajno ventilacijo, je bilo v študiji CS11 živih 7 bolnikov (58 %), ki niso prejeli trajne ventilacije. Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Spinraza v študiji CS11 je vrednost mediane časa do smrti ali trajne ventilacije znašala 50,9 tedna. Izboljšanje povprečnega celotnega motoričnega mejnika (HINE – poglavje 2) (1,2; SD 1,8; n = 12) in rezultatov CHOP INTEND (3,58; SD 7,051; n = 12) so v študiji CS11 ugotavljali od izhodišča do 304. dne študije.

Te rezultate podpira odprta študija 2. faze pri simptomatičnih bolnikih, ki so jim postavili diagnozo SMA (CS3A). Mediana starost ob nastopu kliničnih znakov in simptomov je bila 56 dni, bolniki pa so imeli bodisi po 2 kopiji gena za SMN2 (n=17) bodisi po 3 kopije gena za SMN2 (n=2) (število kopij gena za SMN2 za 1 bolnika je bilo neznan). Smatrali so, da je najbolj verjetno, da se bo pri bolnikih v tej študiji razvila SMA tipa I. Mediana starost pri prvem odmerku je bila 162 dni.

Primarni končni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so se izboljšali v eni ali več kategorijah motoričnih mejnikov (v skladu s poglavjem 2 HINE: zvečanje za ≥ 2 točki (ali maksimalni rezultat) pri sposobnosti brcanja ali hotenega prijemanja ALI zvečanje za ≥ 1 točko pri motoričnih mejnikih obvladovanja glave, zvijanja, sedenja, plazenja, stanja ali hoje). V študiji je 12 od 20 bolnikov (60 %) doseglo primarni končni opazovani dogodek s postopnim izboljševanjem povprečnih motoričnih mejnikov skozi čas. Izboljševanje povprečnega rezultata CHOP INTEND so skozi čas ugotavljali od izhodišča do 1072. dne (povprečna sprememba 21,30). V celoti gledano je 11 od 20 bolnikov (55 %) doseglo končni opazovani dogodek zvečanja rezultata CHOP INTEND za ≥ 4 točke do zadnjega pregleda v študiji pred zaključkom zbiranja podatkov. Od 20 vključenih preiskovancev je bilo ob zadnjem obisku živih 11 preiskovancev (55 %), ki niso prejeli trajne ventilacije. Štirje bolniki so izpolnili merila za prejemanje trajne ventilacije, pet bolnikov pa je umrlo med študijo.

Začetek bolezni v poznejšem obdobju

Študija CS4 (CHERISH) je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija 3. faze, ki so jo opravili pri 126 simptomatičnih bolnikih s SMA s poznejšim začetkom (nastop simptomov po 6. mesecu starosti). Bolnike so randomizirali v razmerju 2:1, bodisi na zdravilo Spinraza (ti so prejeli po 3 začetne odmerke in vzdrževalne odmerke vsakih 6 mesecev) bodisi na kontrolo s placebom, zdravljenje pa je trajalo 324 do 482 dni. Mediana starost ob presejanju je bila 3 leta, mediana starost ob nastopu kliničnih znakov in simptomov SMA pa 11 mesecev. Večina bolnikov (88 %) je imela po 3 kopije gena za SMN2 (8 % jih je imelo po 2 kopiji, 2 % po 4 kopije, 2 % pa neznan število kopij). V izhodišču so imeli bolniki povprečen rezultat razširjene Hammersmithove lestvice gibalnih sposobnosti (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded - HFMSE) 21,6, povprečen revidirani test modula zgornjih udov (revised upper limb module - RULM) 19,1, vsi so dosegli neodvisno sedenje in noben bolnik ni dosegel neodvisne hoje. Smatrali so, da je najverjetneje, da se bo bolnikom v tej študiji razvil SMA tipa II ali III. Izhodiščne značilnosti bolezni so bile na splošno podobne, z izjemo neravnovesja v deležu bolnikov, ki so sploh kdaj dosegli sposobnost stati brez opore (13 % bolnikov v skupini z zdravilom Spinraza in 29 % kontrolnih bolnikov na placebo) ali hoditi z oporo (24 % bolnikov v skupini z zdravilom Spinraza in 33 % kontrolnih bolnikov na placebo).

Pri končni analizi so ugotovili statistično značilno izboljšanje rezultata HFMSE od izhodišča do 15. meseca v skupini z zdravilom Spinraza v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (preglednica 3, slika 2). Analizo so opravili na populaciji ITT (zdravilo Spinraza: n=84;

placebo: n=42), poizhodiščne podatke HFMSE pa so bolnikom brez pregleda v 15. mesecu pripisali z metodo večkratne imputacije. Analiza podskupine bolnikov v populaciji ITT, ki so imeli ugotovljene vrednosti v 15. mesecu, je pokazala skladne, statistično značilne rezultate. Od tistih z ugotovljenimi vrednostmi v 15. mesecu se je celotni rezultat HFMSE izboljšal večjemu deležu bolnikov (73 % proti 41 %) in poslabšal manjšemu deležu bolniku, zdravljenih z zdravilom Spinraza (23% proti 44%) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Sekundarni končni opazovani dogodki so vključevali funkcijske meritve in doseganje motoričnih mejnikov po SZO, so bili formalno statistično testirani in so opisani v preglednici 3.

Uvedba zdravljenja kmalu po nastopu simptomov je posledično vodila v hitrejše in večje izboljšanje motorične funkcije v primerjavi s pozno uvedbo zdravljenja; vendar sta imeli obe skupini korist od zdravljenja v primerjavi s kontrolnimi bolniki na placebo.

Preglednica 3: Primarni in sekundarni končni opazovani dogodki pri končni analizi – študija CS4¹

	Bolniki, zdravljeni z zdravilom Spinraza	Kontrolni bolniki na placebo
Rezultat HFMSE		
Sprememba celotnega rezultata HFMSE od izhodišča pri 15 mesecih ^{1,2,3}	3,9 (95-% IZ: 3,0, 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95-% IZ: -2,5, 0,5)
Delež bolnikov, ki so dosegli izboljšanje od izhodišča za vsaj 3 točke do 15. meseca ²	56,8 % (95-% IZ: 45,6, 68,1) P=0,0006 ⁵	26,3 % (95-% IZ: 12,4, 40,2)
RULM		
Povprečna sprememba celotnega rezultata RULM od izhodišča do 15. meseca ^{2,3}	4,2 (95-% IZ: 3,4, 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95-% IZ: -0,6, 1,6)
Motorični mejniki po SZO		
Delež bolnikov, ki so po 15 mesecih dosegli kakšen nov motoričen mejnik ⁴	19,7% (95-% IZ: 10,9, 31,3) p=0,0811	5,9 % (95-% IZ: 0,7, 19,7)

¹Študijo CS4 so prekinili po pozitivni statistični analizi primarnega končnega opazovanega dogodka pri vmesni analizi (statistično značilno izboljšanje od izhodiščnega rezultata HFMSE so ugotovili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Spinraza, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (zdravilo Spinraza proti kontroli s placebom: 4,0 proti -1,9; p=0,0000002)).

²Ocenjeno z uporabo populacije z namenom zdravljenja (zdravilo Spinraza n=84; kontrola s placebom n=42); podatki za bolnike brez pregleda v 15. mesecu so bili pripisani z metodo večkratne imputacije.

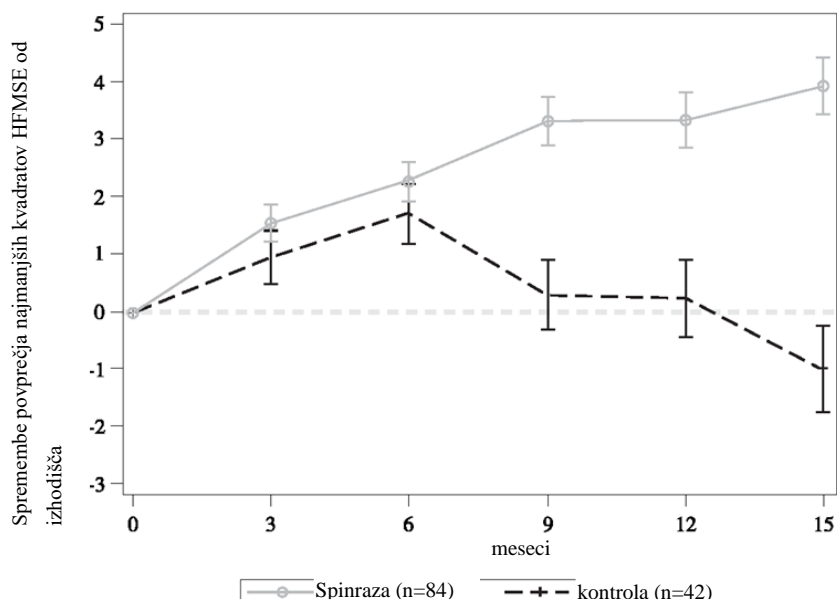
³Povprečje najmanjših kvadratov.

⁴Ocenjeno z naborom v 15. mesecu za oceno učinkovitosti (Month 15 Efficacy Set) (zdravilo Spinraza n=66; kontrola s placebom n=34); kjer podatki manjkajo, analize temeljijo na metodi imputacije podatkov.

⁵Temelji na logistični regresiji z učinkom zdravljenja in prilagoditvijo za starost vsakega preiskovanca pri presejanju in rezultatu HFMSE v izhodišču.

⁶Nominalna vrednost p.

Slika 2: Povprečna sprememba rezultata HFMSE od izhodišča v času pri končni analizi (ITT) – študija CS4^{1,2}



Podatki za bolnike brez pregleda v 15. mesecu so bili pripisani z metodo večkratne imputacije. Palčke za razpršenost označujejo +/- standardno napako.

Po zaključku študije CS4 (CHERISH) je bilo 125 bolnikov vključenih v študijo CS11 (SHINE), kjer so vsi prejeli zdravilo Spinraza. V času vmesne analize je zdravljenje trajalo od 74 do 474 dni (mediana 250 dni). Pri večini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Spinraza, so opazili stabilizacijo ali izboljšanje motorične funkcije, največjo korist pa so opazili pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje uvedeno zgodaj.

Pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Spinraza uvedeno v študiji CS4 (n = 39), so stabilizacijo ali dodatna izboljšanja povprečnega rezultata HFMSE (0,2; SD 3,06) in rezultata RULM (0,7; SD 2,69) v študiji CS11 ugotavljali od izhodišča do 265. dne.

Mediana starosti bolnikov, ki so zdravljenje z zdravilom Spinraza začeli v študiji CS11 (n = 20), je bila 4,0 let (razpon 3–8 let). Pri teh bolnikih so stabilizacijo ali izboljšanje povprečnega rezultata HFMSE (1,4; SD 4,02) in rezultata RULM (2,1; SD 2,56) v študiji CS11 ugotavljali od izhodišča do 265. dne.

Te rezultate podpirata 2 odprti študiji (študija CS2 in študija CS12). V analizo je bilo vključenih 28 bolnikov, ki so prejeli svoj prvi odmerek v študiji CS2, nato pa so prešli v podaljšano fazo, študijo CS12. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so bili stari 2 do 15 let, ko so prejeli prvi odmerek. Od 28 bolnikov so bili 3 ob zadnjem njihovem pregledu v študiji stari vsaj 18 let. Eden od 28 bolnikov je imel 2 kopiji gena za SMN2, 21 jih je imelo po 3 kopije, 6 pa po 4 kopije.

Bolnike so ocenjevali v 3-letnem obdobju zdravljenja. Trajno izboljšanje so ugotovili pri bolnikih s SMA tipa II, ki so se povprečno izboljšali z izhodiščnega rezultata 5,1 (SD 4,05, n=11) po 253 dneh, in 9,1 (SD 6,61, n=9) po 1050 dneh zdravljenja na lestvici HFMSE. Povprečni celotni rezultat je bil 26,4 (SD 11,91) po 253 dneh in 31,3 (SD 13,02) po 1050 dneh zdravljenja, brez platoja. Bolniki s SMA tipa III so pokazali povprečno izboljšanje od izhodiščnega rezultata na lestvici HFMSE 1,3 (SD 1,87, n=16) po 253 dneh in 1,2 (SD 4,64, n=11) po 1050 dneh zdravljenja. Povprečni celotni rezultat je bil 49,8 (SD 12,46) po 253 dneh in 52,6 (SD 12,78) po 1050 dneh.

Pri bolnikih s SMA tipa II so opravili test modula zgornjih udov s povprečnim izboljšanjem 1,9 (SD 2,68, n=11) po 253 dneh in 3,5 (SD 3,32, n=9) po 1050 dneh. Povprečni celotni rezultat je bil 13,8 (SD 3,09) po 253 dneh in 15,7 (SD 1,92) po 1050 dneh.

6MWT (test 6-minutne hoje) so naredili samo pri pokretnih bolnikih. Pri teh bolnikih so ugotovili povprečno izboljšanje za 28,6 metra (SD 47,22, n=12) po 253 dneh in 86,5 metra (SD 40,58, n=8) po 1050 dneh. Povprečna razdalja 6MWT je bila 278,5 metra (SD 206,46) po 253 dneh in 333,6 metra (SD 176,47) po 1050 dneh. Dva predhodno nesamostojno pokretna bolnika (tip III) sta dosegla samostojno hojo, en nepokreten bolnik (tip II) pa je dosegel samostojno hojo.

Dodatna klinična študija CS7 (EMBRACE) je bila odprta za bolnike, ki niso izpolnjevali meril za sodelovanje v študiji CS3B ali študiji CS4 zaradi starosti ob presejanju ali števila kopij gena za SMN2. CS7 je randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija 2. faze, ki je bila opravljena pri simptomatičnih bolnikih, ki so jim postavili diagnozo simptomatične SMA z nastopom pri dojenčku (≤ 6 mesecev) ali simptomatične SMA s poznejšim začetkom (> 6 mesecev) s po 2 ali 3 kopijami gena za SMN2 (1. del), ki ji sledi dolgoročno odprta podaljšana faza študije (2. del). V 1. delu študije je mediana spremljanja bolnikov znašala 302 dni.

Vsi bolniki, ki so prejeli zdravilo Spinraza, so bili ob predčasni prekinitvi 1. dela živi, pri čemer je en bolnik iz kontrolne skupine umrl na 289. dan študije. Poleg tega za nobenega bolnika v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Spinraza ali v kontrolni skupini bolnikov na placebo, ni bila potrebna trajna ventilacija. Od 13 bolnikov, ki so jim postavili diagnozo simptomatične SMA z nastopom pri dojenčku, je 7 od 9 bolnikov (78 %; 95-% IZ: 45, 94) v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Spinraza, in 0 od 4 bolnikov (0 %; 95-% IZ: 0, 60) v kontrolni skupini bolnikov na placebo izpolnilo merila za doseganje odzivnosti, opredeljene z motoričnimi mejniki (v skladu s HINE, poglavje 2: povečanje za ≥ 2 točki [ali maksimalni rezultat] pri sposobnosti brcanja ALI povečanje za ≥ 1 točko pri motoričnih mejnikih obvladovanja glave, zvijanja, sedenja, plazenja, stanja ali hoje in izboljšanje pri več kategorijah motoričnih mejnikov kot poslabšanje). Od 8 bolnikov, ki so jim postavili diagnozo simptomatične SMA s poznejšim začetkom, je 4 od 5 bolnikov (80 %; 95-% IZ: 38, 96) v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Spinraza, in 2 od 3 bolnikov (67 %; 95-% IZ: 21, 94) v kontrolni skupini bolnikov na placebo izpolnilo merila za doseganje tako opredeljene odzivnosti.

Predsimptomatični dojenčki

Študija CS5 (NURTURE) je odprta študija pri predsimptomatičnih dojenčkih z genetsko diagnozo SMA, ki so jih vključili pri 6 tednih starosti ali še prej. Smatrali so, da se bo pri bolnikih v tej študiji najverjetneje razvila SMA tipa I ali II. Mediana starost pri prvem odmerku je bila 22 dni.

Vmesna analiza je bila opravljena po sodelovanju bolnikov v študiji 27,1 mediana mesecev (15,1–35,5 meseca), mediana starosti ob zadnjem obisku pa je bila 26,0 mesecev (14,0–34,3 meseca). V času vmesne analize je bilo živih vseh 25 bolnikov (s po 2 kopijama gena za SMN2, n = 15; s po 3 kopijami gena za SMN2, n = 10), ki niso prejeli trajne ventilacije. Primarnega končnega opazovanega dogodka, torej časa do smrti ali respiratorne intervencije (ki je bila opredeljena kot invazivna ali neinvazivna ventilacija za ≥ 6 ur/dan neprekinjeno ≥ 7 zaporednih dni ALI traheostomija), ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo takšnih dogodkov premalo. Pri štirih bolnikih (s po 2 kopijama gena za SMN2) je bila potrebna respiratorna intervencija za > 6 ur/dan neprekinjeno ≥ 7 zaporednih dni, pri vseh pa je bila med akutno reverzibilno boleznijo potrebna ventilatorna podpora.

Bolniki so dosegli mejnike, ki so bili pri SMA tipa I ali II nepričakovani in so se bolj skladali z normalnim razvojem. V času vmesne analize je vseh 25 (100 %) osvojilo motorični mejnik SZO sedenja brez opore, 22 (88 %) bolnikov pa je hodilo s podporo. Med bolniki, katerih starost ni v razponu pričakovane starosti za doseganje mejnikov po SZO (95. percentil), je 17 od 22 bolnikov (77 %) osvojilo mejnik samostojne hoje. Povprečni rezultat CHOP INTEND je bil med bolniki s po 2 kopijama gena za SMN2 ob zadnji oceni 61,0 (46–64), med bolniki s po 3 kopijami gena za SMN2 pa je bil 62,6 (58–64). Vsi bolniki so bili ob zadnji oceni zmožni sesati in požirati, od teh je 22 (88 %) dojenčkov doseglo maksimalni rezultat v skladu s HINE, poglavje 1.

Porazdelitev

Obdukcijski podatki bolnikov (n=3) kažejo, da se intratekalno injicirani nusinersen na široko porazdeli po CŽS in doseže terapevtske koncentracije v tarčnih tkivih hrbtenjače. Prisotnost nusinersena so dokazali tudi v nevronih in drugih vrstah celic v hrbtenjači in možganih ter v perifernih tkivih, npr. v skeletnih mišicah, jetrih in ledvicah.

Biotransformacija

Nusinersen se presnavlja počasi, in sicer pretežno s hidrolizo, ki jo posreduje eksonukleaza (3'- in 5'-), in ni substrat, inhibitor ali induktor encimov CYP450.

Izločanje

Ocenjujejo, da je srednji končni razpolovni čas izločanja v CSF 135 do 177 dni. Pričakujejo, da je primarna pot izločanja nusinersena in njegovih presnovkov z urinom.

Interakcije

In vitro študije so pokazale, da nusinersen ni induktor ali inhibitor oksidativne presnove, posredovane s CYP450, in zato ne bi smel vplivati na druga zdravila, ki sodelujejo v teh presnovnih poteh. Nusinersen ni niti substrat niti inhibitor humanih prenašalcev BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ali BSEP.

Značilnosti v določenih populacijah bolnikov

Okvara ledvic in jeter

Farmakokinetike nusinersena pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso proučevali. Učinka insuficience jeter ali ledvic kot sospremenljivk v populacijskem farmakokinetičnem modelu ni bilo mogoče natančno oceniti zaradi malega števila bolnikov, ki kažejo klinično pomembne znake insuficience ledvic ali jeter. Populacijske farmakokinetične analize niso razkrile očitne korelacije med označevalci klinične kemije jeter in ledvic in variabilnostjo med preiskovanci.

Rasa

Večina proučevanih bolnikov je bila belcev. Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da rasa verjetno ne vpliva na farmakokinetiko nusinersena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeneza

Dolgoročnih študij na živalih za oceno kancerogenega potenciala nusinersena niso izvedli.

Mutageneza

Nusinersen ni kazal znakov genotoksičnosti.

Toksičnost za razmnoževanje

Toksikološke študije vpliva na razmnoževanje so izvedli s subkutanim dajanjem nusinersena mišim in kuncem. Vpliva na plodnost samcev ali samic, na razvoj zarodka in ploda ali na pred/poporodni razvoj niso opazili.

Toksikologija

V študijah toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki (14-tedenskih in 53-tedenskih) intratekalnega dajanja nusinersena juvenilnim opicam Cynomolgus so živali nusinersen dobro prenašale. Izjema je bil akuten prehodni deficit spodnjih spinalnih refleksov, ki se je v vsaki študiji pojavljal pri najvišjih ravneh odmerkov (3 ali 4 mg na odmerek; enakovredno 30 ali 40 mg na intratekalni odmerek pri bolnikih). Te učinke so opazili znotraj več ur po odmerku in so na splošno izzveneli v 48 urah.

V 53-tedenski študiji intratekalnega odmerjanja nusinersena pri opicah Cynomolgus niso ugotovili učinkov toksičnosti pri ravneh do 14-kratnika priporočenega letnega kliničnega vzdrževalnega odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat
natrijev klorid
kalijev klorid
kalcijev klorid dihidrat
magnezijev klorid heksahidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če hlajenje ni na voljo, lahko zdravilo Spinraza shranjujete v originalni kartonski škatli, zaščiteno pred svetlobo, pri 30 °C ali nižji temperaturi do 14 dni.

Pred uporabo lahko neodprte vialo zdravila Spinraza vzamete iz hladilnika in jih spet daste nazaj v hladilnik, če je to potrebno. Če ste jih vzeli iz originalne kartonske škatle, celotni skupen čas brez hlajenja ne sme preseči 30 ur pri temperaturi, ki ni višja od 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml v viali iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto prekrivno zaporko in plastično zaporko.

Velikost pakiranja je ena viala na kartonsko škatlo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Navodila za pripravo zdravila pred uporabo

1. Vialo zdravila Spinraza morate pred uporabo pregledati za delce. Če opazite delce in/ali če tekočina v viali ni bistra in brezbarvna, vialo ne smete uporabiti.
2. Pri pripravi raztopine zdravila Spinraza za intratekalno uporabo morate uporabljati aseptično tehniko.
3. Pred uporabo vzemite vialo iz hladilnika in pustite, da se brez uporabe zunanjih virov toplote segreje na sobno temperaturo (25 °C).
4. Če viala ostane neodprta in raztopine ne uporabite, jo dajte nazaj v hladilnik (glejte poglavje 6.4).
5. Tik pred uporabo odstranite plastično zaporko in zabodite iglo brizge v vialo skozi sredino prekrivne zaporko, da boste odstranili ustrezeni volumen. Zdravila Spinraza ne smete redčiti. Uporaba zunanjih filtrov ni potrebna.
6. Če raztopine, ki ste jo vsrkali v brizgo, ne porabite v 6 urah, jo morate zavreči.
7. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1188/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. maj 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Da bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ocenil dolgoročno učinkovitost in varnost nusinersena pri simptomatičnih bolnikih s spinalno mišično atrofijo, mora izvesti odprto podaljšano študijo 3. faze (SHINE, CS11) in predložiti rezultate.	Predložitev rezultatov študije: drugi kvartal 2024.

<p>Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Da bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ocenil dolgoročno učinkovitost in varnost nusinersena pri predsimptomatičnih bolnikih s spinalno mišično atrofijo, mora izvesti odprto študijo 2. faze (NURTURE (SM201)) in predložiti rezultate.</p>	<p>Predložitev rezultatov študije: april 2026.</p>
---	--

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Spinraza 12 mg raztopina za injiciranje
nusinersen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 5 ml viala vsebuje natrijev nusinersenat, ki ustreza 12 mg nusinersena (2,4 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intratekalna uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni kartonski škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1188/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spinraza 12 mg raztopina za injiciranje
nusinersen
intratekalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Spinraza 12 mg raztopina za injiciranje

nusinersen

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete ali preden vaš otrok prejme to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite pri sebi ali svojem otroku kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Spinraza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bodo vam ali vašemu otroku dali zdravilo Spinraza
3. Kako se daje zdravilo Spinraza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Spinraza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Spinraza in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Spinraza vsebuje učinkovino *nusinersen*, ki pripada skupini zdravil, ki so znana kot *protismiselni oligonukleotidi*. Zdravilo Spinraza se uporablja za zdravljenje genetske bolezni, ki se imenuje *spinalna mišična atrofija (SMA)*.

Spinalno mišično atrofijo povzroča pomanjkanje beljakovine, ki se imenuje beljakovina *preživetja motoričnega nevrona (survival motor neuron - SMN)* v telesu. Zato odmirajo živčne celice v hrbtenjači, kar povzroči šibkost mišic v ramenih, bokih, stegnih in zgornjem delu hrbta. Oslabijo lahko tudi mišice, ki se uporabljajo za dihanje in požiranje.

Zdravilo Spinraza deluje tako, da pomaga telesu izdelovati več beljakovine SMN, ki je ljudem s SMA primanjkuje. To zmanjša odmiranje živčnih celic, s čimer se lahko izboljša mišična moč.

2. Kaj morate vedeti, preden bodo vam ali vašemu otroku dali zdravilo Spinraza

Zdravilo Spinraza se ne sme dati:

- če ste **alergični** ali je vaš otrok **alergičen na nusinersen** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete ali preden vaš otrok prejme zdravilo Spinraza.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obstaja tveganje, da se bodo po dajanju zdravila Spinraza s postopkom lumbalne punkcije pojavili neželeni učinki (glejte poglavje 3). Ti lahko vključujejo glavobole, bruhanje in bolečino v hrbtu.

Možne so tudi težave zaradi dajanja zdravila na ta način pri zelo mladih bolnikih in pri tistih s skoliozo (zvita in skrivljena hrbtenica).

Za druga zdravila, ki pripadajo isti skupini zdravil kot zdravilo Spinraza, so dokazali, da vplivajo na krvničke, ki pomagajo pri strjevanju krvi. Preden bodo vam ali vašemu otroku dali zdravilo Spinraza, se lahko zdravnik odloči, da bo naredil krvno preiskavo, s katero bo preveril, ali se vaša kri ali kri vašega otroka pravilno strjuje. Mogoče to ne bo potrebno vsakokrat, ko bodo vam ali vašemu otroku dali zdravilo Spinraza.

Za druga zdravila, ki pripadajo isti skupini zdravil kot zdravilo Spinraza, so dokazali, da vplivajo na ledvice. Preden vam bodo dali zdravilo Spinraza, se lahko vaš zdravnik odloči, da bo naredil preiskavo urina, s katero bo preveril, če vaše ledvice ali ledvice vašega otroka normalno delujejo. Mogoče to ne bo potrebno vsakokrat, ko bodo vam ali vašemu otroku dali zdravilo Spinraza.

Obstaja majhno število poročil o bolnikih, pri katerih se je po dajanju zdravila Spinraza razvil hidrocefalus (kopičenje prevelike količine tekočine okrog možganov). Nekaterim od teh bolnikov je bilo treba za zdravljenje hidrocefalusa vstaviti pripravo, ki se imenuje ventrikulo-peritonealni spoj. Če opazite simptome, kot so povečanje obsega glave, motena zavest, trdovratna slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje ali glavobol, ali druge simptome, ki vam povzročajo skrbi, obvestite o tem svojega zdravnika ali zdravnika svojega otroka zaradi potrebnega zdravljenja. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Spinraza, tačas ko ima bolnik nameščen "ventrikulo-peritonealni spoj", trenutno niso znana.

Predn vam ali vašemu otroku dajo zdravilo Spinraza, se posvetujte z zdravnikom.

Druga zdravila in zdravilo Spinraza

Obvestite zdravnika, če vi ali vaš otrok jemljete, ste vi ali vaš otrok pred kratkim jemali ali boste vi ali vaš otrok morda v prihodnosti začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vam bodo dali to zdravilo. Uporabi zdravila Spinraza se je med nosečnostjo in dojenjem bolje izogibati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Spinraza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Spinraza vsebuje majhno količino natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija' in ga lahko uporabljajo ljudje, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako se daje zdravilo Spinraza

Običajni odmerek zdravila Spinraza je 12 mg.

Zdravilo Spinraza se daje:

- na prvi dan zdravljenja, dan 0;
- nato okrog 14., 28. in 63. dne;
- nato enkrat na vsake 4 mesece.

Zdravilo Spinraza se daje z injekcijo v spodnji del hrbta. To injekcijo, ki se imenuje lumbalna punkcija, damo tako, da zabodemo iglo v prostor okrog hrbtenjače. To bo naredil zdravnik, ki ima izkušnje z opravljanjem lumbalnih punkcij. Vam ali vašemu otroku bodo mogoče dali tudi zdravilo, ki bo vam/vašemu otroku pomagalo sprostiti se ali zaspati med postopkom.

Kako dolgo se zdravilo Spinraza uporablja

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate ali mora vaš otrok prejemati zdravilo Spinraza. Ne prenehajte se zdraviti z zdravilom Spinraza, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če izpustite ali če vaš otrok izpusti injekcijo

Če izpustite ali če vaš otrok izpusti odmerek zdravila Spinraza, se posvetujte z zdravnikom, tako da boste prejeli ali bo vaš otrok prejel zdravilo Spinraza čimprej.

Če imate kakšna vprašanja o tem, kako se daje zdravilo Spinraza, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med dajanjem ali po dajanju zdravila Spinraza se lahko pojavijo neželeni učinki, povezani z lumbalno punkcijo. O večini teh neželenih učinkov poročajo v 72 urah po postopku.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 ljudi)

- bolečina v hrbtu
- glavobol
- bruhanje

Dodatni neželeni učinki, ki jih niso ugotavljali v kliničnih preskušanjih:

Neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- resne okužbe, povezane z lumbalno punkcijo (npr. meningitis)
- hidrocefalus (kopičenje prevelike količine tekočine okrog možganov)
- meningitis, ki ga ne povzroči okužba (vnetje membrane okrog hrbtenjače in možganov, ki bi se pojavilo kot otrdelost vratu, glavobol, vročina, slabost in bruhanje)
- preobčutljivost (alergijska ali alergiji podobna reakcija, ki lahko vključuje otekanje obraza, ustnic ali jezika, izpuščaj ali srbenje)

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri sebi ali svojem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte zdravniku ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Spinraza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če hlajenje ni na voljo, lahko zdravilo Spinraza shranjujete v originalni kartonski škatli, zaščiteno pred svetlobo, pri 30 °C ali nižji temperaturi do 14 dni.

Neodprte vialo zdravila Spinraza lahko vzamete iz hladilnika in jih spet vrnete nazaj v hladilnik, če je to potrebno. Če ste jih vzeli iz originalne kartonske škatle, celotni čas brez hlajenja ne sme preseči 30 ur pri temperaturi, ki ni višja od 25 °C.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Spinraza

- Učinkovina je nusinersen.
- Ena 5 ml viala vsebuje natrijev nusinersenat, ki ustreza 12 mg nusinersena.
- En ml vsebuje 2,4 mg nusinersena.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat, natrijev klorid, kalijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

Izgled zdravila Spinraza in vsebina pakiranja

Zdravilo Spinraza je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje.

Ena kartonska škatla zdravila Spinraza vsebuje eno vialo.

Vsaka viala je namenjena za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

Proizvajalec

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Danska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal

Tel: + 372 6 68 30 56

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė

Tel: +370 52 14 02 60

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: +47 23 40 01 00

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

1. Vialo zdravila Spinraza morate pred uporabo pregledati za delce. Če opazite delce in/ali če tekočina v viali ni bistra in brezbarvna, vialo ne smete uporabiti.
2. Pri pripravi raztopine zdravila Spinraza za intratekalno uporabo morate uporabljati aseptično tehniko.
3. Pred uporabo vzemite vialo iz hladilnika in pustite, da se brez uporabe zunanjih virov toplote segreje na sobno temperaturo (25 °C).
4. Če viala ostane neodprta in raztopine ne uporabite, jo dajte nazaj v hladilnik.

5. Tik pred uporabo odstranite plastično zaporko in zabodite iglo brizge v vialo skozi sredino prekrivne zaporke, da boste odstranili ustrezeni volumen. Zdravila Spinraza ne smete redčiti. Uporaba zunanjih filtrov ni potrebna.
6. Zdravilo Spinraza se daje kot intratekalna bolusna injekcija z iglo za spinalno anestezijo, pri čemer injiciranje traja 1 do 3 minute.
7. Injekcije ne smete dati v predelih kože, kjer so vidni znaki okužbe ali vnetja.
8. Priporočljivo je, da pred injiciranjem zdravila Spinraza odstranite volumen CSF, ki je enak volumnu zdravila Spinraza, ki ga boste injicirali.
9. Če raztopine, ki ste jo vsrkali v brizgo, ne porabite v 6 urah, jo morate zavreči.
10. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.