

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spinraza 12 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

12 mg nuszinerszennek megfelelő nuszinerszen-nátriumot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként. Az oldat 2,4 mg nuszinerszent tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta és színtelen oldat, amelynek pH-ja körülbelül 7,2.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Spinraza az 5q kromoszómához kötött spinalis izomatrophia kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Spinraza-kezelést kizárólag a spinalis izomatrophia (SMA) kezelésében jártas orvos kezdheti meg.

A kezelésre vonatkozó döntést az adott betegnél várt terápiás előnyök és a Spinraza-kezeléssel járó lehetséges kockázatok mérlegelésével egyénre szabott, szakértői értékelés alapján kell meghozni. Lehetséges, hogy a születéskor súlyos hypotóniában és légzési elégtelenségben szenvedő betegeknél – akiknél a Spinraza-val nem végeztek vizsgálatokat – a súlyos túlélő motoros neuron- (survival motor neuron, SMN) proteinhiány miatt nem észlelhető klinikailag jelentős terápiás előny.

Adagolás

Az ajánlott adag 12 mg (5 ml) minden beadás alkalmával.

A Spinraza-kezelést a diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni 4 telítő adaggal, a 0., 14., 28. és 63. napon. Ezt követően 4 havonta egyszer egy fenntartó adagot kell adni.

A kezelés időtartama

A gyógyszer hosszú távú hatásosságára vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. A kezelés folytatásának szükségességét rendszeresen újra kell értékelni, és a beteg klinikai állapota, valamint a terápiára adott válasza alapján egyénileg kell mérlegelni.

Kihagyott vagy elhalasztott adagok

Amennyiben egy telítő vagy fenntartó adag beadását elhalasztották vagy kihagyták, a Spinraza-t az alábbi, 1. táblázatban megadott adagolási rend szerint kell alkalmazni.

1. táblázat: Ajánlások elhalasztott vagy kimaradt adagok esetére

Elhalasztott vagy kimaradt adag	Az adag beadásának időzítése
Telítő adag	
<ul style="list-style-type: none">Az elhalasztott vagy kimaradt telítő adagot a lehető leghamarabb adja be, úgy, hogy az adagok között legalább 14 nap teljen el, majd az ezt követő adagokat az utolsó beadott adagtól számítva az előírt adagolási időközökkel adja be. <p>Pl. ha a harmadik telítő adagot 30 nappal később, az 58. napon adja be (az eredeti ütemezés szerinti 28. nap helyett), akkor a negyedik telítő adagot 35 nappal később, a 93. napon kell beadni (az eredeti ütemezés szerinti 63. nap helyett), majd ezt követően 4 hónappal később kell a fenntartó adagot beadni.</p>	
Fenntartó adag	
Az adag beadásának időzítése	
> 4–< 8 hónappal az utolsó adag beadása után	<ul style="list-style-type: none">Az elhalasztott fenntartó adagot adja be a lehető leghamarabb, majda következő fenntartó adagot az eredeti ütemezés szerinti napon adja be, amennyiben e két adag között legalább 14 nap telik el.*
≥ 8–< 16 hónappal az utolsó adag beadása után	<ul style="list-style-type: none">A kimaradt adagot adja be a lehető leghamarabb, majd a következő adagot 14 nappal később*.
≥ 16–< 40 hónappal az utolsó adag beadása után	<ul style="list-style-type: none">A kimaradt adagot adja be a lehető leghamarabb, majd a következő adagot 14 nappal később, amit egy harmadik adagnak kell követnie újabb 14 nap elteltével*.
≥ 40 hónappal az utolsó adag beadása után	<ul style="list-style-type: none">Adja be a teljes telítő adagolási rend szerinti adagokat az előírt időközökkel (0., 14., 28., és 63. nap)*.
* majd a fenti ajánlásokat követően az utolsó adag beadása után 4 hónappal egy fenntartó adagot kell beadni, majd ezt megismételni minden 4. hónapban.	

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A nuszinerszent vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A biztonságosságot és hatásosságot vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem igazolták, ezért ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Májkárosodás

A nuszinerszent májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A nuszinerszen nem metabolizálódik a májban a citokróm P450 enzimrendszeren keresztül, ezért nem valószínű, hogy májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosításra lenne szükség (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Spinraza lumbalpunkcióval, intrathecalisan alkalmazandó.

A kezelést a lumbalpunkció végzésében jártas orvosnak kell alkalmaznia.

A Spinraza-t intrathecalis bolus injekcióban, 1–3 perc alatt kell beadni spinalis anaesthesiás túvel. Az injekciót tilos olyan bőrterületen beadni, ahol fertőzés vagy gyulladás jelei észlelhetők. A Spinraza beadása előtt javasolt a befecskendezendő Spinraza térfogatának megfelelő térfogatú cerebrospinalis folyadék eltávolítása.

A Spinraza beadásához a beteg klinikai állapotától függően sedatióra lehet szükség.

A Spinraza intrathecalis beadásakor a tájékozódás elősegítésére megfontolható ultrahang (vagy más képalkotó eljárás) alkalmazása, különösen fiatalabb, illetve scoliosisban szenvedő betegeknél; az alkalmazásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Lumbalpunkciós eljárás

Fennáll a lumbalpunkció során jelentkező mellékhatások kockázata (például fejfájás, hátfájás, hányás; lásd 4.8 pont). Nagyon fiatal, illetve scoliosisban szenvedő betegeknél ez az alkalmazási mód nehézségekbe ütközhet. A Spinraza intrathecalis alkalmazásának elősegítésére az orvos megítélésétől függően ultrahang vagy egyéb képalkotó eljárások alkalmazása mérlegelhető.

Thrombocytopenia és véralvadási zavarok

Más, subcutan vagy intravénásan alkalmazott antisense oligonukleotidok beadása után véralvadási zavarokat és thrombocytopeniát figyeltek meg, az akut súlyos thrombocytopeniát is beleértve. Amennyiben klinikailag indokolt, a Spinraza beadása előtt ajánlott a thrombocytaszám és a véralvadási paraméterek laboratóriumi vizsgálata.

Renalis toxicitás

Más, subcutan vagy intravénásan alkalmazott antisense oligonukleotidok beadása után renalis toxicitást figyeltek meg. Amennyiben klinikailag indokolt, ajánlott a vizelet fehérjetartalmának meghatározása (lehetőleg reggeli első vizeletmintából). Tartósan emelkedett vizelet-fehérjeszint esetén további vizsgálatok elvégzését kell mérlegelni.

Hydrocephalus

A forgalomba hozatalt követően nuszinerszennel kezelt betegeknél olyan kommunikáló hydrocephalus esetekről számoltak be, amelyek nem hozhatók összefüggésbe meningitisszel vagy vérzéssel. Néhány betegnél ventriculo-peritonealis söntöt ültettek be. Csökkent tudatszintű betegeknél meg kell fontolni a hydrocephalusra vonatkozó vizsgálatok elvégzését. Ventriculo-peritonealis sönt beültetésén átesett betegeknél a nuszinerszen-kezelés előnyei és kockázatai jelenleg nem ismertek és a kezelés folytatását gondosan mérlegelni kell.

Segédanyagok

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Kálium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a nuszinerszen se nem indukálja, se nem gátolja a CYP450 enzimrendszer által mediált metabolizmust. *In vitro* vizsgálatok szerint a nuszinerszennel a plazmafehérje-kötődésért való versengés, illetve a transzporterekkel való versengés vagy azok gátlása következtében fellépő interakciók valószínűsége csekély.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nuszinerszen terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukcióra kifejtett toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A nuszinerszen alkalmazása terhesség alatt elővigyázatosságból kerülendő.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nuszinerszen vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A nuszinerszen alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatokon végzett toxicitási vizsgálatok során sem a hímek, sem a nőtények termékenységére gyakorolt hatást nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A humán termékenységre gyakorolt potenciális hatások tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A nuszinerszen nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Spinraza alkalmazásával összefüggő leggyakoribb mellékhatások a fejfájás, a hányás és a hátfájás voltak.

A Spinraza biztonságosságát két III. fázisú, SMA-ban szenvedő csecsemők (CS3B) és gyermekek (CS4) bevonásával végzett klinikai vizsgálat, egy SMA-ban szenvedő csecsemők és gyermekek bevonásával végzett II. fázisú vizsgálat (CS7), valamint olyan nyílt elrendezésű vizsgálatok alapján értékelték, amelyekbe tüneteket még nem mutató, de genetikai vizsgálatok alapján SMA-val diagnosztizált csecsemőket (CS5), valamint SMA-ban szenvedő csecsemőket és gyermekeket vontak be. A CS11 vizsgálatba csecsemőkorban és később kialakult betegséggel érintett betegeket vontak be, köztük a CS3B, CS4 és CS12 vizsgálatokat teljesítő betegeket is. A 352 beteg közül, akik legfeljebb 5 éven át kaptak Spinraza-t, 271 beteg kapta a kezelést legalább 1 éven át.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Spinraza biztonságosságának értékelése a klinikai vizsgálatokban részt vevő betegektől származó adatokon, valamint a forgalomba hozatalt követően megfigyelt adatokon alapul. A Spinraza alkalmazásával járó mellékhatások a 2. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

A nemkívánatos hatások értékelése a következő gyakorisági adatokon alapul:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

2. táblázat: A Spinraza alkalmazásával összefüggő mellékhatások

MedDRA szervrendszer	Mellékhatás	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Meningitis	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység**	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás* Asepticus meningitis	Nagyon gyakori Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás*	Nagyon gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás*	Nagyon gyakori

*A lumbalpunkcióval összefüggőnek ítélt mellékhatások. Ezek a mellékhatások a post-lumbalpunkciós szindróma megnyilvánulási formáinak tekinthetők. Ezekről a mellékhatásokról a CS4 vizsgálatban (későbbi kialakulású SMA) legalább 5%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal számoltak be a Spinraza-kezelésben részesülő (N = 84) betegeknek, mint az állekezésben részesülő kontrollbetegeknek.

** Pl. angiooedema, urticaria és bőrkíütés.

A forgalomba hoztalt követően kommunikáló hydrocephalus eseményeket figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A Spinraza lumbalpunkcióval történő beadásával összefüggő mellékhatásokat figyeltek meg. Ezek többségét az eljárást követő 72 órán belül jelentették. Ezeknek az eseményeknek az előfordulási gyakorisága és súlyossága megfelelt a lumbalpunkcio kapcsán várható eseményekének. Súlyos lumbalpunkciós szövödményt, például súlyos fertőzést nem észleltek a Spinraza klinikai vizsgálatai során.

A lumbalpunkcióval gyakran együtt járó egyes mellékhatásokat (például fejfájás és hátfájás) a Spinraza-expozíciónak kitett csecsemőpopulációban az erre a korcsoportra jellemző korlátozott kommunikáció miatt nem lehetett értékelni.

Immunogenitás

A nuszinerszenre adott immunológiai választ 346 betegnél határozták meg oly módon, hogy a vizsgálat kezdetén és azt követően vett plazmamintákban vizsgálták a gyógyszerellenes antitestek jelenlétét. A gyógyszerellenes antitestek előfordulási gyakorisága összességében alacsony volt, 15 beteget (4%) minősítettek gyógyszerellenes antitestekre pozitívnak, akik közül 4-nél átmeneti válasz, 5-nél maradandó válasz, 6-nál pedig olyan válasz alakult ki, amelyet az adatgyűjtés lezárásakor sem átmenetinek, sem maradandónak nem lehetett minősíteni. Az immunogenitás biztonságosságra kifejtett hatását az antitesteket mutató betegek kis száma miatt nem elemezték formálisan. Mindazonáltal a kezeléssel összefüggő gyógyszerellenes antitestpozitív esetek egyéni biztonságossági adatait áttekintették és nem azonosítottak lényeges nemkívánatos eseményeket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségek valamelyikén keresztül:

Nemzeti Népegészségügyi és
Gyógyszerészeti Központ
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu

elektronikus bejelentő form: <https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>
e-mail: adr.box@ogyei.gov.hu

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be mellékhatásokkal járó túlادagolási esetről.

Túlادagolás esetén szupportív gyógyszeres kezelést kell biztosítani, beleértve az egészségügyi szakemberrel történő konzultációt, valamint a beteg klinikai állapotának szoros megfigyelését is.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A váz- és izomrendszer betegségeinek egyéb gyógyszerei, ATC kód: M09AX07

Hatásmechanizmus

A nuszinersen egy *antisense* oligonukleotid (ASO), amely a *survival motor neuron 2* (SMN2) pre-messenger ribonukleinsavának (pre-mRNS) 7. intronján elhelyezkedő *splicing silencer* helyhez (ISS-N1) kötődve fokozza a 7-es exon beépülési arányát az SMN2 messenger ribonukleinsav (mRNS) transzkriptumokba. A kötődéssel az ASO lezorítja a *splicing* faktorokat, ami általában gátolja a *splicing* folyamatát. E faktorok lezorítása azt eredményezi, hogy a 7. exon az SMN2 mRNS-ben marad, így amikor SMN2 mRNS termelődik, a transláció során teljes hosszúságú, funkcionális SMN-protein keletkezhet.

Az SMA egy progresszív neuromuscularis betegség, amelyet az 5q kromoszómán, az SMN1-génben keletkező mutációk eredményeznek. A kis mennyiségben termelődő SMN-fehérje egy másik génnek, az SMN1 közelében elhelyezkedő SMN2-nek tulajdonítható. Az SMA egy klinikai spektrumot felölelő betegség, melynek súlyossága összefüggést mutat az SMN2-génkópiák alacsonyabb számával, valamint a tünetek fiatalabb életkorban történő jelentkezésével.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Tüneteket mutató betegek

A betegség kialakulása csecsemőkorban

A CS3B (ENDEAR) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, kontrollként álkezelést alkalmazó vizsgálat volt, amelyet 121, 7 hónapos vagy annál fiatalabb, tüneteket mutató csecsemő bevonásával végeztek, akiknél SMA-t diagnosztizáltak (a tünetek 6 hónapos kor előtt jelentkeztek). A CS3B vizsgálatot a Spinraza motoros funkciókra és túlélésre gyakorolt hatásának értékelésére tervezték. A betegeket 2:1 arányban randomizálták (a jóváhagyott adagolásban alkalmazott) Spinraza-kezelésre vagy a kontrollként alkalmazott álkezelésre, melyeket 6 naptól 442 napig terjedő időtartamban alkalmaztak.

Az SMA okozta klinikai jelek és tünetek kialakulásakor a medián életkor 6,5 hét volt a Spinraza-val kezelt betegeknél és 8 hét a kontrollként alkalmazott álkezelésben részesülő betegeknél, és a betegek 99%-a rendelkezett az SMN2-gén 2 kópiájával, ezért náluk az I-es típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. Az első adag alkalmazásakor a betegek medián életkora 164,5 nap volt a Spinraza-val kezelt betegeknél és 205 nap az álkezelésben részesült kontrollbetegeknél. A kiindulási betegségjellemzők nagyrészt hasonlóak voltak a Spinraza-val kezelt betegeknél és az álkezelésben részesült kontrollbetegeknél, kivéve, hogy a Spinraza-val kezelt betegeknél az álkezelésben részesült kontrollbetegekhez képest nagyobb volt azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél paradox légzés (89% vs. 66%), pneumonia vagy légzőrendszeri tünetek (35% vs. 22%), nyelési vagy táplálási nehézség (51% vs. 29%), illetve légzéztámogatási igény (26% vs. 15%) állt fenn.

A végső elemzés során a Spinraza-csoportban a betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékos aránya (51%) felelt meg a motoros fejlődés állomásai tekintetében reszpondernek tekinthető definíciónak, mint az álkezelésben részesült kontrollcsoportban (0%) ($p < 0,0001$). Elsődleges végpontként a halálig vagy a tartós lélegeztetésig (naponta legalább 16 órán át tartó folyamatos lélegeztetés több mint 21 napon át, akut reverzibilis esemény vagy tracheostomia nélkül) eltelt időt értékelték. A Spinraza-csoport betegeinél az eseménymentes túlélésre, a teljes túlélésre, a motoros fejlődés állomásai alapján a reszponder kritériumokat teljesítő betegek százalékos arányára, valamint a Philadelphiai Gyermekkorház neuromuscularis betegségekre vonatkozó csecsemőkori vizsgálata alapján (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP INTEND) a kiindulási pontszámhoz képest legalább 4 pontos javulást elérő betegek százalékos arányára gyakorolt, statisztikailag szignifikáns hatásokat figyeltek meg az álkezelésben részesült kontrollbetegekhez képest (3. táblázat).

A hatásosság értékelésének alapjául szolgáló populációban a Spinraza-csoportban 18 beteg (25%), míg az álkezelésben részesült kontrollcsoportban 12 beteg (32%) igényelt tartós lélegeztetést. Ezek közül a betegek közül a Spinraza-csoportban 6 beteg (33%), míg az álkezelésben részesült kontrollcsoportban 0 beteg (0%) felelt meg a motoros fejlődés állomásaira vonatkozó, vizsgálati tervben meghatározott reszponder kritériumoknak.

3. táblázat: Elsődleges és másodlagos végpontok a végleges elemzéskor – CS3B vizsgálat

Hatásossági paraméter	Spinraza-val kezelt betegek	Álkezelésben részesült kontrollbetegek
Túlélés		
Eseménymentes túlélés² Azoknak a betegeknek a száma, akik meghaltak vagy tartós lélegeztetésre szorultak	31 (39%)	28 (68%)
Relatív házárd (95%-os CI) p-érték ⁶	0,53 (0,32–0,89) p = 0,0046	
Teljes túlélés² Elhunyt betegek száma	13 (16%)	16 (39%)
Relatív házárd (95%-os CI) p-érték ⁶	0,37 (0,18–0,77) p = 0,0041	
Motoros funkció		
Motoros fejlődés állomásai³ A motoros fejlődés állomásai tekintetében az előre meghatározott válszkritériumokat (HINE 2. rész) elérők aránya ^{4,5}	37 (51%) ¹ p < 0,0001	0 (0%)
Arány a 183. napon	41%	5%
Arány a 302. napon	45%	0%
Arány a 394. napon	54%	0%
A motoros fejlődés állomásait értékelő összpontszámban javulást mutatók aránya	49 (67%)	5 (14%)
A motoros fejlődés állomásait értékelő összpontszámban romlást mutatók aránya	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³ 4 pontos javulást elérők aránya	52 (71%) p < 0,0001	1 (3%)
4 pontos romlást mutatók aránya	2 (3%)	17 (46%)
Bármilyen javulást mutatók aránya	53 (73%)	1 (3%)
Bármilyen romlást mutatók aránya	5 (7%)	18 (49%)

¹A CS3B vizsgálatot leállították, miután az időközi elemzés során az elsődleges végpont statisztikai elemzése kedvező eredményt mutatott (a Spinraza-csoportban a betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékos aránya [41%] felelt meg a motoros fejlődés állomásai tekintetében reszpondernek tekinthető definíciónak, mint az álkezelésben részesült kontrollcsoport [0%], p < 0,0001).

²A végleges elemzés során az eseménymentes túlélést és a teljes túlélést a kezelésbe bevont (intent to treat, ITT) populáción értékelték (ITT Spinraza n = 80; álkezelés n = 41).

³A végleges elemzés során a CHOP INTEND és a motoros fejlődés állomásainak elemzését a hatásossági elemzés alapjául szolgáló betegpopuláción végezték (Spinraza n = 73; álkezelés n = 37).

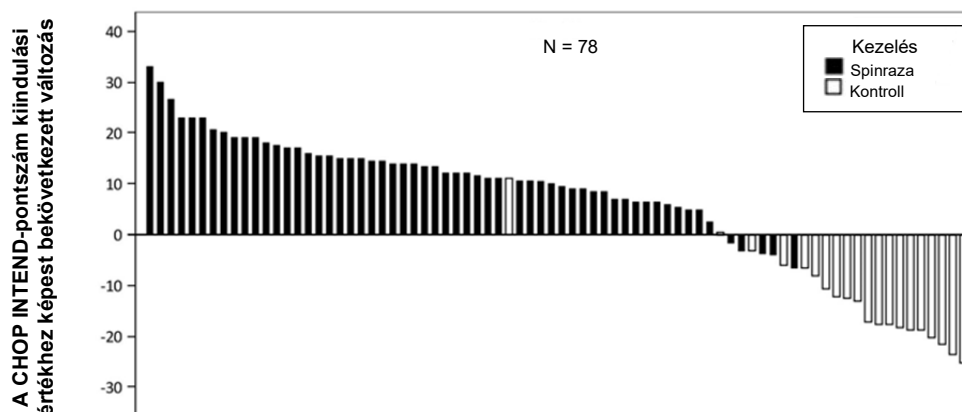
⁴Értékelése a 183. napi, a 302. napi és a 394. napi vizsgálati vizitek alkalmával történt.

⁵Ennél az elsődleges elemzésnél a reszpondereket a következőképpen határozták meg: a Hammersmith-féle csecsemő neurológiai vizsgálat (Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE) 2. része alapján mérve: a rugdalózási képességben bekövetkezett ≥ 2 pontos növekedés [vagy maximális pontszám] VAGY a motoros fejlődés állomásaiban - mint a fejtartás, átfordulás, ülés, mászás, állás vagy járás – bekövetkezett ≥ 2 pontos növekedés ÉS a motoros fejlődés állomásainak több kategóriájában következett be javulás, mint romlás.

⁶A betegség időtartama szerint rétegzett lograng-próba alapján.

A CHOP INTEND-pontszám javulásának mértékét az 1. ábra mutatja be (az egyes vizsgálati alanyoknál a kiindulási pontszámhoz képest bekövetkezett változás).

1. ábra: A CHOP INTEND-pontszám a kiindulási értékhez képest a 183., a 302., illetve a 394. napi vizsgálati vizitek időpontjára bekövetkezett változása – Endear vizsgálat /CS3B (a hatásosság értékelésének alapjául szolgáló betegpopuláció)



1. megjegyzés: A 0 vonalnál elhelyezkedő legrövidebb oszlopok 0-ás értéket jelölnek.
2. megjegyzés: A hatásosság értékelésének alapjául szolgáló 110 fős betegcsoportból 29 beteg halt meg (13 beteg [18%] a Spinraza-csoportból és 16 beteg [43%] a kontrollcsoportból), 3 beteg lépett ki a vizsgálatból a halálozáson kívüli egyéb ok miatt, (2 beteg [3%] a Spinraza-csoportból és 1 beteg [3%] a kontrollcsoportból), és ezért nem kerültek bevonásra ebbe az elemzésbe.

Ezen betegek hosszú távú követése céljából a CS3B vizsgálat végén 89 beteg (Spinraza: n = 65; álkezelés: n = 24) lépett be a CS11 vizsgálatba (SHINE). A CS11 vizsgálat egy nyílt elrendezésű, kiterjesztéses vizsgálat olyan SMA-s betegek számára, akik korábban részt vettek a Spinraza más klinikai vizsgálataiban. A CS11 vizsgálatban minden beteg Spinraza-t kapott; az időközi elemzés időpontjában a kezelés időtartama 65-től 592 napig terjedt (medián: 289 nap). A motoros funkció javulását figyelték meg azoknál a betegeknél, akik a CS3B vizsgálat után folytatták a Spinraza alkalmazását, valamint azoknál, akik a CS11 vizsgálatban kezdték meg a Spinraza alkalmazását (3. ábra), közülük is a legnagyobb mértékű javulás azoknál volt tapasztalható, akiknél hamarabb kezdték meg a kezelést. Azon betegek többsége, akik a CS11 vizsgálat indulásakor nem kaptak tartós lélegeztetést, az időközi elemzés idején is életben voltak és továbbra sem szorultak tartós lélegeztetésre.

A CS3B vizsgálatban Spinraza-ra randomizált betegek körében és a CS11 vizsgálat tapasztalatait figyelembe véve a halálozásig vagy tartós lélegeztetésig eltelt idő mediánja 73 hét volt. A CS11 vizsgálat időközi elemzésekor 65-ből 61 beteg (94%) volt életben. Azon 45 beteg közül, akik a CS3B vizsgálatban nem feleltek meg a tartós lélegeztetés meghatározásának, 38 beteg (84%) élt tartós lélegeztetés nélkül a CS11 vizsgálatban az időközi elemzés idején. A CS11 vizsgálatban a kiindulástól a 304. vizsgálati napig a motoros fejlődés állomásait értékelő összpontszám átlagának (HINE 2. rész) (2,1; SD 4,36; n = 22) és a CHOP INTEND (4,68; SD 3,993, n = 22) pontszámának a további javulását figyelték meg.

A Spinraza-kezelést először a CS11 vizsgálatban megkezdő betegek (n = 24; a CS3B vizsgálatban álkezelés) medián életkora 17,8 hónap (tartomány: 10–23 hónap), átlagos CHOP INTEND-pontszáma pedig 17,25 volt (tartomány: 2,0–46,0) a CS11 vizsgálat megkezdésekor. Az időközi elemzésekor 24-ből 22 beteg (92%) volt életben. Azon tizenkét beteg (50%) közül, akik a CS3B vizsgálatban nem feleltek meg a tartós lélegeztetés meghatározásának, 7 beteg (58%) élt tartós lélegeztetés nélkül a CS11 vizsgálatban. A CS11 vizsgálatban a Spinraza-kezelés megkezdése után a halálozásig vagy tartós lélegeztetésig eltelt idő mediánja 50,9 hét volt. A CS11 vizsgálatban a kiindulástól a 304. vizsgálati napig a motoros fejlődés állomásait értékelő összpontszám átlagának (HINE 2. rész) (1,2; SD 1,8; n = 12) és a CHOP INTEND (3,58; SD 7,051, n = 12) pontszámának a javulását figyelték meg.

Ezeket az eredményeket egy nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat (CS3A) támasztja alá, amelyet SMA-val diagnosztizált, tüneteket mutató betegek bevonásával végeztek. A klinikai jelek és tünetek megjelenésekor a medián életkor 56 nap volt és a betegek vagy 2 SMN2-génkópiával (n = 17) vagy

3 SMN2-génkópiával (n = 2) rendelkeztek (1 betegnél nem volt ismert az SMN2-génkópiák száma). A vizsgálatban részt vevő betegeknek az I-es típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. Az első adag beadásakor a medián életkor 162 nap volt.

Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik a motoros fejlődés állomásai tekintetében egy vagy több kategóriában javulást mutattak (a HINE 2. része alapján mérve: a rugdalózási képességben vagy akaratlagos fogásban bekövetkezett ≥ 2 pontos növekedés [vagy maximális pontszám] VAGY a motoros fejlődés állomásaiban – mint a fejtartás, átfordulás, felülés, mászás, állás vagy járás – bekövetkezett ≥ 1 pontos növekedés). A vizsgálatban részt vevő 20 beteg közül tizenkettőnél (60%) teljesült az elsődleges végpont, és következett be idővel javulás a motoros fejlődés állomásai tekintetében elért eredményben. Idővel az átlagos CHOP INTEND-pontszám javulását figyelték meg a kiindulástól az 1072. napig (átlagos változás: 21,30). Összességében 20 beteg közül 11 beteg (55%) felelt meg az utolsó viziten az elsődleges végpont kritériumának, vagyis a CHOP INTEND-összpontszám legalább 4 pontos növekedésének. A 20 beválasztott betegből 11-en (55%) voltak életben és tartós lélegeztetés nélkül az utolsó vizit idején. Négy betegnél teljesültek a tartós lélegeztetés kritériumai, öt beteg pedig meghalt a vizsgálat során.

A betegség későbbi kialakulása

A CS4 (CHERISH) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, kontrollként álcéleszt alkalmazó vizsgálat volt, amelyet 126, tüneteket mutató, későbbi kialakulású SMA-ban (a tünetek 6 hónapos kor után jelentkeztek) szenvedő beteg bevonásával végeztek. A betegeket 2:1 arányban randomizálták a Spinraza-kezelésre (adagolás: 3 telítő adag és 6 havonta fenntartó adagok) vagy a kontrollként alkalmazott álcélesztésre, melyeket 324 naptól 482 napig terjedő időtartamban alkalmaztak. A medián életkor a szűrés időpontjában 3 év, az SMA okozta klinikai jelek és tünetek kialakulásakor pedig 11 hónap volt. A betegek többségének (88%) 3 SMN2-génkópiája volt (8%-nak volt 2 kópiája, 2%-nak 4 kópiája és 2%-nak ismeretlen számú kópiája). A vizsgálat kezdetén a betegek átlagos pontszáma a kibővített Hammersmith motoros funkció skálán (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE*) 21,6, míg az átdolgozott felső végtag tesztmodulon (*revised upper limb module test, RULM*) 19,1 volt, valamennyi beteg képes volt önállóan ülni és egyik beteg sem tudott önállóan járni. A vizsgálatban részt vevő betegeknek a II-es vagy III-as típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. A kiindulási betegségjellemzők általában hasonlóak voltak, kivéve azoknak a betegeknek az egyenlőtlen arányát, akik korábban bármikor képessé váltak a segítség nélküli állásra (a betegek 13%-a a Spinraza-csoportban és 29%-a az álcélesztésben részesült kontrollcsoportban) vagy segítséggel történő járásra (a betegek 24%-a a Spinraza-csoportban és 33%-a az álcélesztésben részesült kontrollcsoportban).

A végleges elemzés időpontjában a Spinraza-csoportban az álcélesztésben részesülő kontrollcsoporthoz képest a 15. hónapra statisztikailag szignifikáns javulást észleltek a HFMSE-pontszám kiindulási értékéhez viszonyítva (4. táblázat, 2. ábra). Az elemzést az ITT-populáción végezték (Spinraza: n = 84; álcélesztés: n = 42) és azoknál a betegeknél, akiknél nem történt meg a 15. havi vizit, a többszörös imputációs módszer alkalmazásával pótolták a vizsgálat megkezdése utáni HFMSE-adatokat. Az ITT-populáció 15. havi megfigyelt értékekkel rendelkező betegeinek alcsoportjában elvégzett elemzés során konzisztens, statisztikailag szignifikáns eredményeket igazoltak. Azok körében, akik a 15. hónapban rendelkeztek megfigyelt értékekkel, a HFMSE-összpontszámában javulást elérők nagyobb arányban fordultak elő a Spinraza-val kezelt vizsgálati alanyok között az álcélesztésben részesülőkhöz képest (73% vs. 41%), míg a rosszabbodást mutatók aránya alacsonyabb volt a Spinraza-val kezelt vizsgálati alanyok között az álcélesztésben részesülőkhöz képest (23% vs. 44%). A másodlagos végpontok, köztük a funkcionális mérések, valamint a motoros fejlődés WHO szerinti állomásainak elérése tekintetében szabályos statisztikai próbákat végeztek, amelyeket a 4. táblázat mutat be.

A tünetek jelentkezése után hamarabb megkezdett kezelés korábbi és nagyobb mértékű javulást eredményezett a motoros funkcióban, mint a később kezdett kezelés, ugyanakkor az álcélesztésben részesülőkhöz képest mindkét csoportban terápiás előny volt tapasztalható.

4. táblázat: Elsődleges és másodlagos végpontok a végleges elemzéskor – CS4 vizsgálat¹

	Spinraza-val kezelt betegek	Álkezelésben részesült kontrollbetegek
<p>HFMSE-pontszám A HFMSE-összpontszámában a kiindulási értékhez képest a 15. hónapra bekövetkezett változás^{1,2,3}</p> <p>Azoknak a betegek az aránya, akik a kiindulási értékhez képest legalább 3 pontos javulást értek el a 15. hónapra²</p>	<p>3,9 (95% CI: 3,0; 4,9) p = 0,0000001</p> <p>56,8% (95% CI:45,6; 68,1) p = 0,0006⁵</p>	<p>-1,0 (95% CI: -2,5; 0,5)</p> <p>26,3% (95% CI: 12,4; 40,2)</p>
<p>RULM A RULM-összpontszámában a kiindulási értékhez képest a 15. hónapra bekövetkezett átlagos változás^{2,3}</p>	<p>4,2 (95% CI: 3,4; 5,0) p = 0,0000001⁶</p>	<p>0,5 (95% CI: -0,6; 1,6)</p>
<p>A motoros fejlődés WHO szerinti állomásai Azoknak a betegek az aránya, akik a 15. hónapra a motoros fejlődés új állomásait érték el⁴</p>	<p>19,7% (95% CI: 10,9; 31,3) p = 0,0811</p>	<p>5,9% (95% CI: 0,7; 19,7)</p>

¹A CS4 vizsgálatot leállították, miután az időközi elemzéskor az elsődleges végpont tekintetében végzett statisztikai elemzés kedvező eredményt mutatott (a Spinraza-csoportban statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a HFMSE-pontszám kiindulási értékéhez viszonyítva az álkezelésben részesült kontrollcsoport betegeihez képest (Spinraza vs. álkezelés: 4,0 vs. -1,9; p = 0,0000002))

²A kezelésbe bevont (ITT) populáció adatai alapján történt értékelés (Spinraza n = 84; álkezelés n = 42); azoknak a betegeknek az adatait, akiknél nem történt meg a 15. havi vizit, a többszörös imputációs módszer alkalmazásával pótolták.

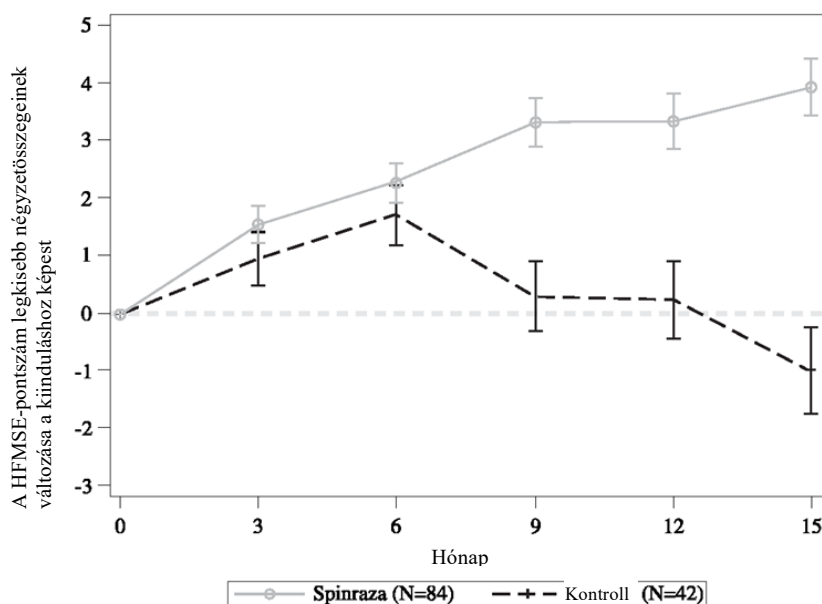
³Legkisebb négyzetek átlaga

⁴A 15. havi hatásossági adatkészlet alapján történt értékelés (Spinraza n = 66; álkezelés n = 34); az elemzések során a hiányzó adatokat imputációs módszer alkalmazásával pótolták.

⁵A kezelés hatására vonatkozó logisztikus regresszió alapján, amelyet az egyes vizsgálati alanyok szűrési életkorával és kiindulási HFMSE-pontszámával korrigáltak.

⁶Névleges p-érték

2. ábra: A HFMSE-pontszámban a kiindulási értékhez képest történt átlagos változás az idő függvényében a végleges elemzéskor (ITT) – CS4 vizsgálat^{1,2}



¹Azoknak a betegeknek az adatait, akiknél nem történt meg a 15. havi vizit, a többszörös imputációs módszer alkalmazásával pótolták.

²A függőleges hibavonalak a +/- standard hibát jelölik

A CS4 (CHERISH) vizsgálat teljesítése után 125 beteg lépett be a CS11 (SHINE) vizsgálatba, amelyben minden beteg Spinraza-t kapott. A kezelés időtartama 74-től 474 napig terjedt (medián: 250 nap) az időközi elemzés időpontjában. A Spinraza-val kezelt betegek többsége a motoros funkció stabilizálódását vagy javulását tapasztalta, a legnagyobb mértékű javulást pedig azoknál figyelték meg, akiknél hamarabb kezdték meg a kezelést.

A CS4 vizsgálatban Spinraza-kezelést kezdő betegek (n = 39) körében az átlagos HFMSE- (0,2; SD 3,06) és RULM- (0,7; SD 2,69) pontszámok stabilizálódását vagy további javulását figyelték meg a kiindulástól a 265. vizsgálati napig a CS11 vizsgálatban.

A Spinraza-kezelést a CS11 vizsgálatban megkezdő betegek (n = 20) medián életkora 4,0 év volt (tartomány: 3–8 év). Ezeknél a betegeknél az átlagos HFMSE- (1,4; SD 4,02) és RULM- (2,1; SD 2,56) pontszámok stabilizálódását vagy javulását figyelték meg a kiindulástól a 265. vizsgálati napig a CS11 vizsgálatban.

Ezeket az eredményeket két nyílt elrendezésű vizsgálat (CS2 vizsgálat és CS12 vizsgálat) támasztja alá. Az elemzésbe 28 olyan beteget vontak be, akik a CS2 vizsgálat során kapták meg első adagjukat, majd átkerültek a vizsgálat kiterjesztett szakaszába (CS12). A vizsgálatokba olyan betegeket vontak be, akik az első adag beadásának időpontjában 2–15 év közötti életkorúak voltak. A 28 beteg közül 3 beteg volt legalább 18 éves az utolsó vizsgálati vizitjének időpontjában. A 28 beteg közül 1 betegnek volt 2 SMN2-génkópiája, 21 betegnek 3 kópiája, és 6 betegnek 4 kópiája.

A betegeket 3 éves kezelési időszak során értékelték. Tartós javulást figyeltek meg II-es típusú SMA-ban szenvedő betegeknél, akik a HFMSE-pontszám kiindulási értékéhez viszonyítva a 253. napon 5,1 pontos (SD 4,05; n = 11), az 1050. napon pedig 9,1 pontos (SD 6,61; n = 9) átlagos javulást értek el. Az átlagos összpontszám a 253. napon 26,4 (SD 11,91), az 1050. napon pedig 31,3 (SD 13,02) volt. Plateau-t nem figyeltek meg. A III-as típusú SMA-ban szenvedő betegeknél a 253. napon 1,3 pontos (SD 1,87; n = 16), az 1050. napon pedig 1,2 pontos (SD 4,64; n = 11) átlagos javulást figyeltek meg a HFMSE-pontszám kiindulási értékéhez viszonyítva. Az átlagos összpontszám 49,8 (SD 12,46) volt a 253. napon és 52,6 (SD 12,78) az 1050. napon.

A II-es típusú SMA-ban szenvedő betegeknel elvégzett felső végtag tesztmodul eredménye a 253. napon 1,9 pontos (SD 2,68; n = 11), az 1050. napon pedig 3,5 pontos (SD 3,32; n = 9) átlagos javulást mutatott. Az átlagos összpontszám 13,8 (SD 3,09) volt a 253. napon és 15,7 (SD 1,92) az 1050. napon.

A 6 perces járástesztet (*6MWT – six minute walk test*) csak járóképes betegeknel végezték el. Ezeknel a betegeknel a 253. napon 28,6 méteres (SD 47,22; n = 12), az 1050 napon pedig 86,5 méteres (SD 40,58; n = 8) átlagos javulást figyeltek meg. Az átlagos 6 perces járástávolság a 253. napon 278,5 méter (SD 206,46), az 1050. napon pedig 333,6 méter (SD 176,47) volt. Két, korábban csak segítséggel járni tudó (III-as típusú), valamint egy járni nem tudó betegnel sikerült önálló járóképességet elérni.

Azoknak a betegeknek, akik a szűrési életkoruk vagy SMN2-génkópiaszámuk miatt nem vehettek részt a CS3B vagy a CS4 vizsgálatban, egy további vizsgálatot – CS7 (EMBRACE) – indítottak. A CS7 egy II. fázisú, randomizált, kettős vak, kontrollként álcázott alkalmazó vizsgálat, amelyet olyan tüneteket mutató betegekkel végeztek, akiknel csecsemőkorban (≤ 6 hónap) vagy később (> 6 hónap) kialakuló SMA-t diagnosztizáltak és 2 vagy 3 SMN2-génkópiájuk volt (1. rész); ezt követően egy hosszú távú, nyílt elrendezésű, kiterjesztéses szakaszt végeztek (2. rész). A vizsgálat 1. részében a betegeket 302 napos medián időtartamon keresztül követték.

A Spinraza-t kapott betegek mindegyike életben volt az 1. rész korai befejezésekor, a kontrollcsoportban azonban egy beteg meghalt a 289. vizsgálati napon. Továbbá, egyetlen betegnel sem kellett tartós lélegeztetést alkalmazni sem a Spinraza-t, sem az álcázott csoportban. A 13, csecsemőkorban kialakuló SMA-s beteget tekintve a Spinraza-csoportban 9-ből 7 beteg (78%; 95%-os CI: 45, 94), az álcázott csoportban pedig 4-ből egy beteg sem (0%; 95%-os CI: 0, 60) érte el a motoros fejlődés állomásainak válaszkritériumait (a HINE 2. rész szerinti, a rugdalozási képességben bekövetkezett ≥ 2 pontos növekedés [vagy maximális pontszám] VAGY a motoros fejlődés állomásaiban – mint a fejtartás, átfordulás, ülés, mászás, állás vagy járás – bekövetkezett ≥ 1 pontos növekedés és a motoros fejlődés állomásainak több kategóriájában következett be javulás, mint romlás). A 8, később kialakuló SMA-s beteget tekintve a Spinraza csoportban 5-ből 4 beteg (80%; 95%-os CI: 38, 96), az álcázott csoportban pedig 3-ből 2 beteg (67%; 95%-os CI: 21, 94) teljesítette ezt a válaszmeghatározást.

Felnőttek

A valós klinikai alkalmazás eredményei a nusinerszen hatásosságát igazolják egyes II-es és III-as típusú SMA-ban szenvedő felnőtt betegeknel a motoros funkció stabilizálódása vagy javulása tekintetében.

A nusinerszen-kezelés 14. hónapjára a kiindulási értékekhez képest 129 betegből 53 beteg mutatott klinikailag jelentős mértékű javulást a HFMSE-pontszám alapján (≥ 3 pont), 70 betegből 28 beteg mutatott klinikailag jelentős mértékű javulást a RULM-pontszám alapján (≥ 2 pont), míg a járni tudó 49 betegből 25 beteg mutatott javulást a 6 perces járástesztben (≥ 30 méter).

A felnőtt populációban a biztonságossági adatok összhangban vannak a nusinerszen ismert biztonságossági profiljával és az SMA-val mint alapbetegséggel járó társbetegségekkel.

Tüneteket még nem mutató csecsemők

A CS5 (NURTURE) vizsgálat egy olyan nyílt elrendezésű vizsgálat, amelybe 6 hetes vagy annál fiatalabb, tüneteket még nem mutató csecsemőket vontak be, akiknel genetikai vizsgálatok alapján SMA-t diagnosztizáltak. A vizsgálatban részt vevő betegeknel az I-es vagy II-es típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. Az első adag beadásakor a medián életkor 22 nap volt.

Időközi elemzést végeztek, amikor a betegek vizsgálatban eltöltött ideje elérte a medián 27,1 hónapot (15,1–35,5 hónap) és a medián életkoruk az utolsó viziten 26,0 hónap (14,0–34,3 hónap) volt. Az

időközi elemzés időpontjában mind a 25 beteg (2 SMN2-génkópia: n = 15; 3 SMN2-génkópia: n = 10) életben volt tartós lélegeztetés nélkül. Az elsődleges végpontot – a halálig vagy a légzőrendszert érintő beavatkozásig (a meghatározás szerint naponta legalább 6 órán át tartó folyamatos invazív vagy nem invazív lélegeztetés legalább 7 egymást követő napon VAGY tracheostomia) eltelt időt – nem lehetett megbecsülni a túl kevés eset miatt. Négy betegnek (2 SMN2-génkópia) volt szüksége naponta legalább 6 órán át tartó folyamatos lélegeztetésre legalább 7 egymást követő napon. Mindannyiuknál akut, reverzibilis betegség során kellett légzéstámogatást kezdeni.

A betegek olyan fejlődési állomásokat értek el, amelyek az SMA I-es vagy II-es típusában nem várhatók, és jobban megfelelnek a normális fejlődésnek. Az időközi elemzés idején mind a 25 beteg (100%) elérte a segítség nélküli ülés WHO szerinti motoros fejlődési állomását, 22 beteg (88%) pedig segítséggel járt. Az adott állomás elérésének WHO szerinti életkortartományánál (95. percentilis) idősebb 22 beteg közül 17-en (77%) érték el az önálló járás képességét. A CHOP INTEND-pontszám átlaga az utolsó értékeléskor 61,0 (46–64) volt a 2 SMN2-génkópiaszámú betegeknél és 62,6 (58–64) a 3 SMN2 kópiaszámú betegeknél. Az utolsó értékeléskor az összes beteg tudott szopni és nyelni, és 22 csecsemő (88%) ért el maximális pontszámot a HINE 1. része alapján mérve.

Azoknak a betegeknél az arányát, akiknél klinikailag nyilvánvaló SMA alakult ki, azoknál a betegeknél értékelték, akik az időközi elemzés időpontjában elérték a 700. napi vizitet (n = 16). A klinikailag nyilvánvaló SMA vizsgálati tervben meghatározott kritériumai közé a következők tartoztak: az életkorra korrigált testtömeg a WHO szerinti ötödik percentilis alatt van, 2 vagy több percentilis értékkel való csökkenés a fő testtömeg-növekedési percentilis görbéken, percutan gyomorszonda behelyezése és/vagy az életkornak megfelelő fejlődési állomások (ülés segítség nélkül, állás segítséggel, mászás, járás segítséggel, állás önállóan és járás önállóan) elérésére való képtelenség. A 700. napon 11-ből 7 (64%), 2 SMN2-génkópiával rendelkező betegnél és 5-ből 0 (0%), 3 SMN2-génkópiával rendelkező betegnél teljesültek a klinikailag nyilvánvaló SMA vizsgálati tervben meghatározott kritériumai, azonban ezeknél a betegeknél testtömeg-gyarapodás következett be, és elérték a WHO szerinti fejlődési állomásokat, ami nem jellemző az I-es típusú SMA-ra. A tünetekkel járó, csecsemőkori kialakulású SMA-ban és a tüneteket még nem mutató SMA-ban szenvedő betegeknél a motoros fejlődési állomások elérésének összehasonlítását a 3. ábra mutatja be.

Biotranszformáció

A nuszinerszen lassan, túlnyomórészt exonukleázok (3' és 5') által mediált hidrolízis útján metabolizálódik, és a CYP450-enzimeknek nem szubsztrátja, inhibitora vagy induktora.

Elimináció

A cerebrospinalis folyadékban az átlagos terminális eliminációs felezési idő becslött értéke 135 és 177 nap között van. Az elimináció elsődleges útja várhatóan a nuszinerszen és metabolitjainak vizelettel történő kiválasztása.

Kölcsönhatások

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a nuszinerszen se nem induktora, se nem inhibitora a CYP450 enzimrendszer által mediált oxidatív matabolizmusnak, ezért várhatóan nem lép kölcsönhatásba olyan egyéb gyógyszerekkel, amelyek ezen az anyagcsereúton metabolizálódnak. A nuszinerszen se nem szubsztrátja, se nem inhibitora a humán BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 vagy BSEP transzportereknek.

Jellemzők különleges betegcsoportoknál

Vese- és májkárosodás

A nuszinerszen farmakokinetikáját vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A klinikailag jelentős máj- vagy veseelégtelenséget mutató betegek ritka előfordulása miatt a máj- vagy veseelégtelenség, mint kovariáns hatását nem lehetett részletesen értékelni a populációs farmakokinetikai modellben. A populációs farmakokinetikai elemzések a máj- és veseműködés klinikai kémiai markerei és a vizsgálati alanyok közötti variabilitás között nyilvánvaló összefüggést nem mutattak.

Rassz

A vizsgált betegek többsége fehér bőrű volt. A populációs farmakokinetikai elemzés arra utal, hogy a rassz valószínűleg nem befolyásolja a nuszinerszen farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Genotoxicitás/karcinogenitás

A nuszinerszen nem mutatott genotoxikus hatást. A nuszinerszen nem volt karcinogén egy 2 éves, egerekkel végzett vizsgálat során, a nuszinerszent 12 mg-os fenntartó dózisban kapó betegeknél mért plazmaexpozíciós szintek 104-szerese mellett.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

Reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat végeztek a nuszinerszen subcutan beadásával egereknél és nyulaknál. A hímek vagy nőtények termékenységére, az embriofoetális fejlődésre, illetve a pre- illetve postnatalis fejlődésre gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

Toxikológia

Fiatal cynomolgus majmoknál az intrathecalis alkalmazás (14 hetes és 53 hetes) ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatában a nuszinerszen jól tolerálhatónak bizonyult, leszámítva a gerincvelő alsó szakaszán a reflexek akut, átmeneti kiesését, ami mindegyik vizsgálatban a legmagasabb dózisszint mellett következett be (adagonként 3 vagy 4 mg, ami betegeknél 30 vagy 40 mg-nak felel meg intrathecalis dózisonként). Ezeket a hatásokat több órával az adag beadása után figyelték meg, és általában 48 órán belül rendeződtek.

Az cynomolgus majmokban végzett, 53 hetes intrathecalis adagolású vizsgálat során az ajánlott éves klinikai fenntartó adag 14-szereséig terjedő dóziszszintek mellett toxikus hatásokat nem tapasztaltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
dinátrium-foszfát
nátrium-klorid
kálium-klorid
kalcium-klorid-dihidrát
magnézium-klorid-hexahidrát
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
sósav (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ha hűtésre nincs lehetőség, a Spinraza legfeljebb 30 °C-on, az eredeti dobozában, fénytől védve, legfeljebb 14 napon át tárolható.

Beadás előtt a Spinraza bontatlan injekciós üvegei kivehetők a hűtőszekrényből, és szükség esetén visszatehetők. Ha az eredeti dobozából kivették, akkor a hűtés nélkül, de legfeljebb 25 °C-on töltött teljes időtartam nem haladhatja meg a 30 órát.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml oldat I-es típusú üvegből készült, brómbutil gumidugóval, alumínium zárófedéllel és műanyag kupakkal ellátott injekciós üvegben.

Dobozonként 1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kizárólag egyszeri alkalmazásra!

A gyógyszer beadás előtti elkészítésére vonatkozó utasítások

1. Beadás előtt a Spinraza injekciós üveget meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e szemcséket. Ha szemcsék figyelhetők meg és/vagy az injekciós üvegben található folyadék nem tiszta és színtelen, az injekciós üveg tartalmát tilos felhasználni.
2. Az intrathecalis alkalmazásra szánt Spinraza oldat elkészítésekor aszeptikus technikát kell alkalmazni.

3. Beadás előtt az injekciós üveget ki kell venni a hűtőszekrényből, és hagyni kell szobahőmérsékletűre (25 °C) melegedni, külső hőforrások alkalmazása nélkül.
4. Ha az injekciós üveg bontatlan marad, és az oldatot nem használják fel, vissza kell tenni a hűtőszekrénybe (lásd 6.4 pont).
5. Közvetlenül az alkalmazás előtt le kell venni a műanyag kupakot, és a fecskendő tűjét a zárófedél közepén át az injekciós üvegbe kell szúrni a megfelelő térfogat kiszívásához. A Spinraza-t tilos hígítani! Külső szűrők használata nem szükséges.
6. Az oldatot ki kell dobni, ha a fecskendőbe történt felszívása után 6 órán belül nem használják fel.
7. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1188/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. május 30.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. január 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Dánia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): A forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatot (SHINE, CS11) a nuszinerszen hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának értékelésére spinális izomatropfiában szenvedő, tüneteket mutató betegeknél, és be kell nyújtania ennek eredményeit.	Vizsgálati eredmények benyújtása: 2024. második negyedév
Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): A forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy II. fázisú, nyílt elrendezésű vizsgálatot (NURTURE, (SM201)) a nuszinerszen hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának értékelésére spinális izomatropfiában szenvedő, tüneteket még nem mutató betegeknél és be kell nyújtania ennek eredményeit.	Vizsgálati eredmények benyújtása: 2026. április

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spinraza 12 mg oldatos injekció
nuszinerszen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12 mg nuszinerszennek megfelelő nuszinerszen-nátriumot tartalmaz (2,4 mg/ml) 5 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát, nátrium-klorid, kálium-klorid, kalcium-klorid-dihidrát, magnézium-klorid-hexahidrát, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intrathecalis alkalmazásra
Kizárólag egyszeri használatra!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1188/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Spinraza 12 mg oldatos injekció
nuszinerszen
Intrathecalis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Spinraza 12 mg oldatos injekció

nuszinerszen

Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapná ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Spinraza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt Önnek vagy gyermekének beadják a Spinraza-t
3. Hogyan adják be a Spinraza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Spinraza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Spinraza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Spinraza hatóanyaga a nuszinerszen, amely az *antiszensz oligonukleotidok* nevű gyógyszercsoportba tartozik. A Spinraza a gerinc eredetű izomsorvadás (*spinális muszkuláris atrófia*, SMA) nevű genetikai betegség kezelésére szolgál.

A **gerinc eredetű izomsorvadást** egy bizonyos fehérje, az úgynevezett *túlélő motoros neuron* (SMN) szervezetből való hiánya okozza. Ez a gerincvelői idegsejtek pusztulását eredményezi, ami a váll, a csípő, a comb és a hát felső része izmainak gyengeségéhez vezet. A légzéshez és nyeléshez használt izmok gyengeségét is előidézheti.

A Spinraza úgy fejt ki hatását, hogy elősegíti az SMA-ban szenvedő betegeknél hiányzó SMN fehérje nagyobb mennyiségben történő termelődését, ezáltal csökkenti az idegsejtek pusztulását, és így fokozhatja az izomerőt.

2. Tudnivalók, mielőtt Önnek vagy gyermekének beadják a Spinraza-t

Tilos beadni a Spinraza-t:

- ha Ön vagy gyermeke **allergiás a nuszinerszenre** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt Önnek vagy gyermekének beadnák a Spinraza-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Spinraza gerinccsapolással történő beadása után fennáll a mellékhatások kialakulásának kockázata (lásd 3. pont), amelyek a következők lehetnek: fejfájás, hányás és hátfájás. Továbbá, a gyógyszer ilyen módszerrel történő beadása nehézségekbe ütközhet nagyon fiatal, illetve gerincferdülésben (a gerincoszlop csavarodása, görbülete) szenvedő betegeknél.

A Spinraza-val azonos gyógyszercsoportba tartozó egyéb gyógyszerekről kimutatták, hogy befolyásolják a véralvadást elősegítő vérelemekket. Mielőtt Önnek vagy gyermekének beadnák a Spinraza-t, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy vérvizsgálatot végeztet annak ellenőrzésére, hogy az Ön vagy gyermeke vére megfelelően alvad-e. Erre nem feltétlenül lesz szükség minden alkalommal, amikor Önnek vagy gyermekének Spinraza-t adnak.

A Spinraza-val azonos gyógyszercsoportba tartozó egyéb gyógyszerekről kimutatták, hogy befolyásolják a veséket. Mielőtt beadnák Önnek a Spinraza-t, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy vizeletvizsgálatot végeztet annak ellenőrzésére, hogy az Ön veséi normálisan működnek-e. Erre nem feltétlenül lesz szükség minden alkalommal, amikor Spinraza-t adnak Önnek vagy gyermekének.

Kis számú betegnél a Spinraza beadása után kialakult vízfejtésről (túl sok folyadék felhalmozódása az agy körül) számoltak be. Közülük néhány betegnek ventrikulo-peritoneális sönt nevű eszközt kellett beültetni a vízfejtés kezelésére. Ha a következő tünetek bármelyikét észleli, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyermeke kezelőorvosát, hogy intézkedhessen a szükséges kezelésről: a fej méretének növekedése, csökkent tudatszint, állandó hányinger, hányás vagy fejfájás, vagy más olyan tünetek, amelyek aggasztják Önt. A Spinraza további alkalmazásának előnyei és kockázatai a ventrikulo-peritoneális sönt beültetését követően jelenleg nem ismertek.

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Önnek vagy gyermekének beadják a Spinraza-t.

Egyéb gyógyszerek és a Spinraza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát az Ön (vagy gyermeke) által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert. A Spinraza alkalmazása terhesség és szoptatás alatt kerülendő.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Spinraza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Spinraza kis mennyiségű nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”, ezért nátriumszegény étrendet tartó egyéneknél is alkalmazható.

A Spinraza kis mennyiségű káliumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan adják be a Spinraza-t?

A Spinraza szokásos adagja 12 mg.

A Spinraza beadásának időpontjai:

- a kezelés első napján, ami a 0. nap;
- majd körülbelül a 14. napon, a 28. napon és a 63. napon;
- ezt követően 4 havonta.

A Spinraza-t injekcióban adják be a hát alsó részébe. Ezt az injekciót – amelyet gerincsapolásnak (lumbálpunkció) is neveznek – úgy adják be, hogy behelyeznek egy tűt a gerincvelő körüli térbe. Ezt a gerincsapolásban gyakorlott orvos fogja végezni. Olyan gyógyszert is adhatnak Önnek vagy gyermekének, amelytől ellazul vagy elalszik az eljárás alatt.

Mennyi ideig kell a Spinraza-t alkalmazni?

Kezelőorvosa el fogja mondani, hogy Önnek vagy gyermekének mennyi ideig kell kapnia a Spinraza-t. Ne hagyja abba a Spinraza-kezelést, amíg kezelőorvosa azt nem mondja.

Ha Ön vagy gyermeke kihagy egy injekciót

Ha Ön vagy gyermeke kihagy egy Spinraza adagot, beszéljen kezelőorvosával, hogy a Spinraza-t a lehető leghamarabb be tudják adni Önnek vagy gyermekének.

Ha bármilyen kérdése van a Spinraza beadásának módjával kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Spinraza beadásakor vagy azt követően előfordulhatnak a gerinccsapolás következtében kialakuló mellékhatások. E mellékhatások többségét az eljárást követő 72 órán belül jelentették.

Nagyon gyakori (10-ből legalább 1 beteget érinthet)

- hátfájás;
- fejfájás;
- hányás.

További mellékhatások

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a gerinccsapolással összefüggő súlyos fertőzés (például agyhártyagyulladás);
- vízfejűség (túl sok folyadék felhalmozódása az agy körül);
- nem fertőzés által okozott agyhártyagyulladás (a gerinccsapolást és az agyat körülvevő hártya gyulladása, ami tarkókörtöttség, fejfájás, láz, hányinger és hányás formájában nyilvánulhat meg);
- túlérzékenység (allergiás reakció vagy allergiához hasonló reakció, beleértve a következőket is: az arc, az ajkak vagy a nyelv duzzanata, bőrkiütés vagy viszketés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az alábbi elérhetőségeken keresztül:

Nemzeti Népegészségügyi és

Gyógyszerészeti Központ

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

elektronikus bejelentő form: <https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>

e-mail: adr.box@ogyei.gov.hu

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Spinraza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ha hűtésre nincs lehetőség, a Spinraza legfeljebb 30 °C-on, az eredeti dobozában, fénytől védve, legfeljebb 14 napon át tárolható.

A Spinraza bontatlan injekciós üvegei szükség esetén kivethetők a hűtőszekrényből, és visszatehetők oda. Ha az eredeti dobozából kivették, akkor a hűtés nélkül, de legfeljebb 25 °C-on töltött teljes időtartam nem haladhatja meg a 30 órát.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Spinraza?

- A készítmény hatóanyaga a nuszinerszen.
- 12 mg nuszinerszennek megfelelő nuszinerszen-nátriumot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként.
- Az oldat 2,4 mg nuszinerszent tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők a nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát, nátrium-klorid (lásd 2. pont „A Spinraza kis mennyiségű nátriumot tartalmaz”), kálium-klorid (lásd 2. pont „A Spinraza kis mennyiségű káliumot tartalmaz”), kalcium-klorid-dihidrát, magnézium-klorid-hexahidrát, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

Milyen a Spinraza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Spinraza tiszta, színtelen oldatos injekció.

Minden doboz Spinraza egy darab injekciós üveget tartalmaz.

Minden injekciós üveg egyszeri alkalmazásra szolgál.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Hollandia

Gyártó

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Dánia

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

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

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

<----->

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1. Beadás előtt a Spinraza injekciós üveget meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e szemcséket. Ha szemcsék figyelhetők meg és/vagy az injekciós üvegben található folyadék nem tiszta és színtelen, az injekciós üveg tartalmát tilos felhasználni.
2. Az intrathecalis alkalmazásra szánt Spinraza oldat elkészítésekor aseptikus technikát kell alkalmazni.
3. Beadás előtt az injekciós üveget ki kell venni a hűtőszekrényből, és hagyni kell szobahőmérsékletűre (25 °C) melegedni, külső hőforrások alkalmazása nélkül.
4. Ha az injekciós üveg bontatlan marad, és az oldatot nem használják fel, vissza kell tenni a hűtőszekrénybe.
5. Közvetlenül az alkalmazás előtt le kell venni a műanyag kupakot, és a fecskendő tűjét a zárófedél közepén át az injekciós üvegbe kell szúrni a megfelelő térfogat kiszívásához. A Spinraza-t tilos hígítani! Külső szűrők használata nem szükséges.
6. A Spinraza-t intrathecalis bolus injekcióban, 1–3 perc alatt kell beadni spinalis anaesthesiás túvel.
7. Az injekciót tilos olyan bőrterületen beadni, ahol fertőzés vagy gyulladás jelei észlelhetők.
8. A Spinraza beadása előtt javasolt a befecskendezendő Spinraza térfogatának megfelelő térfogatú cerebrospinalis folyadék eltávolítása.
9. Az oldatot ki kell dobni, ha a fecskendőbe történt felszívása után 6 órán belül nem használják fel.
10. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.