PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Spinraza 12 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje sodnú soľ nusinersenu, čo zodpovedá 12 mg nusinersenu.
Jeden ml obsahuje 2,4 mg nusinersenu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok s pH približne 7,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Spinraza je indikovaná na liečbu 5q spinálnej svalovej atrofie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Spinrazou má začať len lekár so skúsenosťou s liečbou spinálnej svalovej atrofie (spinal muscular atrophy, SMA).

Rozhodnutie o liečbe musí byť založené na individuálnom odbornom zhodnotení očakávaných prínosov liečby pre konkrétneho pacienta vyváženom vzhľadom na potenciálne riziko liečby Spinrazou. U pacientov so závažnou hypotóniou a respiračným zlyhaním pri narodení, u ktorých sa Spinraza neskúmala, sa v dôsledku závažného nedostatku proteínu prežívania motorického neurónu (survival motor neuron, SMN) nemusí prejaviť klinicky významný prínos.

<u>Dávkovanie</u>

Odporúčaná dávka je 12 mg (5 ml) na jedno podanie.
Liečba Spinrazou sa musí začať čo najskôr po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami v dňoch 0, 14, 28 a 63. Udržiavacia dávka sa má potom podávať každé 4 mesiace.

Trvanie liečby
K dispozícii nie sú informácie o dlhodobej účinnosti tohto lieku. Potreba pokračovania liečby sa musí pravidelne prehodnotiť a posúdiť na individuálnej báze v závislosti od klinického stavu pacienta a jeho odpovede na liečbu.

Vynechané alebo oneskorené dávky
Ak sa podanie nasycovacej alebo udržiavacej dávky oneskorí alebo vynechá, Spinraza sa musí podať podľa schémy uvedenej v tabuľke 1 nižšie.

Tabuľka 1: Odporúčania v prípade oneskorenej alebo vynechanej dávky

Oneskorená alebo vynechaná dávka	**Načasovanie podania dávky**
Nasycovacia dávka	
• Podajte oneskorenú alebo vynechanú nasycovaciu dávku čo najskôr, pričom medzi dávkami má uplynúť aspoň 14 dní; po poslednej dávke pokračujte ďalšími dávkami v predpísaných intervaloch. Napríklad, ak je tretia nasycovacia dávka podaná o 30 dní neskôr, na 58. deň (namiesto pôvodnej schémy na 28. deň), potom sa má štvrtá nasycovacia dávka podať o 35 dní neskôr na 93. deň (namiesto pôvodnej schémy na 63. deň) a následne udržiavacia dávka o 4 mesiace.	
Udržiavacia dávka	**Načasovanie podania dávky**
> 4 až < 8 mesiacov po poslednej dávke	• Podajte oneskorenú udržiavaciu dávku čo najskôr; potom • ďalšiu udržiavaciu dávku podľa pôvodného naplánovaného dátumu, pokiaľ sú tieto dve dávky podané s odstupom aspoň 14 dní*;
≥ 8 až < 16 mesiacov po poslednej dávke	• Podajte vynechanú dávku čo najskôr a potom ďalšiu dávku o 14 dní neskôr*;
≥ 16 až < 40 mesiacov po poslednej dávke	• Podajte vynechanú dávku čo najskôr a potom ďalšiu dávku o 14 dní neskôr, následne tretiu dávku o 14 dní neskôr*;
≥ 40 mesiacov po poslednej dávke	• Podajte dávky v rámci celého nasycovacieho režimu v predpísaných intervaloch (0., 14., 28. a 63. deň)*;
*V nadväznosti na vyššie uvedené odporúčania sa má podať udržiavacia dávka 4 mesiace po poslednej dávke a opakovať každé 4 mesiace.	

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
Nusinersen sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neskúmal. Bezpečnosť a účinnosť u pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola stanovená a títo pacienti musia byť dôkladne sledovaní.

Porucha funkcie pečene
Nusinersen sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmal. Nusinersen sa nemetabolizuje v pečeni prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450, a preto pravdepodobne nebude potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.5 a 5.2).

Spôsob podávania

Spinraza je určená na intratekálne použitie formou lumbálnej punkcie.

Liečbu musí podávať zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s vykonávaním lumbálnej punkcie.

Spinraza sa podáva ako intratekálna bolusová injekcia počas 1 až 3 minút použitím ihly na spinálnu anestéziu. Injekcia sa nesmie podať do oblastí kože, na ktorých sú prejavy infekcie alebo zápalu. Odporúča sa, aby sa pred podaním Spinrazy odobral taký objem cerebrospinálneho moku (*cerebral spinal fluid*, CSF), ktorý je ekvivalentný objemu Spinrazy určenému na podanie injekcie.

Pri podaní Spinrazy môže byť potrebná sedácia, a to v závislosti od klinického stavu pacienta.
Pre vykonanie intratekálneho podania Spinrazy sa môže zvážiť použitie ultrasonografie (alebo inej zobrazovacej techniky), najmä u mladších pacientov a u pacientov so skoliózou; pozri pokyny na použitie v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Procedúra lumbálnej punkcie

V súvislosti s procedúrou lumbálnej punkcie existuje riziko nežiaducich reakcií (napr. arachnoiditída, bolesť hlavy, bolesť chrbta, vracanie; pozri časť 4.8). Možné obtiaže s touto cestou podania môžu byť u veľmi mladých pacientov a u pacientov so skoliózou. Použitie ultrasonografie alebo inej zobrazovacej techniky sa môže zvážiť pre uľahčenie intratekálneho podania Spinrazy podľa uváženia lekára. Pri podozrení na arachnoiditídu sa má vykonať vyšetrenie magnetickou rezonanciou na potvrdenie arachnoiditídy a rozsahu zápalu. Ak sa potvrdí arachnoiditída, miesto vpichu sa môže použiť až po vylúčení lokálneho zápalu.

Trombocytopénia a koagulačné abnormality

Po subkutánnom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotidov sa pozorovala trombocytopénia a koagulačné abnormality, vrátane akútnej závažnej trombocytopénie. Ak je to klinicky indikované, pred podaním Spinrazy sa odporúča laboratórne vyšetrenie hodnôt krvných doštičiek a koagulácie.

Renálna toxicita

Po subkutánnom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotidov sa pozorovala renálna toxicita. Ak je to klinicky indikované, odporúča sa vyšetrenie bielkovín v moči (prednostne z prvej rannej vzorky moču). V prípade pretrvávajúcej zvýšenej hladiny bielkovín v moči sa musí zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Hydrocefalus

Pri použití lieku po uvedení na trh u pacientov liečených nusinersenom boli hlásené prípady komunikujúceho hydrocefalu bez súvislosti s meningitídou alebo krvácaním. U niektorých pacientov bol implantovaný ventrikuloperitoneálny shunt. U pacientov so zníženým vedomím sa má zvážiť vyšetrenie na hydrocefalus. Prínosy a riziká liečby nusinersenom u pacientov s ventrikuloperitoneálnym shuntom nie sú v súčasnosti známe a pokračovanie v liečbe je potrebné starostlivo zvážiť.

Pomocné látky

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Draslík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) v 5 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. *In vitro* štúdie naznačili, že nusinersen nie je induktor ani inhibítor metabolizmu sprostredkovaného CYP450. *In vitro* štúdie naznačujú, že pravdepodobnosť interakcií s nusinersenom kvôli kompetícii o väzbu na plazmatické proteíny alebo kompetícii s prenášačmi, alebo ich inhibícii je nízka.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití nusinersenu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu nusinersenu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nusinersen/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu nusinersenom sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách toxicity na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o možných účinkoch na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nusinersen nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (adverse reactions, ADR) súvisiace s podávaním Spinrazy lumbálnou punkciou boli bolesť hlavy, vracanie a bolesť chrbta.
Bezpečnosť Spinrazy sa posudzovala v klinických skúšaniach založených na dvoch klinických štúdiách fázy 3 u dojčiat (CS3B) a detí (CS4) s SMA, spolu s jednou štúdiou fázy 2 u dojčiat a detí so SMA (CS7) a otvorenými štúdiami, ktoré zahŕňali dojčatá s presymptomaticky geneticky diagnostikovanou SMA (CS5) a dojčatá a deti so SMA. Do štúdie CS11 boli zaradené dojčatá a pacienti s neskorším nástupom ochorenia vrátane tých, ktorí dokončili štúdie CS3B, CS4 a CS12. Z 352 pacientov, ktorí boli liečení Spinrazou maximálne po dobu 10,8 roka, bolo 256 pacientov, ktorí sa liečili aspoň 5 rokov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Posúdenie bezpečnosti Spinrazy je založené na údajoch od pacientov z klinických skúšaní a dohľadu po uvedení lieku na trh. ADR súvisiace s podávaním Spinrazy sú zhrnuté v tabuľke 2.

Posúdenie nežiaducich účinkov je založené na nasledujúcich údajoch frekvencie:
Veľmi časté (≥ 1/10)
Neznáme (z dostupných údajov)

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie súvisiace s podávaním Spinrazy

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	Meningitída	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť**	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy* Aseptická meningitída Arachnoiditída	Veľmi časté Neznáme Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie*	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta*	Veľmi časté

*Nežiaduce reakcie považované za súvisiace s procedúrou lumbálnej punkcie. Tieto reakcie možno považovať za prejavy postpunkčného syndrómu. Tieto nežiaduce reakcie boli hlásené pri CS4 (neskorší nástup SMA) s incidenciou najmenej o 5 % vyššou u pacientov liečených Spinrazou (n = 84) v porovnaní s predstieranou liečbou.
**napr. angioedém, urtikária a vyrážka.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené udalosti komunikujúceho hydrocefalu (pozri časť 4.4).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pozorovali sa nežiaduce reakcie spojené s podaním Spinrazy lumbálnou punkciou. Väčšina týchto reakcií bola hlásená v priebehu 72 hodín po procedúre. Výskyt a závažnosť týchto udalostí boli konzistentné s udalosťami očakávanými v súvislosti s lumbálnou punkciou. Žiadne závažné komplikácie lumbálnej punkcie, ako sú závažné infekcie, sa v klinickom skúšaní Spinrazy nepozorovali.

Niektoré nežiaduce reakcie bežne asociované s lumbálnou punkciou (napr. bolesť hlavy a bolesť chrbta) sa nemohli hodnotiť v populácii dojčiat vystavenej Spinraze kvôli obmedzenej komunikácii odpovedajúcej tejto vekovej skupine.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady predávkovania spojené s nežiaducimi reakciami.

V prípade predávkovania sa musí poskytnúť podporná zdravotná starostlivosť vrátane konzultácie so zdravotníckym pracovníkom a dôsledného sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá na poruchy muskuloskeletálnej sústavy, ATC kód: M09AX07

Mechanizmus účinku

Nusinersen je antisense oligonukleotid (*antisense oligonucleotide,* ASO), ktorý zvyšuje podiel zaradenia exónu 7 v transkriptoch mediátorovej ribonukleovej kyseliny (*messenger ribonucleic acid*, mRNA) pre SMN2 (*survival motor neuron 2,* SMN2) väzbou na *intronic splice silencing site* (ISS-N1) nachádzajúce sa v intróne 7 SMN2 premediátorovej ribonukleovej kyseliny (*pre-messenger ribonucleic acid*, pre-mRNA) pre SMN2. ASO touto väzbou vytesňuje zostrihové faktory, ktoré za normálnych okolností potláčajú zostrih. Vytesnenie týchto faktorov vedie k retencii exónu 7 v SMN2 mRNA, a preto keď sa SMN2 mRNA vytvorí, môže sa prepísať do funkčného proteínu SMN v plnej dĺžke.

SMA je progresívne neuromuskulárne ochorenie v dôsledku mutácií na chromozóme 5q v géne SMN1. Druhý gén SMN2, ktorý sa nachádza blízko SMN1, je zodpovedný za produkciu malého množstva proteínu SMN. SMA je klinické spektrum ochorenia, pričom závažnosť ochorenia je spojená s menším počtom kópií génu SMN2 a mladším vekom pri nástupe symptómov.

Imunogenita

Imunogénna odpoveď na nusinersen sa hodnotila po základnom vyšetrení u 342 pacientov stanovením protilátok proti lieku (*anti-drug antibodies,* ADA) vo vzorkách plazmy. Celkovo sa u 36 pacientov liečených Spinrazou (11 %) vyskytli liečbou vyvolané ADA, pričom u 14 (4 %) bol ich výskyt prechodný a u 22 (6 %) pretrvával. Na základe hodnotenia výskytu nežiaducich udalostí vrátane precitlivenosti, anafylaktickej reakcie a angioedému neboli pozorované žiadne zjavné účinky ADA na účinnosť alebo bezpečnosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Symptomatickí pacienti

Nástup ochorenia u detí

Štúdia CS3B (ENDEAR) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, štúdia fázy 3 kontrolovaná s predstieranou liečbou, ktorá sa vykonala u 121 symptomatických detí vo veku ≤ 7 mesiacov s diagnostikovanou SMA (nástup symptómov vo veku menej ako 6 mesiacov). CS3B bola navrhnutá tak, aby sa posúdil účinok Spinrazy na motorické funkcie a prežívanie. Pacienti boli randomizovaní 2:1 buď na Spinrazu (podľa schváleného dávkovacieho režimu) alebo do kontrolnej skupiny s predstieranou liečbou, s dĺžkou liečby v rozsahu 6 až 442 dní.

Medián veku nástupu klinických prejavov a symptómov SMA bol 6,5 týždňa u pacientov liečených Spinrazou oproti 8 týždňom v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou, pričom 99 % pacientov malo 2 kópie génu SMN2, a preto bol u nich vývoj SMA typu I považovaný za najviac pravdepodobný. Medián veku, kedy bola pacientom podaná prvá dávka, bol 164,5 dňa u liečených pacientov a 205 dní v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou. Charakteristické znaky ochorenia na začiatku štúdie boli zväčša podobné u pacientov liečených Spinrazou a pacientov v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou s výnimkou toho, že pacienti liečení Spinrazou na začiatku štúdie mali v porovnaní s pacientami v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou vyššie percento paradoxného dýchania (89 % oproti 66 %), pneumónie alebo respiračných symptómov (35 % oproti 22 %), problémov s prehĺtaním alebo kŕmením (51 % oproti 29 %) a potreby podpory dýchania (26 % oproti 15 %).

Pri záverečnej analýze štatisticky signifikantne vyššie percento pacientov dosiahlo definíciu respondera pre motorický míľnik v skupine so Spinrazou (51 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou s predstieranou liečbou (0 %) (p< 0,0001). Ako primárny koncový ukazovateľ sa hodnotila doba do úmrtia alebo do trvalej ventilácie (≥ 16 hodín ventilácie/deň nepretržite po dobu > 21 dní bez prítomnosti akútnej reverzibilnej udalosti alebo tracheostómie). Štatisticky signifikantné účinky na prežívanie bez udalosti, celkové prežívanie, podiel pacientov dosahujúcich definíciu respondera pre motorický míľnik a percento pacientov so zlepšením najmenej o 4 body oproti východiskovej hodnote v detskom teste pre neuromuskulárne ochorenia Detskej nemocnice vo Philadelphii (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease,* CHOP INTEND) sa pozorovali u pacientov v skupine so Spinrazou v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou (tabuľka 3).

V súbore na stanovenie účinnosti 18 pacientov (25 %) v skupine so Spinrazou a 12 pacientov (32 %) v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou vyžadovalo trvalú ventiláciu. Z týchto pacientov splnilo 6 pacientov (33 %) v skupine so Spinrazou a 0 pacientov (0 %) v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou protokolom definované kritériá respondera pre motorický míľnik.

Tabuľka 3: Primárne a sekundárne koncové ukazovatele pri záverečnej analýze – štúdia CS3B

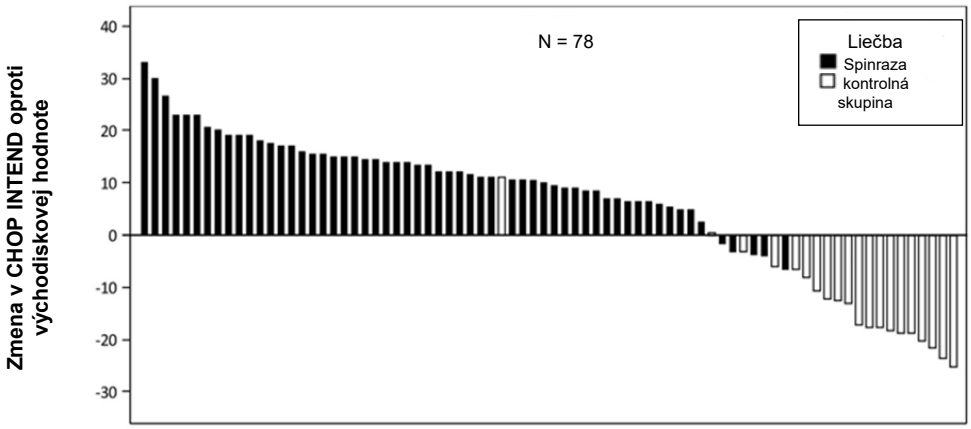
Parameter účinnosti	**Pacienti liečení Spinrazou**	**Pacienti s predstieranou liečbou v kontrolnej skupine**
Prežívanie		
Prežívanie bez udalosti[2]		
Počet pacientov, ktorí zomreli alebo potrebovali trvalú ventiláciu	31 (39 %)	28 (68 %)
Pomer rizika (95% IS) p-hodnota[6]	0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	
Celkové prežívanie[2]		
Počet pacientov, ktorí zomreli	13 (16 %)	16 (39 %)
Pomer rizika (95% IS) p-hodnota[6]	0,37 (0,18 – 0,77) p = 0,0041	
Motorické funkcie		
Motorické míľniky[3]		
Podiel dosiahnutých preddefinovaných kritérií respondera pre motorický míľnik (sekcia HINE 2)[4,5]	37 (51 %)[1] p<0,0001	0 (0 %)
Podiel v 183. deň	41 %	5 %
Podiel v 302. deň	45 %	0 %
Podiel v 394. deň	54 %	0 %
Podiel zlepšení v celkovom skóre motorických míľnikov	49 (67 %)	5 (14 %)
Podiel zhoršení v celkovom skóre motorických míľnikov	1 (1 %)	8 (22 %)
CHOP INTEND[3]		
Podiel dosiahnutých zlepšení o 4 body	52 (71 %) p<0,0001	1 (3 %)
Podiel dosiahnutých zhoršení o 4 body	2 (3 %)	17 (46 %)
Podiel s akýmkoľvek zlepšením	53 (73 %)	1 (3 %)
Podiel s akýmkoľvek zhoršením	5 (7 %)	18 (49 %)

[1]CS3B bola ukončená po pozitívnej štatistickej analýze primárneho koncového ukazovateľa v predbežnej analýze (štatisticky signifikantne väčšie percento pacientov, ktorí dosiahli definíciu respondera pre motorický míľnik v skupine so Spinrazou (41 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou s predstieranou liečbou (0 %), p<0,0001).

[2]Pri záverečnej analýze sa hodnotili prežívanie bez udalosti a celkové prežívanie pomocou populácie s úmyslom liečiť (*Intent to Treat*, ITT), (ITT Spinraza n=80; kontrolná skupina s predstieranou liečbou n=41).
[3]Pri záverečnej analýze sa uskutočnili analýzy CHOP INTEND a motorického míľnika s použitím súboru na stanovenie účinnosti (Spinraza n=73; kontrolná skupina s predstieranou liečbou n=37).
[4]Hodnotené na poslednej návšteve v rámci štúdie v 183. deň , 302. deň a 394. deň.
[5]Podľa Hammersmithovho neurologického vyšetrenia detí (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE) časť 2: zvýšenie o ≥2 body [alebo najvyššie skóre] v schopnosti kopnúť, ALEBO zvýšenie o ≥1 bod v motorických míľnikoch držania hlavy, prevaľovania sa, sedenia, lezenia, stoja alebo chôdze, A zlepšenie vo viacerých kategóriách motorických míľnikov ako zhoršenia, definované ako responder pre túto primárnu analýzu.
[6]Založené na long-rank teste rozdelenom podľa doby trvania ochorenia

Rozsah zlepšenia v CHOP INTEND je zobrazený na obrázku 1 (zmena oproti východiskovému skóre u každého pacienta).

Obrázok 1: Zmena v CHOP INTEND od východiskovej hodnoty po poslednú návštevu v rámci štúdie v 183. deň, 302. deň a 394. deň – štúdia Endear /CS3B (súbor pre stanovenie účinnosti, ES) (*Efficacy Set*, ES)



Poznámka 1: Najkratší stĺpec na čiare v 0 určuje hodnotu 0.
Poznámka 2: V súbore pre stanovenie účinnosti zomrelo 29 zo 110 pacientov (13 (18 %) v skupine so Spinrazou a 16 (43 %) v kontrolnej skupine) a 3 ukončili štúdiu z iného dôvodu ako úmrtie (2 (3 %) v skupine so Spinrazou a 1 (3 %) v kontrolnej skupine), a preto neboli zaradení do tejto analýzy ES.

Na umožnenie dlhodobého sledovania týchto pacientov bolo na konci štúdie CS3B zaradených do štúdie CS11 (SHINE) 89 pacientov (Spinraza: n = 65; kontrolná skupina s predstieranou liečbou: n = 24). Štúdia CS11 je otvorená rozšírená štúdia u pacientov so SMA, ktorí sa predtým zúčastnili iných klinických štúdií lieku Spinraza. U pacientov randomizovaných na liečbu Spinrazou v štúdii CS3B, vrátane pokračovania liečby Spinrazou v štúdii CS11, pacienti dostávali liek počas 6 až 3 043 dní (medián 2 443 dní). Pacientom randomizovaným na predstieranú liečbu v štúdii CS3B, a ktorí začali liečbu Spinrazou v štúdii CS11, sa liek podával 65 až 2 520 dní (medián 2 090 dní).

Zlepšenie motorických funkcií sa pozorovalo u pacientov zo štúdie CS3B, ktorí pokračovali v liečbe Spinrazou, ako aj u pacientov, ktorí začali užívať Spinrazu v štúdii CS11 (obrázok 3), pričom najväčší prínos sa pozoroval u pacientov, ktorí začali s liečbou už predtým. Väčšina pacientov bola naživе pri svojej poslednej návšteve po začiatku liečby Spinrazou v štúdii CS3B alebo CS11.

U pacientov, ktorí začali liečbu Spinrazou v štúdii CS3B, bol medián veku 5,5 mesiaca (v rozmedzí 1,7 až 14,9 mesiaca). Od začiatku liečby Spinrazou a vrátane predĺženia liečby v štúdii CS11 bol medián doby do úmrtia alebo trvalej ventilácie 1,4 roka. Na konci štúdie CS11 bolo naživе 60 z 81 pacientov (74 %) a 41 z 81 pacientov (51 %) bolo naživе a nespĺňalo definíciu trvalej ventilácie v štúdii CS11. Priemerná hodnota celkového skóre motorického míľnika HINE-2 sa zvýšila o 5,3 (SD 4,6; n = 52) a skóre CHOP INTEND sa zvýšilo o 18,4 bodov (SD 14,7; n = 38) od začiatku liečby Spinrazou do dňa nasledujúcej návštevy na 394. a 2 198. deň, v uvedenom poradí.

U pacientov randomizovaných na predstieranú liečbu v štúdii CS3B, ktorí začali liečbu Spinrazou v štúdii CS11, bol medián veku 17,8 mesiaca (v rozmedzí 10,1 až 23,0 mesiacov). Pred začiatkom liečby Spinrazou splnilo 12 z 24 pacientov (50 %) definíciu trvalej ventilácie. Medián doby do úmrtia

alebo trvalej ventilácie bol 2,76 roka po začiatku liečby Spinrazou v štúdii CS11. Na konci štúdie CS11 bolo nažive 19 z 24 pacientov (79 %) a 6 z 12 pacientov (50 %) bolo nažive bez trvalej ventilácie. Zlepšenie priemernej hodnoty celkového skóre motorického míľnika 1,4 (SD 1,8; n = 12) a skóre CHOP INTEND 11,5 (SD 12,2, n = 10) sa pozorovalo od východiskového stavu štúdie CS11 do nasledujúceho dňa návštevy na 394. a 2 198. deň, v uvedenom poradí.

Tieto výsledky sú podporené otvorenou štúdiou fázy 2 u symptomatických pacientov s diagnostikovanou SMA (CS3A). Medián veku nástupu klinických prejavov a symptómov bol 56 dní a u pacientov boli prítomné buď 2 kópie génu SMN2 (n=17) alebo 3 kópie génu SMN2 (n=2) (u 1 pacienta bol počet kopií génu SMN2 neznámy). U pacientov v tejto štúdii sa považoval za najviac pravdepodobný vývoj SMA typu I. Medián veku v čase prvej dávky bol 162 dní.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí sa zlepšili v jednej alebo viacerých kategóriách motorických míľnikov (podľa HINE časť 2: zvýšenie o ≥2 body [alebo najvyššie skóre] v schopnosti kopnúť alebo vedomom uchopení alebo zvýšenie o ≥1 bod v motorických míľnikoch držania hlavy, prevaľovania sa, sedenia, lezenia, stoja alebo chôdze). Dvanásť z 20 pacientov (60 %) v štúdii dosiahlo postupom času primárny koncový ukazovateľ so zlepšením v priemernom dosiahnutí motorického míľnika. Od východiskového stavu do 1072. dňa sa v priebehu času pozorovalo zlepšenie v priemernom skóre CHOP INTEND (priemerná zmena 21,30). Celkovo 11 z 20 pacientov (55 %) dosiahlo koncový ukazovateľ zvýšenia v celkovom skóre CHOP INTEND o ≥4 body v čase ich poslednej návštevy v rámci štúdie. Z 20 osôb zaradených do štúdie bolo pri poslednej návšteve 11 (55 %) nažive a bez trvalej ventilácie. Štyria pacienti splnili kritériá trvalej ventilácie a päť pacientov počas štúdie zomrelo.

Neskorší nástup ochorenia
Štúdia CS4 (CHERISH) bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy 3 kontrolovaná s predstieranou liečbou, ktorá sa uskutočnila u 126 symptomatických pacientov s neskorším nástupom SMA (nástup symptómov po 6 mesiacoch veku). Pacienti boli randomizovaní 2:1 buď na Spinrazu (ktorým boli podané 3 nasycovacie dávky a udržiavacie dávky každých 6 mesiacov) alebo do kontrolnej skupiny s predstieranou liečbou a dĺžka liečby bola v rozmedzí 324 až 482 dní. Medián veku pri skríningu bol 3 roky a medián veku nástupu klinických prejavov a symptómov SMA bol 11 mesiacov. Väčšina pacientov (88 %) mala 3 kópie génu SMN2 (8 % malo 2 kópie, 2 % mali 4 kópie a 2 % malo počet kopií neznámy). Východiskové skóre rozšírenej Hammersmithovej funkčnej motorickej škály (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded,* HFMSE) bolov priemere 21,6; revidovaný modulový test hornej končatiny (*Revised upper limb module,* RULM) bol v priemere 19,1; všetci pacienti dokázali samostatne sedieť a ani jeden pacient nedokázal samostatne chodiť.
U pacientov v tejto štúdii bol považovaný za najpravdepodobnejší vývoj SMA typu II alebo III. Charakteristické znaky ochorenia vo východiskovom stave boli celkovo podobné s výnimkou nevyváženosti v podiele pacientov, ktorí kedykoľvek dosiahli schopnosť stáť bez podpory (13 % pacientov v skupine so Spinrazou a 29 % v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou) alebo chôdze s podporou (24 % pacientov v skupine so Spinrazou a 33 % v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou).

V záverečnej analýze sa v skupine liečenej Spiranzou pozorovalo oproti kontrolnej skupine s predstieranou liečbou štatisticky signifikantné zlepšenie v HFMSE skóre z východiskovej hodnoty do 15. mesiaca (tabuľka 4, obrázok 2). Analýza sa uskutočnila v ITT-populácii (Spinraza: n = 84; kontrolná skupina s predstieranou liečbou: n = 42) a údaje podľa HFMSE získané v priebehu štúdie od pacientov, ktorí neabsolvovali návštevu v 15. mesiaci, sa hodnotili použitím metódy viacnásobnej imputácie. Analýza podskupiny pacientov v ITT-populácii, u ktorých sa sledovali hodnoty v 15. mesiaci, preukázala konzistentné, štatisticky signifikantné výsledky. U pacientov, u ktorých sa sledovali hodnoty v 15. mesiaci, sa v porovnaní s kontrolnou skupinou s predstieranou liečbou zaznamenalo zlepšenie celkového HFMSE skóre u vyššieho podielu pacientov liečených Spinrazou (73 % oproti 41 %) a zhoršenie u nižšieho podielu pacientov liečených Spinrazou (23 % oproti 44 %). Sekundárne koncové ukazovatele vrátane funkčných meraní a motorických WHO miľníkov boli formálne štatisticky testované a sú popísané v tabuľke 4.

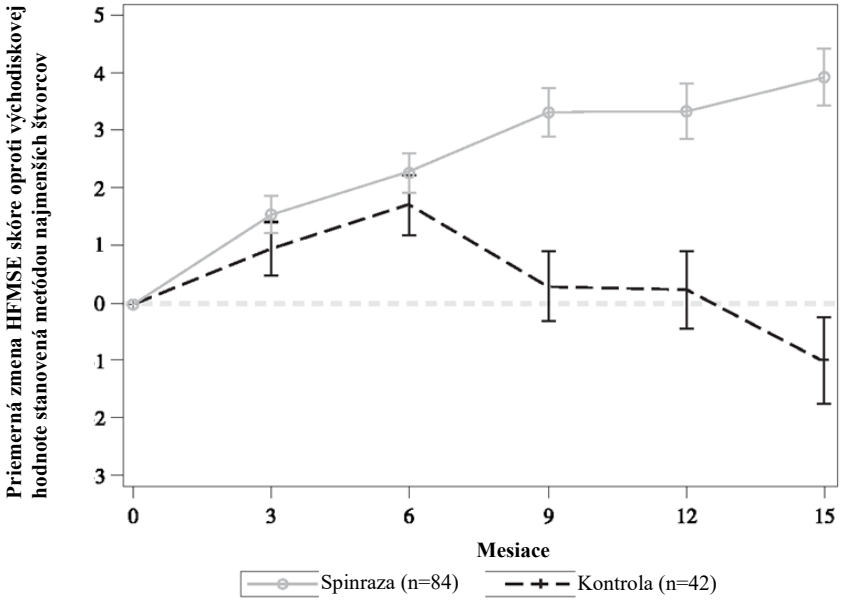
Skoršie začatie liečby po nástupe symptómov viedlo k skoršiemu a výraznejšiemu zlepšeniu motorických funkcií ako v prípade oneskoreného začatia liečby; avšak obe skupiny zaznamenali prínos liečby v porovnaní s kontrolnou skupinou s predstieranou liečbou.

Tabuľka 4: Primárne a sekundárne koncové ukazovatele v záverečnej analýze – štúdia CS4[1]

	Pacienti liečení Spinrazou	**Pacienti s predstieranou liečbou v kontrolnej skupine**
HFMSE skóre Zmena v celkovom skóre HFMSE v 15. mesiaci[1,2,3] oproti východiskovej hodnote	3,9 (95 % IS: 3,0; 4,9) p = 0,0000001	-1,0 (95 % IS: -2,5; 0,5)
Podiel pacientov, ktorí do 15. mesiaca dosiahli zlepšenie aspoň o 3 body oproti východiskovej hodnote[2]	56,8 % (95 % IS: 45,6; 68,1) p = 0,0006[5]	26,3 % (95 % IS: 12,4; 40,2)
[5]**RULM** Priemerná zmena celkového skóre RULM[2,3] v 15. mesiaci oproti východiskovej hodnote	4,2 (95 % IS: 3,4; 5,0) p = 0,0000001[6]	0,5 (95 % IS: -0,6; 1,6)
Motorické WHO míľniky Podiel pacientov, ktorí v 15. mesiaci dosiahli nové motorické míľniky[4]	19,7 % (95 % IS: 10,9; 31,3) p = 0,0811	5,9 % (95 % IS: 0,7; 19,7)

[1]CS4 bola ukončená po pozitívnej štatistickej analýze primárneho koncového ukazovateľa v predbežnej analýze (štatisticky signifikantné zlepšenie HFMSE skóre oproti východiskovej hodnote sa pozorovalo u pacientov liečených Spinrazou v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou (Spinraza oproti kontrolnej skupine s predstieranou liečbou: 4,0 oproti -1,9; p = 0,0000002)).
[2]Hodnotené použitím ITT-populácie (Spinraza n = 84, kontrolná skupina s predstieranou liečbou n = 42); údaje získané v priebehu štúdie od pacientov, ktorí neabsolvovali návštevu v 15. mesiaci, sa hodnotili použitím metódy viacnásobnej imputácie.
[3]Metóda najmenších štvorcov.
[4]Hodnotené metódou stanovenia účinnosti v 15. mesiaci (Spinraza n = 66, kontrolná skupina s predstieranou liečbou n = 34); v prípade chýbajúcich údajov sú analýzy založené na imputovaných údajoch).
[5]Založené na logistickej regresii s účinkom liečby a úpravou podľa veku každého pacienta pri skríningu a podľa východiskovej hodnoty HFMSE skóre.
[6]Nominálna p-hodnota.

Obrázok 2: Priemerná zmena HFMSE skóre v čase oproti východiskovej hodnote v záverečnej analýze (ITT) – Štúdia CS4 [1,2]



[1] Údaje získané od pacientov, ktorí neabsolvovali návštevu v 15. mesiaci, sa hodnotili použitím metódy viacnásobnej imputácie.
[2] Chybové úsečky označujú +/- štandardnú chybu

Po ukončení štúdie CS4 (CHERISH) bolo 125 pacientov (83 so Spinrazou a 42 s predstieranou liečbou) zaradených do štúdie CS11 (SHINE), kde všetci pacienti dostávali Spinrazu. Väčšina pacientov liečených Spinrazou zaznamenala stabilizáciu alebo zlepšenie motorických funkcií, pričom najväčší prínos sa pozoroval u pacientov, ktorí začali s liečbou už predtým.

U pacientov, ktorí začali liečbu Spinrazou v štúdii CS4, bol medián veku 4,1 roka (v rozmedzí 2,1 až 9,2 roka). Od začiatku liečby Spinrazou a vrátane predĺženia liečby v štúdii CS11 bol medián podávania lieku pacientom 7,2 roka (v rozmedzí 1,3 až 8,4 roka). Priemerné skóre HFMSE sa zvýšilo o 1,3 (SD 9,4 n = 54) a priemerné skóre RULM sa zvýšilo o 6,4 (SD 6,5 n = 54) na 2 070. deň následnej návštevy.

Pacienti randomizovaní na predstieranú liečbu v štúdii CS4 začali liečbu Spinrazou v štúdii CS11 s mediánom veku 4,9 roka (v rozmedzí 3,3 až 9,0 roka). Medián podávania lieku pacientom od začiatku liečby Spinrazou v štúdii CS11 bol 5,8 roka (v rozmedzí 2,7 až 6,7 roka). Priemerné skóre HFMSE sa znížilo o 1,3 (SD 9,3 n = 22) a priemerné skóre RULM sa zvýšilo o 4,2 boda (SD 4,4 n = 23) na 2 070. deň následnej návštevy.

Naopak, prirodzený priebeh ochorenia u neliečených pacientov podobného veku a podobných klinických charakteristík sa vyznačuje postupnou stratou motorických funkcií v priebehu času s odhadovaným priemerným poklesom HFMSE o 6,6 bodu za podobné obdobie 5 rokov.

Tieto výsledky sú podporené 2 otvorenými štúdiami (štúdia CS2 a štúdia CS12). Do analýzy bolo zahrnutých 28 pacientov, ktorí dostali prvú dávku v š túdii CS2 a potom pokračovali v predĺženej fáze štúdie CS12. Do týchto štúdií boli zaradení pacienti vo veku 2 až 15 rokov v čase prvej dávky. 3 z 28 pacientov mali najmenej 18 rokov v čase poslednej návštevy v rámci štúdie. 1 z 28 pacientov mal 2 kópie génu SMN2, 21 pacientov malo 3 kópie a 6 pacientov malo 4 kópie.

Hodnotenie pacientov prebiehalo počas liečebného obdobia 3 rokov. Trvalé zlepšenie sa pozorovalo u pacientov so SMA typu II, ktorí zaznamenali priemerné zlepšenie HFMSE skóre oproti východiskovej hodnote o 5,1 (smerodajná odchýlka [*standard deviation*, SD] 4,05; n = 11) na 253. deň a o 9,1 (SD 6,61; n = 9) na 1 050. deň. Priemerné celkové skóre bolo 26,4 (SD 11,91) na 253. deň a 31,3 (SD 13,02) na 1 050. deň; ustálený stav sa nepozoroval. U pacientov so SMA typu III sa

preukázalo priemerné zlepšenie HFMSE skóre oproti východiskovej hodnote o 1,3 (SD 1,87; n = 16) na 253. deň a o 1,2 (SD 4,64; n = 11) na 1 050. deň. Priemerné celkové skóre bolo 49,8 (SD 12,46) na 253. deň a 52,6 (SD 12,78) na 1 050. deň.

U pacientov so SMA typu II sa uskutočnil modulový test hornej končatiny s priemerným zlepšením o 1,9 (SD 2,68; n = 11) na 253. deň a o 3,5 (SD 3,32; n = 9) na 1 050. deň. Priemerné celkové skóre bolo 13,8 (SD 3,09) na 253. deň a 15,7 (SD 1,92) na 1 050. deň.

6-minútový test chôdze (*six-minute walk test*, 6MWT) sa uskutočnil len u ambulantných pacientov. U týchto pacientov sa pozorovalo priemerné zlepšenie o 28,6 metrov (SD 47,22; n = 12) na 253. deň a o 86,5 metrov (SD 40,58; n = 8) na 1 050. deň. Priemerná dĺžka úseku 6MWT bola 278,5 metrov (SD 206,46) na 253. deň a 333,6 metrov (SD 176,47) na 1 050. deň. Samostatnú chôdzu dosiahli dvaja ambulantní pacienti, ktorí neboli predtým samostatní (typ III), a jeden neambulantný pacient (typ II).

Ďalšia klinická štúdia, CS7 (EMBRACE), bola otvorená pre pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na účasť v štúdii CS3B alebo v štúdii CS4 kvôli veku skríningu alebo počtu kópií SMN2. CS7 je randomizovaná dvojito zaslepená štúdia s postupmi predstieranej liečby vo fáze 2 u symptomatických pacientov s diagnózou SMA s nástupom ochorenia v dojčenskom veku (≤6 mesiacov) alebo SMA s nástupom ochorenia v neskoršom veku (>6 mesiacov) a 2 alebo 3 kópiami SMN2 (1. časť), po ktorej nasleduje dlhodobá otvorená rozšírená fáza štúdie (2. časť). V 1. časti štúdie boli pacienti sledovaní v priemere 302 dní.

Všetci pacienti, ktorí dostávali Spinrazu, boli do predčasného ukončenia 1. časti nažive, avšak jeden pacient v kontrolnej skupine zomrel v 289. dni štúdie. Okrem toho žiadni pacienti v skupine so Spinrazou alebo kontrolnej skupine predstieranou liečbou nepotrebovali trvalú ventiláciu. Z 13 pacientov so SMA s nástupom ochorenia v dojčenskom veku 7 z 9 pacientov (78 %; 95 % IS: 45, 94) v skupine so Spinrazou a 0 zo 4 pacientov (0 %; 95 % IS: 0, 60) v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou splnilo kritériá reakcie na motorické míľniky (podľa HINE – časť 2: zvýšenie o ≥2 body [alebo najvyššie skóre] v schopnosti kopnúť, ALEBO zvýšenie o ≥1bod v motorických míľnikoch držania hlavy, prevaľovania sa, sedenia, lezenia, stoja alebo chôdze a zlepšenie vo viacerých kategóriách motorických míľnikov ako zhoršenia). Z 8 pacientov s neskorším nástupom SMA, 4 z 5 pacientov (80 %; 95 % IS: 38, 96) v skupine so Spinrazou a 2 z 3 pacientov (67 %; 95 % IS: 21, 94) v kontrolnej skupine s predstieranou liečbou splnilo definíciu respondera pre motorický míľnik.

Dospelí

Skutočné klinické nálezy podporujú účinnosť nusinersenu na stabilizáciu alebo zlepšenie motorickej funkcie v niektorých populáciách dospelých pacientov so SMA II. a III. typu.
Do 14. mesiaca liečby nusinersenom bol počet pacientov s klinicky významným zlepšením oproti východiskovému skóre HFMSE (≥ 3 body) 53 zo 129 pacientov, počet pacientov s klinicky významným zlepšením oproti východiskovej hodnote RULM (≥ 2 body) bol 28 zo 70 pacientov a v skupine pacientov, ktorí môžu chodiť bolo 25 zo 49 pacientov v prípade testu chôdze 6MWT (≥ 30 metrov).

Údaje o bezpečnosti v dospelej populácii sú konzistentné so známym bezpečnostným profilom nusinersenu a s komorbiditami spojenými so základným ochorením SMA.

Presymptomatické deti

Štúdia CS5 (NURTURE) je otvorená štúdia u presymptomatických detí s geneticky diagnostikovanou SMA, ktoré boli zaradené do štúdie vo veku 6 týždňov alebo mladšie. U pacientov v tejto štúdii bol považovaný za najpravdepodobnejší vývoj SMA typu I alebo II. Medián veku v čase prvej dávky bol 22 dní.

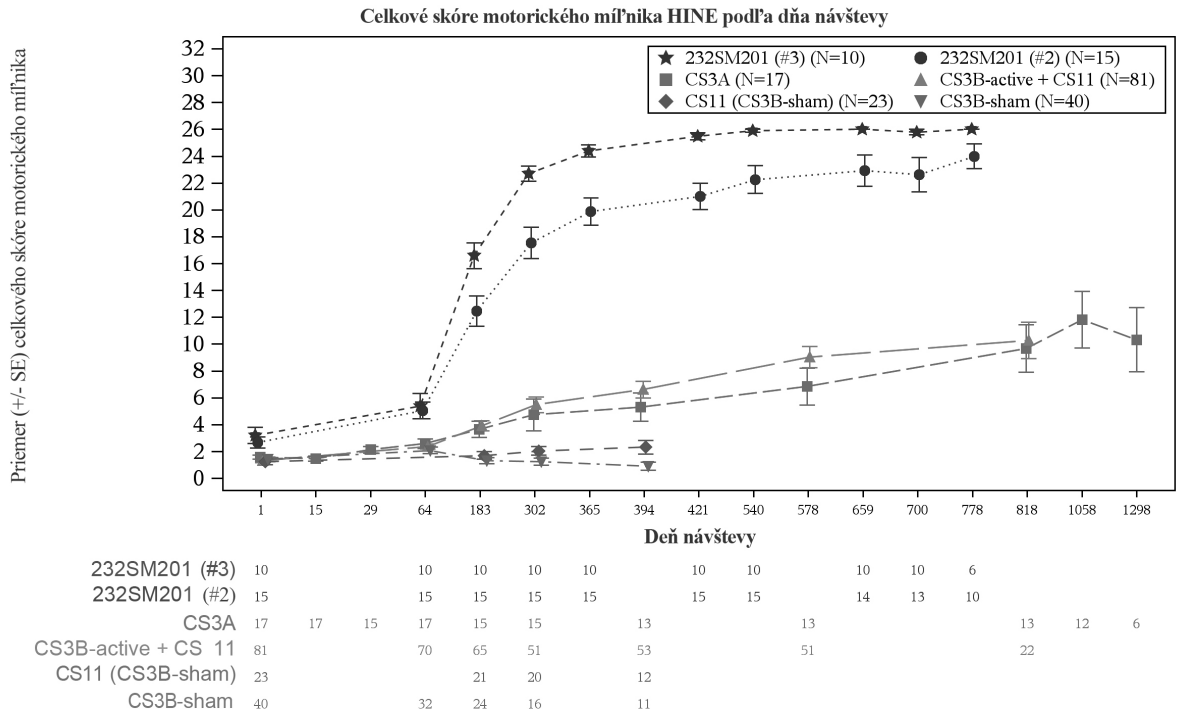
Predbežná analýza bola vykonaná v čase, keď medián doby účasti pacientov v štúdii bol 48,3 mesiaca (36,6 až 57,1 mesiaca) a medián veku v čase poslednej návštevy bol 46,0 mesiacov (34,0 až 57,1 mesiacov). V predbežnej analýze bolo všetkých 25 pacientov (2 kópie génu SMN2,

n = 15; 3 kópie génu SMN2, n = 10) nažive bez potreby trvalej ventilácie. Primárny koncový ukazovateľ, dobu do úmrtia alebo respiračnej intervencie (definovanej ako invazívna alebo neinvazívna ventilácia počas ≥6 hodín/deň nepretržite počas ≥7 nasledujúcich dní alebo tracheostómia) nebolo možné odhadnúť následkom veľmi malého počtu udalostí. Štyria pacienti (2 kópie SMN2) vyžadovali respiračnú intervenciu >6 hodín denne nepretržite počas ≥7 dní, pričom všetci iniciovali ventilačnú podporu počas akútnej reverzibilnej udalosti.

Pacienti dosiahli míľniky, ktoré sa neočakávali pri SMA typu I alebo II a konzistentnejšie s normálnym vývinom. V predbežnej analýze dosiahlo všetkých 25 (100 %) pacientov motorický WHO míľnik samostatného sedenia bez podpory, 23 (92 %) pacientov chodilo s podporou a 22 (88 %) dosiahlo samostatnú chôdzu. Dvadsaťjeden pacientov (84%) dosiahlo maximálne dosiahnuteľné skóre CHOP INTEND 64. Všetci pacienti mali pri poslednej návšteve (788. deň) schopnosť sať a prehĺtať, pričom 22 (88 %) dojčiat dosiahlo maximálne skóre podľa HINE časť 1.

Pacienti s rozvíjajúcou sa klinicky manifestovanou SMA sa hodnotili pri návšteve na 700. deň. Kritériá definované protokolom pre klinicky manifestovanú SMA zahŕňali hmotnosť upravenú vzhľadom na vek pod piaty percentil WHO, pokles o 2 alebo viac percentilov hlavnej krivky nárastu hmotnosti, zavedenie perkutánnej gastrickej sondy a/alebo neschopnosť dosiahnuť očakávané vekovo-primerané WHO míľniky (sedenie bez podpory, státie s pomocou, lezenie po kolenách a rukách, chôdza s pomocou, samostatné státie a samostatná chôdza). V 700. dni 7 z 15 pacientov (47 %) s 2 kópiami génu SMN2 a 0 z 5 pacientov (0 %) s 3 kópiami SMN2 splnili kritériá definované protokolom pre klinicky manifestovanú SMA, avšak títo pacienti priberali na hmotnosti a dosahovali WHO míľniky nekonzistentné s SMA typu I. Porovnanie dosiahnutia motorického míľnika u pacientov so symptomatickým skorým nástupom SMA a presymptomatickou SMA je znázornené na obrázku 3.

<u>Obrázok 3: Zmena v motorických míľnikoch HINE oproti dňom štúdie pre štúdie CS3B (liečba a predstieraná liečba), CS3A, CS5 a CS11</u>



Vysvetlivky: sham = predstieraná liečba; active = aktívna liečba
Populácia, ktorú popisuje obrázok: pacienti v štúdii 232SM201 v skupine ITT s počtom kópií génu SMN2 uvedeným v zátvorkách, CS3A: pacienti s 2 kópiami SMN2, CS3B: pacienti s 2 kópiami SMN2 v skupine ITT.
V štúdiách CS3A a CS3B boli údaje rozdelené do intervalov na základe času, ktorý uplynul od namerania východiskovej hodnoty.
V prípade štúdií 232SM201 a CS3A nie sú zobrazené návštevy s n < 5. V prípade zvyšných skupín nie sú zobrazené návštevy s n < 10.
ZDROJ: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-HMOTOR-BYVIS-GRA-CLN.SAS

DÁTUM: 18. MAREC 2024

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pediatrických pacientov s diagnózou SMA bola stanovená farmakokinetika (*pharmacokinetics,* PK) jednotlivej a viacnásobnej dávky nusinersenu podaného intratekálnou injekciou.

Absorpcia

Intratekálna injekcia nusinersenu do CSF umožňuje, aby sa nusinersen úplne distribuoval z CSF do cieľových tkanív centrálneho nervového systému (CNS). Priemerný nárast minimálnych hladín v CSF od začiatku udržiavacej fázy až po posledný časový bod pozorovania u všetkých pacientov bol približne 3,2-násobný u populácie s neskorším nástupom ochorenia a 2,3-násobný u populácie s nástupom ochorenia v dojčenskom veku. Celkovo kumulatívne farmakokinetické údaje o CSF zozbierané do konca štúdie CS11 naznačili, že u pacientov s nástupom SMA v dojčenskom veku a u pacientov s neskorším nástupom SMA vedie štandardný režim dávkovania (12 mg každé 4 mesiace) k ustáleniu koncentrácie v CSF po 7 až 8 rokoch liečby. Po intratekálnom podaní boli minimálne plazmatické koncentrácie nusinersenu relatívne nízke v porovnaní s minimálnymi koncentráciami v CSF. Medián plazmatických hodnôt T_{max} bol v rozmedzí 1,7 až 6,0 hodín. Priemerné plazmatické hodnoty C_{max} a AUC sa zvyšovali približne proporcionálne k dávke naprieč hodnoteným rozmedzím dávky. Po viacnásobných dávkach nedochádzalo k žiadnemu zvýšeniu plazmatických parametrov expozície (C_{max} a AUC).

Distribúcia

Údaje z pitiev pacientov (n = 3) ukazujú, že intratekálne podaný nusinersen sa do značnej miery distribuuje v CNS a dosahuje terapeutické hladiny v cieľových tkanivách miechy. Prítomnosť nusinersenu sa preukázala aj v neurónoch a iných typoch buniek miechy a mozgu a taktiež v periférnych tkanivách, ako sú kostrové svaly, pečeň a obličky.

Biotransformácia

Nusinersen sa metabolizuje pomaly a to najmä hydrolýzou, ktorá je spostredkovaná exonukleázou (3'- a 5'). Nie je substrát, alebo inhibítor, alebo induktor enzýmov CYP450.

Eliminácia

Priemerný terminálny polčas eliminácie z CSF sa odhaduje na 135 až 177 dní. Ako primárna cesta eliminácie nusinersenu a jeho metabolitov sa predpokladá vylučovanie močom.

Interakcie

In vitro štúdie ukázali, že nusinersen nie je induktor alebo inhibítor oxidatívneho metabolizmu sprostredkovaného CYP450, a preto by nemal interferovať s inými liekmi o tieto metabolické dráhy. Nusinersen nie je substrát alebo inhibítor ľudských prenášačov BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 alebo BSEP.

Charakteristiky u osobitných populácií pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene
Farmakokinetika nusinersenu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa neskúmala. Vplyv pečeňovej alebo obličkovej insuficiencie ako premenných sa nemohol dôkladne hodnotiť v populačnom PK modeli vzhľadom na vzácnosť pacientov s nálezom klinicky relevantnej pečeňovej alebo obličkovej insuficiencie. Populačné PK analýzy neodhalili žiadnu zjavnú koreláciu medzi

klinickými biochemickými pečeňovými a obličkovými markermi a variabilitou medzi jednotlivými pacientmi.

Rasa
Väčšina sledovaných pacientov boli belosi. Populačná PK analýza naznačuje, že je nepravdepodobné ovplyvenie PK nusinersenu rasou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita/karcinogenita

U nusinersenu sa nepreukázali žiadne známky genotoxicity. V dvojročnej štúdii na myšiach nebol nusinersen karcinogénny pri 104-násobne vyšších hladinách plazmatickej expozície ako u pacientov, ktorým bola podávaná udržiavacia dávka 12 mg nusinersenu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity sa vykonali použitím subkutánneho podania nusinersenu myšiam a králikom. Nepozoroval sa žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc, embryofetálny vývin alebo prenatálny/postnatálny vývin.

Toxikológia

V štúdiách toxicity po opakovanom (14 týždňov a 53 týždňov) intratekálnom podávaní mladým makakom jávskym bol nusinersen dobre tolerovaný. Výnimkou bol akútny, prechodný deficit spinálnych reflexov v dolnej časti miechy, ktorý sa vyskytol pri najvyšších hladinách dávok v každej štúdii (3 alebo 4 mg na dávku; čo je ekvivalentné 30 alebo 40 mg na intratekálnu dávku u pacientov). Tieto účinky sa pozorovali počas niekoľkých hodín po podaní dávky a vo všeobecnosti vymizli do 48 hodín.

V 53-týždňovej štúdii s intratekálnym podávaním makakom jávskym sa nepozorovali žiadne toxické účinky pri hladinách až 14-násobne prevyšujúcich odporúčanú ročnú klinickú udržiavaciu dávku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
hydrogénfosforečnan sodný
chlorid sodný
chlorid draselný
dihydrát chloridu vápenatého
hexahydrát chloridu horečnatého
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.
Ak nie je k dispozícii chladnička, Spinraza sa môže uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom pri teplote do 30 °C alebo nižšej po dobu maximálne 14 dní.

Pred podaním sa v prípade potreby môžu neotvorené injekčné liekovky Spinrazy vybrať z chladničky alebo do nej vrátiť. Ak sa vyberú z pôvodnej škatule, celkový čas uchovávania po vybratí z chladničky nesmie prekročiť 30 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml v sklenenej injekčnej liekovke typu I s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom a plastovým viečkom.
Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka v škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

<u>Pokyny na prípravu lieku pred podaním</u>

1. Injekčná liekovka Spinrazy sa musí pred podaním skontrolovať na prítomnosť častíc. Ak sa spozorujú častice a/alebo tekutina v injekčnej liekovke nie je číra a bezfarebná, injekčná liekovka sa nesmie použiť.
2. Pri príprave roztoku Spinrazy na intratekálne podanie sa musí použiť aseptická technika.
3. Injekčná liekovka sa musí pred podaním vybrať z chladničky a nechať ohriať na izbovú teplotu (25 °C) bez použitia vonkajších zdrojov tepla.
4. Ak sa injekčná liekovka neotvorí a roztok sa nepoužije, musí sa vrátiť späť do chladničky (pozri časť 6.4).
5. Tesne pred podaním odstráňte plastové viečko a vsuňte ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred uzáveru, aby sa natiahol príslušný objem. Spinraza sa nesmie riediť. Nie je potrebné používať externé filtre.
6. Roztok, ktorý bol natiahnutý do injekčnej striekačky a nepoužije sa v priebehu 6 hodín, sa musí zlikvidovať.
7. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1188/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. máj 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. január 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	**Termín vykonania**
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Na účely posúdenia dlhodobej účinnosti a bezpečnosti nusinersenu u presymptomatických pacientov so spinálnou svalovou atrofiou má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky otvorenej štúdie fázy 2 (NURTURE (SM201))	Predloženie výsledkov štúdie: apríl 2026.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Spinraza 12 mg injekčný roztok
nusinersen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje sodnú soľ nusinersenu, čo zodpovedá 12 mg nusinersenu (2,4 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogénfosforečnan sodný, chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrát chloridu vápenatého, hexahydrát chloridu horečnatého, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intratekálne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1188/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Spinraza 12 mg injekčný roztok
nusinersen
Na intratekálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Spinraza 12 mg injekčný roztok

nusinersen

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako bude vám alebo vášmu dieťaťu podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:
1. Čo je Spinraza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Spinrazu
3. Ako sa Spinraza podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Spinrazu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Spinraza a na čo sa používa

Spinraza obsahuje liečivo *nusinersen,* ktorý patrí do skupiny liekov známych ako *antisense oligonukleotidy*. Spinraza sa používa na liečbu genetického ochorenia nazývaného *spinálna svalová atrofia* (z anglického názvu *spinal muscular atrophy,* SMA).

Spinálna svalová atrofia je spôsobená nedostatkom bielkoviny nazývanej *survival motor neuron* (SMN) v tele. To má za následok stratu nervových buniek v mieche, čo vedie k slabosti svalov ramien, bokov, stehien a hornej časti chrbta. Tiež to môže oslabiť svaly, ktoré sa používajú na dýchanie a prehĺtanie.

Spinraza účinkuje tak, že pomáha telu vytvoriť viac bielkoviny SMN, ktorej majú ľudia s SMA nedostatok. To zmenší stratu nervových buniek a tak môže zlepšiť svalovú silu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Spinrazu

Spinraza sa nesmie podávať:
- ak ste vy alebo vaše dieťa **alergickí na nusinersen** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak ste si nie istí, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostane Spinrazu.

Upozornenia a opatrenia

Existuje riziko vedľajších účinkov vyskytujúcich sa po podaní Spinrazy procedúrou lumbálnej punkcie (pozri časť 3). Tieto môžu zahŕňať bolesť hlavy, vracanie a bolesť chrbta. Problémy s podávaním lieku týmto spôsobom sa môžu vyskytnúť tiež u veľmi mladých pacientov a u pacientov so skoliózou (vychýlená a zakrivená chrbtica).

U ďalších liekov, ktoré patria do rovnakej skupiny liekov ako Spinraza, bol preukázaný vplyv na krvné bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi. Predtým, ako vám alebo vášmu dieťaťu podajú Spinrazu, môže váš lekár rozhodnúť o vykonaní krvného testu, aby skontroloval, či sa vám alebo

vášmu dieťaťu zráža krv správnym spôsobom. To nemusí byť potrebné pri každom podaní Spinrazy vám alebo vášmu dieťaťu.

U ďalších liekov, ktoré patria do rovnakej skupiny liekov ako Spinraza, bol preukázaný vplyv na obličky. Predtým, ako vám alebo vášmu dieťaťu podajú Spinrazu, môže váš lekár rozhodnúť o vykonaní vyšetrenia moču, aby skontroloval, či vaše obličky alebo obličky vášho dieťaťa fungujú normálne. To nemusí byť potrebné pri každom podaní Spinrazy vám alebo vášmu dieťaťu.

Po podaní Spinrazy bol u malého počtu pacientov hlásený rozvoj hydrocefalu (vznik nadmerného množstva tekutiny okolo mozgu). U niektorých pacientov bolo potrebné za účelom liečby hydrocefalu zaviesť pomôcku, ktorá sa volá ventrikuloperitoneálny drén. Ak si všimnete akékoľvek príznaky zväčšenia hlavy, zníženia vedomia, pretrvávajúceho pocitu na vracanie, vracanie alebo bolesť hlavy alebo iné znepokojujúce príznaky, obráťte sa, prosím, na vášho lekára alebo detského lekára, aby zabezpečil potrebnú liečbu. Prínosy a riziká pokračovania liečby Spinrazou v prípade zavedeného „ventrikulo-peritoneálneho drénu" nie sú známe.

Predtým, ako vám alebo vášmu dieťaťu podajú Spinrazu, obráťte sa na svojho lekára.

Iné lieky a Spinraza
Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú tento liek. Počas tehotenstva a dojčenia je vhodnejšie sa použitiu Spinrazy vyhnúť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Spinraza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Spinraza obsahuje malé množstvo sodíka
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka, a môže sa použiť u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Spinraza obsahuje malé množstvo draslíka
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v 5 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

3. Ako sa Spinraza podáva

Zvyčajná dávka Spinrazy je 12 mg.

Spinraza sa podáva:
- V prvý deň liečby, 0. deň
- Potom okolo 14. dňa, 28. dňa a 63. dňa
- Potom raz za 4 mesiace.

Spinraza sa podáva injekciou do dolnej časti chrbta. Takáto injekcia sa nazýva lumbálna punkcia a vykoná sa vpichom ihly do oblasti okolo miechy. Bude to vykonávať lekár, ktorý má skúsenosti s vykonávaním lumbálnych punkcií. Počas procedúry vám alebo vášmu dieťaťu možno bude tiež podaný liek na uvoľnenie alebo uspatie.

Ako dlho používať Spinrazu
Váš lekár vám povie, ako dlho je potrebné, aby ste vy alebo vaše dieťa dostávali Spinrazu. Neukončujte liečbu Spinrazou, kým vám lekár nepovie, aby ste tak urobili.

Ak vy alebo vaše dieťa vynecháte injekciu
Ak vy alebo vaše dieťa vynecháte dávku Spinrazy, obráťte sa na svojho lekára, aby bola Spinraza podaná čo najskôr.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako sa Spinraza podáva, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas podávania Spinrazy alebo potom sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky súvisiace s lumbálnou punkciou. Väčšina týchto vedľajších účinkov bola hlásená v priebehu 72 hodín po procedúre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- Bolesť chrbta
- Bolesť hlavy
- Vracanie

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
- Závažné infekcie súvisiace s lumbálnou punkciou (napr. meningitída)
- Hydrocefalus (vznik nadmerného množstva tekutiny okolo mozgu)
- Meningitída nespôsobená infekciou (zápal membrány okolo miechy a mozgu, ktorý sa môže prejaviť ako stuhnutosť krku, bolesť hlavy, horúčka, nevoľnosť a vracanie)
- Precitlivenosť (alergická reakcia alebo reakcia podobná alergickej reakcii, ku ktorej môže patriť opuch tváre, pier alebo jazyka, vyrážka alebo svrbenie)
- Arachnoiditída (zápal membrány obklopujúcej mozog a miechu), ktorá môže spôsobiť bolesť v dolnej časti chrbta alebo bolesť, necitlivosť alebo slabosť v nohách

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Spinrazu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.
Ak nie je k dispozícii chladnička, Spinraza sa môže uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom pri teplote do 30 °C alebo nižšej po dobu maximálne 14 dní.

V prípade potreby sa môžu neotvorené injekčné liekovky Spinrazy vybrať z chladničky alebo do nej vrátiť. Ak sa vyberú z pôvodnej škatule, celkový čas uchovávania po vybratí z chladničky nesmie prekročiť 30 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Spinraza obsahuje
- Liečivo je nusinersen.
- Jedna injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje sodnú soľ nusinersenu, čo zodpovedá 12 mg nusinersenu.
- Jeden ml obsahuje 2,4 mg nusinersenu.
- Ďalšie zložky sú dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogénfosforečnan sodný, chlorid sodný (pozri časť 2 „Spinraza obsahuje malé množstvo sodíka“), chlorid draselný (pozri časť 2 „Spinraza obsahuje malé množstvo draslíka“), dihydrát chloridu vápenatého, hexahydrát chloridu horečnatého, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu.

Ako vyzerá Spinraza a obsah balenia
Spinraza je číry bezfarebný injekčný roztok.
Jedna škatuľa Spinrazy obsahuje jednu injekčnú liekovku.
Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

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

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

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

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

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

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

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

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

Portugal
Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România
Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu

<----------->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

1. Injekčná liekovka Spinrazy sa musí pred podaním skontrolovať na prítomnosť častíc. Ak sa spozorujú častice a/alebo tekutina v injekčnej liekovke nie je číra a bezfarebná, injekčná liekovka sa nesmie použiť.

2. Pri príprave roztoku Spinrazy na intratekálne podanie sa musí použiť aseptická technika.

3. Injekčná liekovka sa musí pred podaním vybrať z chladničky a nechať ohriať na izbovú teplotu (25 °C) bez použitia vonkajších zdrojov tepla.

4. Ak sa injekčná liekovka neotvorí a roztok sa nepoužije, musí sa vrátiť späť do chladničky.

5. Tesne pred podaním odstráňte plastové viečko a vsuňte ihlu injekčnej striekačky do injekčnej liekovky cez stred uzáveru, aby sa natiahol príslušný objem. Spinraza sa nesmie riediť. Nie je potrebné používať externé filtre.

6. Spinraza sa podáva ako intratekálna bolusová injekcia počas 1 až 3 minút s použitím ihly na spinálnu anestéziu.

7. Injekcia sa nesmie podať do oblastí kože, na ktorých sú prejavy infekcie alebo zápalu.

8. Odporúča sa, aby sa pred podaním Spinrazy odobral taký objem CSF, ktorý je ekvivalentný objemu Spinrazy určenému na podanie injekcie.

9. Roztok, ktorý bol natiahnutý do injekčnej striekačky a nepoužije sa v priebehu 6 hodín, sa musí zlikvidovať.

10. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.