

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Spinraza 12 mg/5 mL rastvor za injekciju
nusinersen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 5 mL sadrži nusinersen natrijum, što odgovara 12 mg nusinersena.
Jedan mL sadrži 2,4 mg nusinersena.

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar i bezbojan rastvor čiji je pH približno 7,2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Spinraza je indiciran za liječenje spinalne mišićne atrofije prouzrokovane mutacijom na kromosomu 5q.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Spinraza smije započeti samo ljekar s iskustvom u liječenju spinalne mišićne atrofije (SMA).

Odluku o liječenju treba zasnovati na individualiziranoj stručnoj procjeni očekivanih koristi od liječenja za svakog pojedinačnog pacijenta, uravnoteženih u odnosu na mogući rizik od liječenja lijekom Spinraza. Pacijenti s izrazitom hipotonijom i respiratornim zatajenjem pri rođenju, kod kojih lijek Spinraza nije ispitan, možda neće imati klinički značajnu korist zbog teškog nedostatka proteina za preživljenje motoričkih neurona (engl. *survival motor neuron*, SMN).

Doziranje

Preporučeno doziranje je 12 mg (5 mL) po primjeni.

Liječenje lijekom Spinraza treba započeti što prije nakon postavljene dijagnoze, sa 4 udarne doze 0., 14., 28. i 63. dana. Nakon toga treba primjenjivati dozu održavanja jednom svaka 4 mjeseca.

Trajanje liječenja

Nema dostupnih informacija o dugotrajnoj efikasnosti ovoga lijeka. Potrebu za nastavkom terapije treba redovno provjeravati i razmatrati za pojedinačnog pacijenta, zavisno od njegove kliničke slike i odgovora na terapiju.

Propuštene ili zakašnjele doze

Ako se zakasni ili propusti udarna doza ili doza održavanja, lijek Spinraza treba primijeniti prema rasporedu u tabeli 1 u nastavku.

Tabela 1: Preporuke za zakašnjelu ili propuštenu dozu

Zakašnjela ili propuštena doza	Vrijeme primjene doze
--------------------------------	-----------------------

Udarna doza	
<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti zakašnjelu ili propuštenu udarnu dozu što je prije moguće pazeći da je između doza najmanje 14 dana razmaka; nastaviti sa sljedećim dozama u propisanim intervalima od zadnje doze. <p>npr. ako se treća udarna doza primjenjuje 30 dana kasnije, odnosno 58. dan od primjene prve doze (umjesto 28. dana prema izvornom rasporedu), onda se četvrta udarna doza treba primijeniti 35 dana kasnije, odnosno 93. dan od primjene prve doze (umjesto 63. dana prema izvornom rasporedu) uz dozu održavanja 4 mjeseca nakon toga.</p>	
Doza održavanja	Vrijeme primjene doze
> 4 do < 8 mjeseci od zadnje doze	<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti zakašnjelu dozu održavanja što je prije moguće; zatim • sljedeću dozu održavanja prema izvorno planiranom datumu, pod uslovom da se ove dvije doze primjenjuju u razmaku od najmanje 14 dana*;
≥ 8 do < 16 mjeseci od zadnje doze	<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti propuštenu dozu što je prije moguće, a zatim sljedeću dozu 14 dana kasnije*;
≥ 16 do < 40 mjeseci od zadnje doze	<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti propuštenu dozu što je prije moguće, a zatim sljedeću dozu 14 dana kasnije, nakon čega slijedi treća doza 14 dana kasnije*;
≥ 40 mjeseci od zadnje doze	<ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti cijeli udarni režim doziranja u propisanim intervalima (0., 14., 28. i 63. dan)*;
*slijedom gore navedenih preporuka, dozu održavanja treba primijeniti 4 mjeseca nakon zadnje doze i ponavljati svaka 4 mjeseca.	

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nusinersen nije ispitan kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega. Sigurnost i efikasnost kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega nisu ustanovljeni, pa ih treba pažljivo pratiti.

Oštećenje funkcije jetre

Nusinersen nije ispitan kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre. Nusinersen se ne metabolizira putem sistema enzima citokroma P450 u jetri pa je, stoga, malo vjerovatno da će biti potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Način primjene

Lijek Spinraza se primjenjuje intratekalno putem lumbalne punkcije.

Liječenje moraju provoditi zdravstveni radnici s iskustvom u izvođenju lumbalne punkcije.

Lijek Spinraza se primjenjuje kao intratekalna bolus injekcija tokom 1 do 3 minute pomoću igle za spinalnu anesteziju. Injekcija se ne smije dati u područjima kože na kojima postoje znaci infekcije ili upale. Prije primjene lijeka Spinraza preporučuje se izvući volumen cerebrospinalne tečnosti koji odgovara volumenu lijeka Spinraza koji će se ubrizgati.

Možda će biti potrebna sedacija da bi se primijenio lijek Spinraza, na što će ukazati kliničko stanje pacijenta.

Može se razmotriti intratekalna primjena lijeka Spinraza vođena ultrazvukom (ili drugim slikovnim tehnikama), naročito kod mlađih pacijenata i pacijenata sa skoliozom; vidjeti uputstva za primjenu u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Postupak lumbalne punkcije

Postoji rizik od neželjenih reakcija povezanih s postupkom lumbalne punkcije (npr. arahnoiditis, glavobolja, bol u leđima, povraćanje; vidjeti dio 4.8). Potencijalne teškoće povezane s ovim putem primjene mogu se primijetiti kod vrlo mladih pacijenata i onih sa skoliozom. Prema odluci ljekara, može se razmotriti upotreba ultrazvuka ili druge slikovne tehnike kao pomoć pri intratekalnoj primjeni lijeka Spinraza. Ako se posumnja na arahnoiditis, treba provesti snimanje magnetnom rezonancom kako bi se potvrdio arahnoiditis i obseg upale. Ukoliko se utvrdi arahnoiditis, to mjesto uboda se ne može upotrijebiti sve dok se ne isključi lokalna upala.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije, uključujući akutnu tešku trombocitopeniju, primijećeni su nakon primjene drugih supkutano ili intravenski primijenjenih antisens oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, prije primjene lijeka Spinraza preporučuje se provesti laboratorijske testove trombocita i koagulacije.

Bubrežna toksičnost

Bubrežna toksičnost primijećena je nakon primjene drugih supkutano i intravenski primijenjenih antisens oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, preporučuje se određivanje proteina u urinu (po mogućnosti iz uzorka prvog jutarnjeg urina). Kod trajno povišenog nivoa proteina u urinu treba razmotriti potrebu za daljnjom procjenom.

Hidrocefalus

Zabilježeni su slučajevi neopstruktivnog hidrocefalusa koji nije bio povezan s meningitisom ili krvarenjem kod pacijenata liječenih nusinersenom nakon stavljanja lijeka u promet. Nekim je pacijentima bio ugrađen ventrikuloperitonealni drenažni sistem (šant, engl. *shunt*). Kod pacijenata sa smanjenim nivoom svijesti treba uzeti u obzir mogućnost hidrocefalusa i provesti odgovarajući pregled. Koristi i rizici liječenja nusinersenom kod pacijenata s ventrikuloperitonealnim drenažnim sistemom za sada nisu poznati pa treba pažljivo razmotriti nastavak liječenja.

Pomoćne supstance

Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po bočici od 5 mL, tj. zanemarive količine natrijuma.

Kalijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalijuma po bočici od 5 mL, tj. zanemarive količine kalijuma.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. *In vitro* ispitivanja pokazala su da nusinersen nije ni induktor niti inhibitor metabolizma posredovanog CYP450. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je mala vjerovatnoća interakcija s nusinersenom prouzrokovanih kompetitivnim vezanjem za proteine plazme ili kompeticijom s prijenosnicima ili njihovom inhibicijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni nusinersena kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne efekte na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu nusinersena tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se nusinersen/metaboliti izlučuju u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Treba odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju/suzdržati se od terapije nusinersenom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima toksičnosti na životinjama nisu bili primijećeni efekti na plodnost kod mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3). Nema dostupnih podataka o mogućim efektima na plodnost kod ljudi.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nusinersen ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće neželjene reakcije povezane s primjenom lijeka Spinraza bile su glavobolja, povraćanje i bol u leđima.

Sigurnost lijeka Spinraza procijenjena je u kliničkim ispitivanjima, a zasnovana je na dva klinička ispitivanja faze 3 kod dojenčadi (CS3B) i djece (CS4) sa SMA-om, zajedno s jednim ispitivanjem faze 2 kod dojenčadi i djece sa SMA-om (CS7) i otvorenim ispitivanjima u koja su bila uključena preasimptomatska dojenčad (CS5) s genetičkom dijagnozom SMA i dojenčad i djeca sa SMA-om. Ispitivanjem CS11 obuhvaćena su dojenčad i pacijenti s kasnijim početkom bolesti, uključujući one koji su dovršili ispitivanja CS3B, CS4 i CS12. Od 352 pacijenata koji su primali lijek Spinraza do maksimalno 5 godina, 271 pacijenata liječeno je najmanje godinu dana.

Tabelarni spisak neželjenih reakcija

Procjena sigurnosti lijeka Spinraza zasnovana je na podacima pacijenata iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Neželjene reakcije povezane s primjenom lijeka Spinraza sažete su u tabeli 2.

Ocjena neželjenih dejstava zasnovana je na sljedećim podacima o učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tabela 2: Neželjene reakcije povezane s primjenom lijeka Spinraza

MedDRA - klasifikacija organskih sistema	Neželjena reakcija	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	meningitis	nepoznato
Poremećaji imunog sistema	preosjetljivost**	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja* aseptički meningitis arahnoiditis	vrlo često nepoznato nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje*	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	bol u leđima*	vrlo često

*Neželjene reakcije za koje se smatra da su povezane s postupkom lumbalne punkcije. Mogu se smatrati manifestacijama postpunkcijskog sindroma (poslije lumbalne punkcije). Te neželjene reakcije prijavljene su kod CS4 (kasni nastup SMA) s incidencijom za najmanje 5% višom kod pacijenata liječenih lijekom Spinraza (n=84) u poređenju s pacijentima kod kojih je proveden placebo postupak (kontrolna grupa).

**npr. angioedem, urtikarija i osip.

Događaji neopstruktivnog hidrocefalusa primijećeni su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Primijećene su neželjene reakcije povezane s primjenom lijeka Spinraza putem lumbalne punkcije. Većina tih reakcija zabilježena je unutar 72 sata nakon postupka. Incidencija i težina ovih događaja bile su u skladu s događajima čiji se nastanak očekuje uz lumbalnu punkciju. U kliničkim ispitivanjima lijeka Spinraza nisu primijećene nikakve ozbiljne komplikacije lumbalne punkcije, kao što su npr. ozbiljne infekcije.

Neke neželjene reakcije često povezane s lumbalnom punkcijom (npr. glavobolja i bol u leđima), nisu mogle biti ocijenjene u dojenačkoj populaciji izloženoj lijeku Spinraza zbog ograničenosti komunikacije primjerene toj starosnoj grupi.

Imunogenost

Imunogeni odgovor na nusinersen bio je utvrđen kod 346 pacijenata čiji su uzorci plazme na početku i nakon početka liječenja provjereni na antitijela na lijek. Sveukupna incidencija antitijela na lijek bila je niska, s ukupno 15 pacijenata (4%) ocijenjenih pozitivnim na antitijela na lijek, od kojih su 4 imala privremen odgovor, 5 stalan odgovor, a 6 pacijenata imalo je odgovore koji se u trenutku prestanka prikupljanja podataka nisu mogli klasificirati ni kao privremeni ni kao trajni. Uticaj imunogenosti na sigurnost nije formalno analiziran jer je broj pacijenata s antitijelima na lijek bio mali. Međutim, pregledani su pojedinačni podaci o sigurnosti za slučajeve pozitivne na antitijela na lijek koji su se pojavili tokom liječenja i nisu zabilježeni nikakvi značajni štetni događaji.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nije bio zabilježen nijedan slučaj predoziranja povezan s neželjenim reakcijama.

U slučaju predoziranja, treba osigurati potporno liječenje uključujući savjetovanje sa zdravstvenim radnicima i pažljivo promatranje kliničkog stanja pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Ostali preparati za liječenje bolesti mišićno-koštanog sistema

ATK oznaka: M09AX07

Mehanizam djelovanja

Nusinersen je antisens oligonukleotid (engl. *antisense oligonucleotide*, ASO) koji povećava udio uključenih egzona 7 u transkripte informacione ribonukleinske kiseline (iRNK) gena za preživljavanje motoričkih neurona 2 (engl. *survival motor neuron 2*, SMN2) tako što se veže na intronsko mjesto prigušivanja prekranja (engl. *intrinsic splice silencing site*, ISS-N1) koje se nalazi na intronu 7 SMN2 predinformacione ribonukleinske kiseline (pre-iRNK). Svojim vezanjem, antisens oligonukleotid istiskuje faktore prekranja, koji inače potiskuju prekranje. Istiskivanje ovih faktora dovodi do zadržavanja egzona 7 u genu SMN2 iRNK pa tako, kad se stvara SMN2 iRNK, može se izvršiti translacija u funkcionalni protein SMN pune dužine.

SMA je progresivna neuromuskularna bolest koju prouzrokuju mutacije na kromosomu 5q u genu SMN1. Drugi gen SMN2, smješten blizu SMN1, odgovoran je za malu količinu proizvedenih SMN proteina. SMA je klinički spektar bolesti s težinom bolesti povezanom s manjim brojem kopija gena SMN2 i mladošću pri pojavi simptoma.

Klinička efikasnost i sigurnost

Simptomatski pacijenti

Početak bolesti kod dojenčadi

Ispitivanje CS3B (ENDEAR) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 kontrolisano placebo postupkom (engl. *sham procedure*), provedeno kod 121 simptomatskog dojenčeta starosti od ≤ 7 mjeseci s postavljenom dijagnozom SMA (početak simptoma prije starosti od 6 mjeseci). Cilj Ispitivanje CS3B bilo je dizajnirano tako da se ocijeni efekat lijeka Spinraza na motoričku funkciju i preživljavanje. Pacijenti su bili randomizirani u omjeru 2:1 u grupu koja je primala lijek Spinraza (prema odobrenom režimu doziranja) i grupu u kojoj je proveden placebo postupak (engl. *sham-control*), a liječenje je trajalo u rasponu od 6 do 442 dana.

Medijan starosti u kojoj su počeli klinički znaci i simptomi SMA bio je 6,5 sedmica kod pacijenata liječenih lijekom Spinraza i 8 sedmica kod kontrolnih pacijenata kod kojih je proveden placebo postupak, s tim da je 99% pacijenata imalo 2 kopije SMN2 gena, pa se smatralo da će najvjerojatnije razviti tip I SMA. Medijan starosti u kojoj su pacijenti primili prvu dozu iznosio je 164,5 dana kod liječenih pacijenata i 205 dana kod kontrolnih pacijenata kod kojih je proveden placebo postupak. Početne karakteristike bolesti kod pacijenata liječenih lijekom Spinraza i kontrolnih pacijenata kod kojih je proveden placebo postupak bile su uglavnom slične, osim što su pacijenti liječeni lijekom Spinraza u poređenju s kontrolnim pacijentima na početku imali viši procenat paradoksalnog disanja (89% u odnosu na 66%), pneumonije ili respiratornih simptoma (35% u odnosu na 22%), poteškoća s gutanjem ili hranjenjem (51% u odnosu na 29%) i potrebe za respiratornom podrškom (26% u odnosu na 15%).

U završnoj analizi, definiciju odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne tačke motoričkog razvoja zadovoljio je statistički značajno veći procenat pacijenata u grupi liječenoj lijekom Spinraza (51%) nego u kontrolnoj grupi u kojoj je proveden placebo postupak (0%) ($p < 0,0001$). Kao mjera primarnog ishoda ocjenjivalo se vrijeme do smrti ili trajne ventilacije (≥ 16 sati ventilacije na dan neprekidno tokom > 21 dana u odsutnosti akutnog reverzibilnog događaja ili traheostomije). Primijećeni su statistički značajni efekti na preživljavanje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*), ukupno preživljavanje, udio pacijenata koji su zadovoljili definiciju odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne tačke motoričkog razvoja i procenat pacijenata s poboljšanjem za najmanje 4 boda od početne vrijednosti rezultata Testa za neuromuskularnu bolest kod dojenčeta Dječje bolnice u Filadelfiji (engl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) kod pacijenata u grupi koja je primala lijek Spinraza u poređenju s onima u kontrolnoj grupi kod kojih je proveden placebo postupak (tabela 3).

U podgrupi za ocjenu efikasnosti, 18 pacijenata (25%) u grupi koja je primala lijek Spinraza i 12 pacijenata (32%) u kontrolnoj grupi u kojoj je proveden placebo postupak zahtijevalo je trajnu ventilaciju. Od tih pacijenata, 6 (33%) u grupi koja je primala lijek Spinraza i 0 (0%) u kontrolnoj grupi zadovoljilo je kriterije odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne tačke motoričkog razvoja definisane planom ispitivanja.

Tabela 3: Mjere primarnog i sekundarnog ishoda u završnoj analizi - ispitivanje CS3B

Parametar efikasnosti	Pacijenti liječeni lijekom Spinraza	Kontrolni pacijenti kod kojih je proveden placebo postupak
Preživljavanje		
Preživljavanje bez događaja²		
Broj pacijenata koji su umrli ili im je uvedena trajna ventilacija	31 (39%)	28 (68%)
Omjer hazarda (95% CI)	0,53 (0,32 - 0,89)	
p-vrijednost ⁶	p=0,0046	
Ukupno preživljavanje²		
Broj umrlih pacijenata	13 (16%)	16 (39%)
Omjer hazarda (95% CI)	0,37 (0,18 - 0,77)	
p-vrijednost ⁶	p=0,0041	
Motorička funkcija		
Ključne tačke motoričkog razvoja³		
Udio koji je zadovoljio unaprijed definisane kriterije odgovora na liječenje s obzirom na ključne tačke motoričkog razvoja (HINE dio 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p<0,0001	0 (0%)
udio 183. dana	41%	5%
udio 302. dana	45%	0%
udio 394. dana	54%	0%
Udio s poboljšanjem ukupnog rezultata ocjene ključnih tačaka motoričkog razvoja	49 (67%)	5 (14%)
Udio s pogoršanjem ukupnog rezultata ocjene ključnih tačaka motoričkog razvoja	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
Udio koji je postigao poboljšanje za 4 boda	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Udio koji je postigao pogoršanje za 4 boda	2 (3%)	17 (46%)
Udio s bilo kakvim poboljšanjem	53 (73%)	1 (3%)
Udio s bilo kakvim pogoršanjem	5 (7%)	18 (49%)

¹Ispitivanje CS3B bilo je zaustavljeno nakon pozitivne statističke analize mjere primarnog ishoda u interim analizi (statistički značajno veći procenat pacijenata zadovoljio je definiciju odgovora na liječenje s obzirom na postignute ključne tačke motoričkog razvoja u grupi koja je primala lijek Spinraza (41%) nego u kontrolnoj grupi u kojoj je proveden placebo postupak (0%), p<0,0001).

²U završnoj analizi, preživljavanje bez događaja i ukupno preživljavanje procijenjeni su u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *Intent to Treat population*) (ITT Spinraza n=80; kontrola n=41).

³U završnoj analizi, analize rezultata testa CHOP INTEND i ocjene ključnih tačaka motoričkog razvoja provedene su na podgrupi za ocjenu efikasnosti (lijek Spinraza n=73; kontrola n=37).

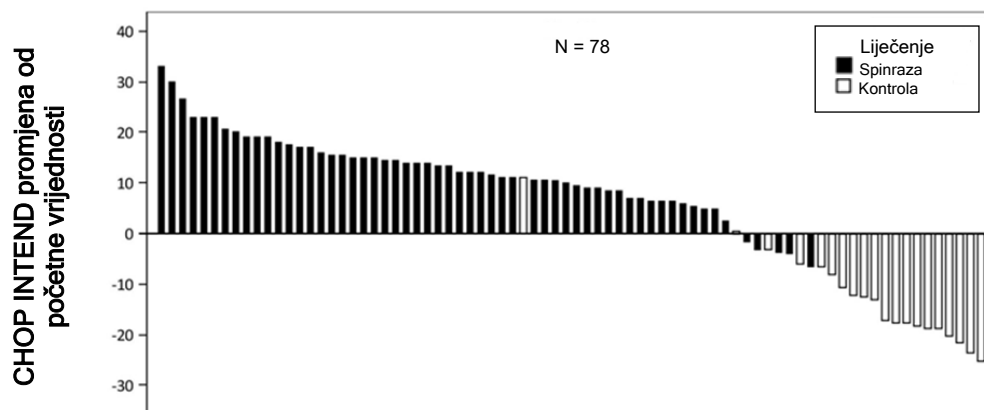
⁴Ocijenjeno prilikom posljednjeg pregleda pacijenata u ispitivanju na posjetu 183. dana, 302. dana ili 394. dana.

⁵Prema 2. dijelu Neurološkog pregleda dojenčeta prema istraživačkoj grupi iz Hamersmita (engl. *Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE): za ovu primarnu analizu, odgovor na liječenje bio je definisan kao povećanje za ≥2 boda [ili maksimalni broj bodova] u sposobnosti udaranja nogicama, ili povećanje za ≥1 bod za ključne tačke motoričkog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sjedenja, puzanja, stajanja ili hodanja, i poboljšanje u više kategorija ključnih tačaka motoričkog razvoja u odnosu na pogoršanje.

⁶Na osnovu *log-rang* testa stratificiranog prema trajanju bolesti.

Opseg poboljšanja rezultata testa CHOP INTEND prikazan je na slici 1 (promjena od početnog rezultata za svakog ispitanika).

Slika 1: Promjena rezultata testa CHOP INTEND od početka do posljednjeg pregleda u ispitivanju na posjetu 183. dana, 302. dana ili 394. dana - ispitivanje Enderar /CS3B (podgrupa za ocjenu efikasnosti)



Napomena 1: Najniže kolone na crti 0 označavaju vrijednost 0.

Napomena 2: Od 110 pacijenata u podgrupi za ocjenu efikasnosti, 29 je umrlo (13 (18%) u grupi koja je primala lijek Spinraza i 16 (43%) u kontrolnoj grupi), dok su se 3 pacijenta povukla iz ispitivanja zbog drugog razloga osim smrti (2 (3%) u grupi koja je primala lijek Spinraza i 1 (3%) u kontrolnoj grupi), pa stoga nisu bili uključeni u ovu analizu efikasnosti.

Da bi se omogućilo dugoročno praćenje ovih pacijenata, na kraju ispitivanja CS3B, 89 pacijenata (lijek Spinraza: n = 65; kontrola placebom: n = 24) uključeno je u ispitivanje CS11 (SHINE). Ispitivanje CS11 otvoreni je produžetak ispitivanja za pacijente sa SMA-om koji su prethodno učestvovali u drugim kliničkim ispitivanjima lijeka Spinraza. U ispitivanju CS11 svi pacijenti su primali lijek Spinraza, a trajanje liječenja u trenutku privremene analize bilo je od 65 do 592 dana (medijan je bio 289 dana). Poboljšanja motoričke funkcije uočena su kod pacijenata koji su nastavili primati lijek Spinraza nakon ispitivanja CS3B, kao i kod onih kod kojih je lijek Spinraza uveden u ispitivanju CS11 (slika 3), pri čemu je veća korist primijećena kod onih kod kojih je liječenje počelo ranije. Većina pacijenata bez trajne ventilacije na početku ispitivanja CS11 u trenutku privremene analize bila je živa i bez trajne ventilacije.

Kod pacijenata randomiziranih u grupu koja je u ispitivanju CS3B primala lijek Spinraza, uključujući iskustvo iz ispitivanja CS11, medijan vremena do smrti ili trajne ventilacije bio je 73 sedmice. U trenutku privremene analize ispitivanja CS11, 61 od 65 pacijenata (94%) bilo je živih. Od 45 pacijenata koji nisu zadovoljili kriterije definicije trajne ventilacije u ispitivanju CS3B u trenutku privremene analize u ispitivanju CS11, 38 pacijenata (84%) bilo je živih bez trajne ventilacije. Od početka do 304. dana ispitivanja CS11 uočena su dodatna poboljšanja srednje vrijednosti rezultata za cjelokupne ključne tačke motoričkog razvoja (HINE - 2. dio) (2,1; SD 4,36; n = 22) i CHOP INTEND (4,68; SD 3,993; n = 22).

Medijan starosti pacijenata koji su prvi put liječeni lijekom Spinraza u ispitivanju CS11 (n = 24, kontrolna grupa s placebom u ispitivanju CS3B) bio je 17,8 mjeseci (raspon od 10 do 23 mjeseca), a srednja vrijednost rezultata na početku ispitivanja CS11 za CHOP INTEND bila je 17,25 (raspon od 2,0 do 46,0). U trenutku privremene analize, 22 od 24 pacijenta (92%) bila su živa. Od dvanaest pacijenata (50%) koji nisu zadovoljili kriterije definicije trajne ventilacije u ispitivanju CS3B, u ispitivanju CS11 bilo je živih bez trajne ventilacije 7 pacijenata (58%). Medijan vremena do smrti ili trajne ventilacije bio je 50,9 sedmica nakon početka liječenja lijekom Spinraza u ispitivanju CS11. Od početka do 304. dana ispitivanja CS11 uočena su poboljšanja srednjih vrijednosti rezultata za cjelokupne ključne tačke motoričkog razvoja (HINE - 2. dio) (1,2; SD 1,8; n = 12) i CHOP INTEND (3,58; SD 7,051; n = 12).

Ove je rezultate potkrijepilo otvoreno ispitivanje faze 2 kod simptomatskih pacijenata kojima je dijagnosticirana SMA (CS3A). Medijan starosti u kojoj su počeli klinički znaci i simptomi iznosio je 56 dana i pacijenti su imali ili 2 kopije gena SMN2 (n=17) ili 3 kopije gena SMN2 (n=2) (broj kopija gena SMN2 nije bio poznat za 1 pacijenta). Smatralo se da će pacijenti u ovom ispitivanju najvjerojatnije razviti tip I SMA. Medijan starosti u kojoj su primili prvu dozu iznosio je 162 dana.

Mjera primarnog ishoda bila je udio pacijenata s poboljšanjem u jednoj ili više kategorija ključnih tačaka motoričkog razvoja (prema 2. dijelu pregleda HINE: povećanje za ≥ 2 boda [ili maksimalni broj

bodova] u sposobnosti udaranja nogicama ili voljnog hvatanja ILI povećanje za ≥ 1 boda za ključne tačke motoričkog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sjedenja, puzanja, stajanja ili hodanja). Dvanaest od 20 pacijenata (60%) u ispitivanju postiglo je primarni ishod uz poboljšanje srednje vrijednosti postignutog motoričkog razvoja tokom vremena. Primijećeno je poboljšanje srednje vrijednosti rezultata testa CHOP INTEND tokom vremena od početka do 1072. dana (srednja vrijednost promjene: 21,30). Sveukupno je 11 od 20 pacijenata (55%) postiglo ishod povećanja ukupnog rezultata testa CHOP INTEND za ≥ 4 boda na njihovom posljednjem pregledu u tom ispitivanju. Od 20 ispitanika, njih 11 (55%) bilo je živih i tokom posljednje posjete nisu bili na trajnoj ventilaciji. Četiri pacijenta zadovoljila su kriterije za trajnu ventilaciju, a pet ih je umrlo tokom ispitivanja.

Kasniji početak bolesti

Ispitivanje CS4 (CHERISH) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 kontrolisano placebo postupkom koje je provedeno kod 126 simptomatskih pacijenata s kasnijim početkom SMA (početak simptoma nakon starosti od 6 mjeseci). Pacijenti su bili randomizirani u omjeru 2:1 u grupu koja je primala lijek Spinraza (3 udarne doze i doze održavanja svakih 6 mjeseci) ili grupu u kojoj je proveden placebo postupak, a liječenje je trajalo u rasponu od 324 do 482 dana. Medijan starosti pri izboru iznosio je 3 godine, a medijan starosti u kojoj su počeli klinički znaci i simptomi SMA iznosio je 11 mjeseci. Većina pacijenata (88%) imala je 3 kopije gena SMN2 (8% imalo je 2 kopije, 2% imalo je 4 kopije, a kod 2% broj kopija nije bio poznat). Na početku je srednja vrijednost rezultata koji su pacijenti postigli na proširenoj skali za ocjenjivanje funkcionalno-motoričkih sposobnosti istraživačke grupe iz Hamersmita (engl. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) iznosila 21,6, srednja vrijednost revidiranog testa motoričke funkcije gornjih udova (engl. *Revised Upper Limb Module*, RULM) bila je 19,1, svi pacijenti mogli su samostalno sjediti, a nijedan nije mogao samostalno hodati. Smatralo se da će pacijenti u ovom ispitivanju najvjerojatnije razviti tip II ili tip III SMA. Početne karakteristike bolesti uglavnom su bile slične, osim nesklada u udjelu pacijenata koji su ikad mogli stajati bez pridržavanja (13% pacijenata u grupi koja je primala lijek Spinraza i 29% u kontrolnoj grupi u kojoj je proveden placebo postupak) ili hodati uz pridržavanje (24% pacijenata u grupi koja je primala lijek Spinraza i 33% u kontrolnoj grupi u kojoj je proveden placebo postupak).

U završnoj analizi, u grupi koja je primala lijek Spinraza primijećeno je statistički značajno poboljšanje rezultata HFMSE od početka do 15. mjeseca u poređenju s kontrolnom grupom u kojoj je proveden placebo postupak (tabela 4, slika 2). Analiza je provedena na populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) (lijek Spinraza: n=84; kontrola placebo postupkom: n=42), a HFMSE podaci prikupljeni nakon početka ispitivanja kod pacijenata kojima nije proveden pregled u 15. mjesecu pripisani su metodom višestruke imputacije. Analiza podgrupe pacijenata u populaciji predviđenoj za liječenje, koji su imali zabilježene vrijednosti u 15. mjesecu, pokazala je dosljedne, statistički značajne rezultate. Među pacijentima sa zabilježenim vrijednostima u 15. mjesecu, veći udio onih liječenih lijekom Spinraza imao je poboljšanje (73% u odnosu na 41%), a manji udio pogoršanje (23% u odnosu na 44%) ukupnog rezultata na skali HFMSE u poređenju s kontrolnim ispitanicima kod kojih je proveden placebo postupak. Sekundarne mjere ishoda, uključujući funkcionalna mjerenja i postignute ključne tačke motoričkog razvoja prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), formalno su statistički testirane i opisane su u tabeli 4.

Raniji početak liječenja nakon pojave simptoma doveo je do ranijeg i većeg poboljšanja motoričkih funkcija u odnosu na one s kasnijim početkom liječenja; međutim, obje su grupe imale korist od liječenja u poređenju s kontrolnim placebo postupkom.

Tabela 4: Mjere primarnog i sekundarnog ishoda u završnoj analizi - ispitivanje CS4¹

	Pacijenti liječeni lijekom Spinraza	Kontrolni pacijenti kod kojih je proveden placebo postupak
HFMSE rezultat Promjena u odnosu na početnu vrijednost ukupnog HFMSE rezultata u 15. mjesecu ^{1,2,3}	3,9 (95% CI: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95% CI: -2,5; 0,5)
Udio pacijenata s poboljšanjem za najmanje 3 boda u odnosu na početnu vrijednost do 15. mjeseca ²	56,8% (95% CI: 45,6; 68,1) p=0,0006 ⁵	26,3% (95% CI: 12,4; 40,2)

	Pacijenti liječeni lijekom Spinraza	Kontrolni pacijenti kod kojih je proveden placebo postupak
RULM Srednja vrijednost promjene ukupnog RULM rezultata u odnosu na početnu vrijednost do 15. mjeseca ^{2,3}	4,2 (95% CI: 3,4; 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95% CI: -0,6; 1,6)
SZO ključne tačke motoričkog razvoja Udio pacijenata koji su postigli nove ključne tačke motoričkog razvoja u 15. mjesecu ⁴	19,7% (95% CI: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9% (95% CI: 0,7; 19,7)

¹Ispitivanje CS4 bilo je zaustavljeno nakon pozitivne statističke analize mjere primarnog ishoda u privremenoj analizi (statistički značajno poboljšanje u odnosu na početni rezultat HFMSE primijećeno je kod pacijenata liječenih lijekom Spinraza u poređenju s kontrolnim pacijentima kod kojih je proveden placebo postupak (lijek Spinraza u odnosu na kontrolu placebo postupkom: 4,0 u odnosu na -1,9; p=0,000002)).

²Procjena na osnovu populacije predviđene za liječenje (lijek Spinraza n=84; kontrola placebo postupkom n=42); podaci za pacijente bez pregleda u 15. mjesecu bili su pripisani metodom višestruke imputacije.

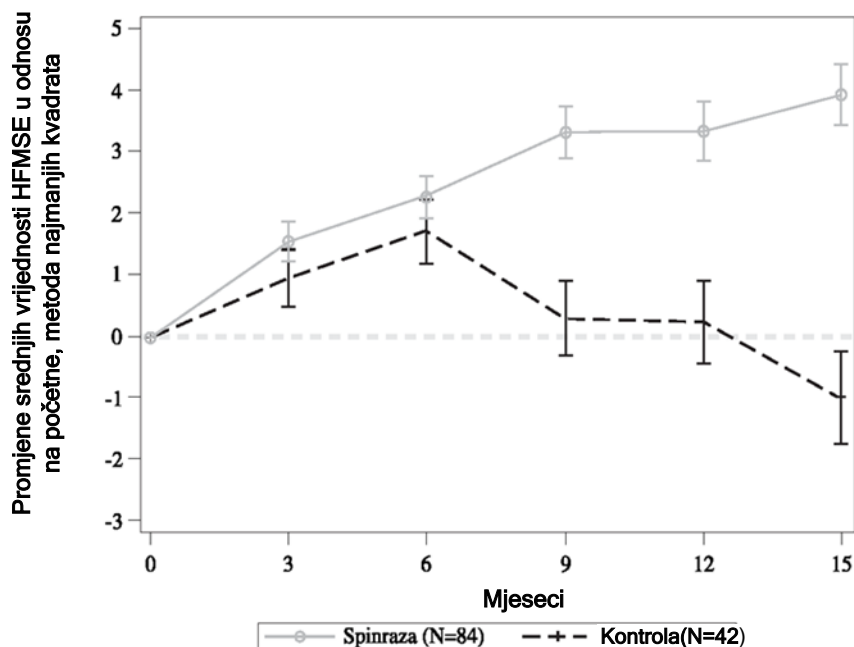
³Srednja vrijednost dobijena metodom najmanjih kvadrata.

⁴Procjena na osnovu podgrupe za ocjenu efikasnosti u 15. mjesecu (lijek Spinraza n=66; kontrola placebo postupkom n=34); kada su podaci nedostajali, analize su provedene na osnovu imputiranih podataka.

⁵Zasnovano na logističkoj regresiji s efektom liječenja i prilagođavanjem prema starosti ispitanika pri izboru i rezultat HFMSE na početku.

⁶Nominalna p vrijednost.

Slika 2: Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni rezultat HFMSE tokom vremena, završna analiza (ITT) - ispitivanje CS4^{1,2}



¹Podaci za pacijente bez pregleda u 15. mjesecu pripisani su metodom višestruke imputacije

²Kolone grešaka označavaju +/- standardnu grešku

Nakon završetka ispitivanja CS4 (CHERISH) 125 pacijenata uključeno je u ispitivanje CS11 (SHINE), u kojem su svi pacijenti primali lijek Spinraza. Trajanje liječenja u trenutku privremene analize kretalo se od 74 do 474 dana (medijan je bio 250 dana). Većina pacijenata liječenih lijekom Spinraza postigla je stabilizaciju ili poboljšanje motoričke funkcije, a najveća je korist uočena kod onih koji su s liječenjem počeli ranije.

Od pacijenata kod kojih je liječenje lijekom Spinraza uvedeno u ispitivanju CS4 (n = 39) u periodu od početka do 265. dana ispitivanja CS11, primijećeni su stabilizacija ili dodatna poboljšanja srednjih vrijednosti za HFMSE (0,2; SD 3,06) i RULM rezultat (0,7; SD 2,69).

Medijan starosti pacijenata kod kojih je liječenje lijekom Spinraza počelo tokom ispitivanja CS11 (n = 20) bio je 4,0 godina (raspon od 3 do 8 godina). Kod tih pacijenata u periodu od početka do 265. dana ispitivanja CS11 primijećeni su stabilizacija ili poboljšanja srednjih vrijednosti HFMSE (1,4; SD 4,02) i RULM rezultata (2,1; SD 2,56).

Ove rezultate su potkrijepila 2 otvorena ispitivanja (ispitivanje CS2 i ispitivanje CS12). Analiza je uključila 28 pacijenata koji su primili prvu dozu u ispitivanju CS2, a zatim su bili prebačeni u nastavak ispitivanja, tj. ispitivanje CS12. Ispitivanja su uključila pacijente starosti između 2 i 15 godina kada su primili prvu dozu. Od 28 pacijenata, 3 su bila starosti od najmanje 18 godina prilikom posljednjeg pregleda tokom ispitivanja. Od 28 pacijenata, 1 je imao 2 kopije gena SMN2, njih 21 imalo je 3 kopije, a 6 ih je imalo 4 kopije.

Pacijenti su bili procjenjivani tokom trogodišnjeg perioda liječenja. Kod pacijenata s tipom II SMA bilo je primijećeno održano poboljšanje, sa srednjom vrijednošću poboljšanja od početnog HFMSE rezultata od 5,1 (SD 4,05; n=11) na 253. dan i 9,1 (SD 6,61, n=9) na 1050. dan. Srednja vrijednost ukupnog rezultata bila je 26,4 (SD 11,91) na 253. dan i 31,3 (SD 13,02) na 1050. dan liječenja bez primijećenog platoa. Kod pacijenata s tipom III SMA srednja vrijednost poboljšanja od početnog HFMSE rezultata bila je 1,3 (SD 1,87, n=16) na 253. dan i 1,2 (SD 4,64, n=11) na 1050. dan. Srednja vrijednost ukupnog rezultata bila je 49,8 (SD 12,46) na 253. dan i 52,6 (SD 12,78) na 1050. dan.

Kod pacijenata s tipom II SMA provedeni test motoričke funkcije gornjih udova pokazao je srednju vrijednost poboljšanja od 1,9 (SD 2,68, n=11) na 253. dan i 3,5 (SD 3,32, n=9) na 1050. dan. Srednja vrijednost ukupnog rezultata iznosila je 13,8 (SD 3,09) na 253. dan i 15,7 (SD 1,92) na 1050. dan.

Šestominutni test hodanja (engl. *6-Minute Walk Test*, 6MWT) proveden je samo kod pacijenata koji su mogli hodati. Kod tih pacijenata je srednja vrijednost primijećenog poboljšanja iznosila 28,6 metara (SD 47,22, n=12) na 253. dan i 86,5 metara (SD 40,58, n=8) na 1050. dan. Srednja vrijednost pređenog puta u šestominutnom testu hodanja bila je 278,5 metara (SD 206,46) na 253. dan i 333,6 metara (SD 176,47) na 1050. dan. Dva pacijenta koja prije nisu mogla samostalno hodati (tip III) počela su samostalno hodati i jedan pacijent koji prije nije mogao hodati (tip II), počeo je samostalno hodati.

Za pacijente koji nisu ispunjavali uslove za učestvovanje u ispitivanju CS3B ili ispitivanju CS4 zbog starosti kod izbora ili broja kopija SMN2, otvoreno je dodatno kliničko ispitivanje CS7 (EMBRACE). CS7 je randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje faze 2 s placebo postupkom kod simptomatskih pacijenata kod kojih je dijagnosticiran SMA s početkom u dojenačkoj starosti (≤ 6 mjeseci) ili SMA s kasnijim početkom (> 6 mjeseci) i 2 ili 3 kopije SMN2 (1. dio) nakon kojeg je slijedila dugotrajna faza otvorenog nastavka ispitivanja (2. dio). U 1. dijelu ispitivanja pacijenti su praćeni tokom perioda čiji je medijan iznosio 302 dana.

Svi pacijenti koji su primali lijek Spinraza bili su živi u trenutku ranog prekida 1. dijela, dok je jedan pacijent u kontrolnoj grupi umro 289. dana ispitivanja. Dodatno, ni u grupi koja je primala lijek Spinraza, ni u kontrolnoj grupi s placebo postupkom, ni za jednog pacijenta nije bila potrebna primjena trajne ventilacije. Od 13 pacijenata koji su imali SMA s početkom u dojenačkoj starosti, 7 od 9 pacijenata (78%, interval pouzdanosti 95%: 45, 94) u grupi koja je primala lijek Spinraza i 0 od 4 pacijenata (0%; interval pouzdanosti 95%: 0, 60) u grupi s placebo postupkom zadovoljili su kriterije odgovora za ključne tačke motoričkog razvoja (u skladu s HINE skalom - dijelom 2: povećanje za ≥ 2 boda [ili maksimalni rezultat] u sposobnosti udaranja nogicama ili povećanje za ≥ 1 bod za ključne tačke motoričkog razvoja u pogledu kontrole glave, prevrtanja, sjedenja, puzanja, stajanja ili hodanja i poboljšanje u više kategorija ključnih tačaka motoričkog razvoja nego pogoršanje). Od 8 pacijenata koji su imali SMA s kasnijim početkom, 4 od 5 pacijenata (80%, interval pouzdanosti 95%: 38, 96) u grupi lijeka Spinraza i 2 od 3 pacijenta (67%; interval pouzdanosti 95%: 21, 94) u kontrolnoj grupi s placebo zadovoljilo je kriterije definicije odgovora.

Odrasli

Podaci iz stvarne kliničke primjene podupiru efikasnost nusinersena u stabiliziranju ili poboljšanju motoričke funkcije kod nekih odraslih pacijenata s SMA tipa II i III.

Do 14. mjeseca liječenja nusinersenom broj pacijenata s klinički značajnim poboljšanjem u odnosu na početni rezultat za HFMSE (≥ 3 boda) bio je 53 od 129 pacijenata, broj pacijenata s klinički značajnim poboljšanjem rezultata za RULM (≥ 2 boda) bio je 28 od 70, a među populacijom koja može hodati 25 od 49 za 6MWT (≥ 30 metara).

Podaci o sigurnosti u odrasloj populaciji u skladu su s poznatim sigurnosnim profilom nusinersena i s popratnim bolestima povezanim s osnovnom bolešću SMA.

Predsimptomatska dojenčad

Ispitivanje CS5 (NURTURE) otvoreno je ispitivanje kod predsimptomatske dojenčadi s genetskom dijagnozom SMA, koja je bila uključena u ispitivanje kod starosti od 6 sedmica ili manje. Smatralo se da će pacijenti u ovom ispitivanju najvjerojatnije razviti tip I ili tip II SMA. Medijan starosti u kojoj su primili prvu dozu iznosio je 22 dana.

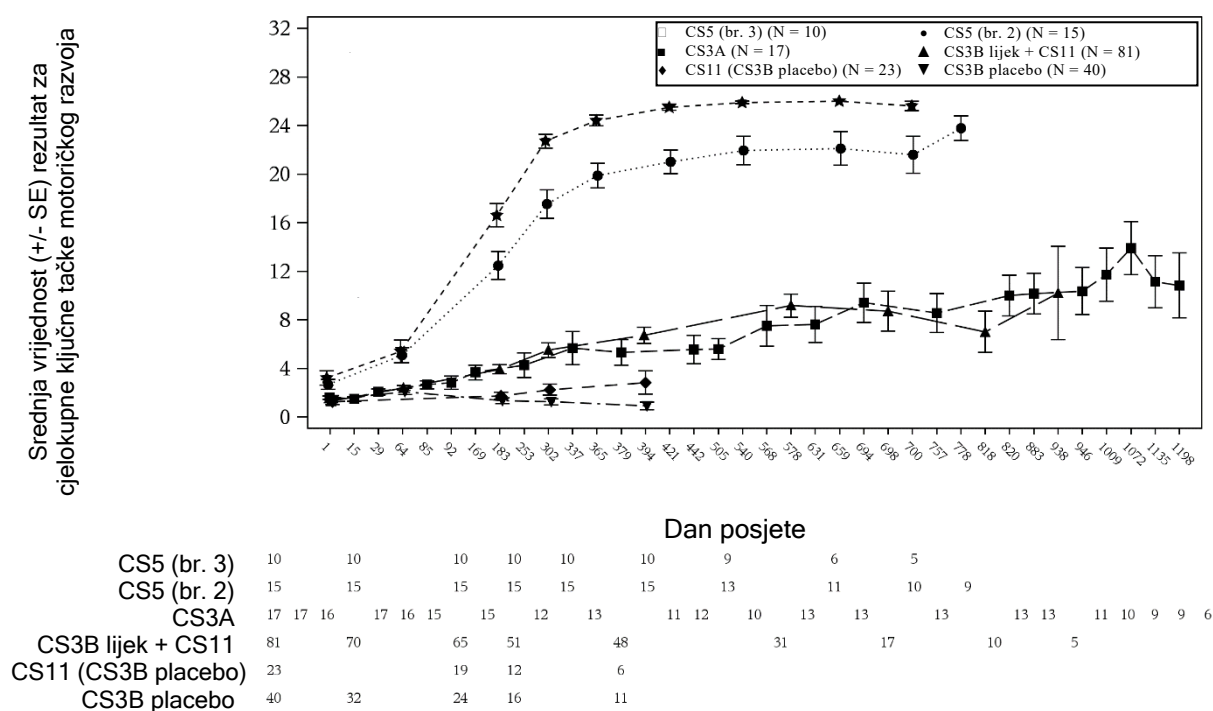
Privremena analiza provedena je kada je medijan perioda kojeg su pacijenti proveli u ispitivanju bio 27,1 mjesec (15,1 do 35,5 mjeseci), a medijan starosti tokom posljednje posjete bio je 26,0 mjeseci (14,0 do 34,3 mjeseci). U trenutku privremene analize svih 25 pacijenata (2 kopije gena SMN2, n = 15; 3 kopije gena SMN2, n = 10) bilo je živih i bez trajne ventilacije. Primarni ishod, vrijeme do smrti ili respiratornu intervenciju (definisanu kao invazivnu ili neinvazivnu ventilaciju tokom ≥ 6 sati dnevno kontinuirano tokom ≥ 7 uzastopnih dana ili traheostomiju) nije bilo moguće procijeniti jer je događaja bilo premalo. Za četiri pacijenta (2 kopije SMN2) bila je potrebna respiratorna intervencija tokom > 6 sati dnevno kontinuirano tokom ≥ 7 uzastopnih dana, a kod svih njih je ventilatorna podrška uvedena tokom akutne reverzibilne bolesti.

Pacijenti su postigli ključne tačke razvoja koje se nisu očekivale za tip I ili tip II SMA i više su odgovarale normalnom razvoju. U trenutku privremene analize svih 25 (100%) pacijenata samostalno je sjedilo, što je ključna tačka motoričkog razvoja prema SZO-u, a 22 pacijenata (88%) hodalo je bez pomoći. Među pacijentima starijim od raspona koji je SZO definisao za očekivanu starost postignuća (95. percentil), 17 od 22 (77%) hodalo je samostalno. Srednja vrijednost CHOP INTEND rezultata na posljednjoj procjeni bila je 61,0 (46 do 64) kod pacijenata s 2 kopije SMN2 i 62,6 (58 do 64) kod pacijenata s 3 kopije SMN2.

Svi su pacijenti na posljednjoj procjeni imali sposobnost sisanja i gutanja, a 22 (88%) dojenčadi postiglo je maksimalni rezultat za HINE - 1. dio.

Udio pacijenata koji su razvili klinički manifestnu SMA ocijenjen je među pacijentima koji su u vrijeme privremene analize imali obavljen pregled 700. dana (n=16). Kriteriji definisani protokolima ispitivanja za klinički manifestnu SMA uključivali su telesnu težinu prilagođenu za starost ispod petog percentila prema SZO-u, smanjenje za 2 ili više glavnih percentila krive povećanja težine, postavljanje perkutane gastrostome i/ili nemogućnost postizanja očekivanih ključnih tačaka motoričkog razvoja primjerenih starosti prema SZO-u (samostalno sjedenje, stajanje uz pomoć, puzanje četveronoške, hodanje uz pomoć, samostalno stajanje i samostalno hodanje). Na 700. dan, 7 od 11 pacijenata (64%) s 2 kopije gena SMN2 i 0 od 5 pacijenata (0%) s 3 kopije SMN2 zadovoljavali su protokolom definisane kriterije za klinički manifestni SMA, međutim ti pacijenti su dobijali na tjelesnoj težini i postizali tačke razvoja prema SZO-u, što nije u skladu s tipom I SMA. Poređenje postignutih ključnih tačaka motoričkog razvoja među pacijentima koji su imali simptomatsku SMA s početkom u dojenačkoj starosti ili predsptomatskom SMA prikazano je na slici 3.

Slika 3: Promjena u ključnim tačkama motoričkog razvoja prema pregledu HINE po danima ispitivanja za ispitivanja CS3B (liječena grupa i kontrolna grupa s placebo), CS3A, CS5 i CS11



Populacija prikazana na slici: Ispitanici iz CS5 u ITT grupi s brojem kopija SMN2 naznačenim u zagradama, CS3A: ispitanici s 2 kopije SMN2, CS3B: ispitanici s 2 kopije SMN2 u ITT grupi.

Za CS3B podaci su ograđeni u intervale na osnovu vremena od početne vrijednosti.

Ni za jedno ispitivanje nisu isctane posjete s $n < 5$.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika jedne doze i višestrukih doza nusinersena, primijenjenog putem intratekalne injekcije, bila je utvrđena kod pedijatrijskih pacijenata kod kojih je dijagnosticirana SMA.

Apsorpcija

Intratekalna injekcija nusinersena u cerebrospinalnu tečnost omogućava nusinersenu u cerebrospinalnoj tečnosti da se u potpunosti distribuira do ciljnih tkiva u centralnom nervnom sistemu (CNS). Srednja vrijednost najnižih koncentracija nusinersena u cerebrospinalnoj tečnosti povećala se približno 1,4 do 3 puta nakon višestrukih udarnih doza i doza održavanja i postigla je stanje dinamičke ravnoteže unutar približno 24 mjeseca. Nakon intratekalne primjene, najniže koncentracije nusinersena u plazmi bile su relativno niske u poređenju s najnižim koncentracijama u cerebrospinalnoj tečnosti. Medijan vrijednosti T_{max} u plazmi bio je u rasponu od 1,7 do 6,0 sati. Srednje vrijednosti C_{max} i PIK u plazmi povećavale su se približno proporcionalno dozi u procijenjenom rasponu doza. Nije bilo akumulacije u mjerama izloženosti u plazmi (C_{max} i PIK) nakon višestrukih doza.

Distribucija

Podaci dobijeni nakon obdukcije pacijenata (n=3) pokazuju da se intratekalno primijenjen nusinersen na široko distribuira unutar CNS-a, postićući terapijske nivoe u ciljnim tkivima kičmene moždine. Prisutnost nusinersena bila je dokazana i u neuronima i u drugim vrstama ćelija u kičmenoj moždini i mozgu, kao i u perifernim tkivima, kao što su skeletni mišići, jetra i bubrezi.

Biotransformacija

Nusinersen se metabolizira sporo i pretežno putem hidrolize posredovane egzonukleazama (3' i 5') i nije supstrat, inhibitor ili induktor enzima CYP450.

Eliminacija

Procjenjuje se da je srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije iz cerebrospinalne tečnosti 135 do 177 dana. Očekivani primarni put eliminacije nusinersena i njegovih metabolita je izlučivanje urinom.

Interakcije

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da nusinersen nije ni induktor ni inhibitor oksidativnog metabolizma posredovanog CYP450 pa zato ne bi trebao ometati druge lijekove koji koriste ove metaboličke puteve. Nusinersen nije ni supstrat ni inhibitor prijenosnika BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ili BSEP kod ljudi.

Karakteristike u posebnim populacijama pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Farmakokinetika nusinersena kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije ispitana. Efekat zatajavanja jetre ili bubrega kao kontrolne varijable nije se mogao u potpunosti procijeniti u populacijskom farmakokinetičkom modelu s obzirom na to da su pacijenti s klinički značajnim zatajavanjem jetre ili bubrega rijetki. Populacijske farmakokinetičke analize nisu otkrile nikakvu vidljivu korelaciju između kliničko-hemijskih znakova funkcije jetre i bubrega i varijabilnosti između ispitnika.

Rasa

Većina ispitivanih pacijenata bili su bijelci. Populacijska farmakokinetička analiza pokazuje da rasa najvjerojatnije ne utiče na farmakokinetiku nusinersena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost/kancerogenost

Nema dokaza da je nusinersen genotoksičan. Nusinersen nije bio kancerogen u 2-godišnjem ispitivanju na miševima pri nivou izloženosti u plazmi 104 puta većem nego kod pacijenata koji su primali 12 mg nusinersena kao dozu održavanja.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena su pomoću supkutane primjene nusinersena kod miševa i kunića. Nije bio primijećen uticaj na plodnost mužjaka i ženki ili embriofetalni razvoj ili prenatalni ili postnatalni razvoj.

Toksikologija

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (u trajanju od 14 sedmica i 53 sedmice) primijenjenih intratekalno mladim makaki majmunima, nusinersen se dobro podnosio. Izuzetak je bio akutni, prolazni deficit u spinalnim refleksima donjeg dijela kičmene moždine, koji je u oba ispitivanja nastao pri najvišem nivou doze (3 ili 4 mg po dozi; što odgovara 30 ili 40 mg po intratekalnoj dozi kod pacijenata). Ovi efekti su bili primijećeni unutar nekoliko sati nakon primjene doze i uglavnom su se povukli unutar 48 sati.

U 53-sedmičnom ispitivanju intratekalne primjene doza kod makaki majmuna nisu bili primijećeni toksični efekti pri nivoima koji su bili do 14 puta viši od preporučene godišnje kliničke doze održavanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Natrijum dihidrogenfosfat dihidrat
Natrijum hidrogenfosfat
Natrijum hlorid
Kalijum hlorid
Kalcijum hlorid dihidrat
Magnezijum hlorid heksahidrat
Natrijum hidroksid (za podešavanje pH)
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju zbog zaštite od svjetlosti.

Ako čuvanje u frižideru nije moguće, lijek Spinraza se može čuvati u originalnoj kutiji zaštićen od svjetlosti na temperaturi od 30 °C ili nižoj do 14 dana.

Prije primjene, neotvorene bočice lijeka Spinraza mogu se izvaditi iz frižidera i ponovo vratiti u frižider po potrebi. Ako se izvadi iz originalnog pakovanja, ukupno vrijeme koje je lijek proveo izvan frižidera ne smije biti duže od 30 sati, na temperaturi koja ne prelazi 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Bočica od stakla tipa I od 5 mL s čepom od bromobutilne gume i aluminijskim prstenom i plastičnim zatvaračem.

Veličina pakovanja od jedne bočice po kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Samo za jednokratnu upotrebu.

Uputstva za pripremu lijeka prije primjene

1. Prije primjene, bočicu lijeka Spinraza treba pregledati da ne sadrži čestice. Ako se primijete čestice i/ili ako tečnost u bočici nije bistra i bezbojna, bočicu se ne smije upotrijebiti.
2. Pripremu rastvora lijeka Spinraza za intratekalnu primjenu treba izvoditi aseptičkom tehnikom.
3. Prije primjene, bočicu treba izvaditi iz frižidera i ostaviti da se zagrije na sobnoj temperaturi (25 °C) bez upotrebe vanjskih izvora toplote.
4. Ako bočica ostane neotvorena i rastvor nije upotrijebljen, treba je vratiti u frižider (vidjeti dio 6.4).
5. Neposredno prije primjene uklonite plastični zatvarač i uvedite iglu šprice u bočicu kroz sredinu prstena kako biste izvukli odgovarajući volumen. Lijek Spinraza se ne smije razrjeđivati. Nije potrebna upotreba vanjskih filtera.
6. Ako se rastvor uvučen u špricu ne primijeni unutar 6 sati, rastvor se mora baciti.
7. Bilo koji neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Biogen International GmbH, Neuhofstrasse 30, 6340 Baar, Švajcarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS, Biotek Allé 1, DK - 3400 Hillerød, Danska
ili

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

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

„MEDIS INTERNATIONAL“ d.o.o. Sarajevo, Ahmeta Muratbegovića 2, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Spinraza 1 x 12 mg/5 mL rastvor za injekciju: 04-07.3-1-6697/21 od 27.10.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

01.10.2024.