

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spinraza 12 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Fiecare ml conține nusinersen 2,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Spinraza este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

Doze

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

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

Durata tratamentului

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

Doze omise sau întârziate

Dacă o doză de încărcare sau întreținere este întârziată sau omisă, Spinraza trebuie administrat conform schemei din Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Recomandări pentru doza întârziată sau omisă

Doză întârziată sau omisă		Momentul administrării dozei
Doză de încărcare		
Se administrează doza de încărcare întârziată sau omisă cât mai curând posibil, cu un interval de cel puțin 14 zile între doze; se continuă cu doza următoare, la intervalele prescrise de la ultima doză. De exemplu, dacă a treia doză de încărcare este administrată cu 30 de zile întârziere în ziua 58 (în loc de schema inițială în ziua 28), atunci a patra doză de încărcare trebuie administrată 35 de zile mai târziu, în ziua 93 (în loc de schema inițială în ziua 63), iar doza de întreținere trebuie administrată la 4 luni după aceea.		
Doză de întreținere		Momentul administrării dozei
La > 4 și < 8 luni de la ultima doză	- Se administrează doza de întreținere întârziată cât mai curând posibil; apoi - Următoarea doză de întreținere conform datei din schema inițială, atât timp cât aceste două doze sunt administrate la un interval de cel puțin 14 zile una de cealaltă*;	
La ≥ 8 și < 16 luni de la ultima doză	Se administrează doza omisă cât mai curând posibil și apoi următoarea doză după 14 zile*;	
La ≥ 16 și < 40 luni de la ultima doză	Se administrează doza omisă cât mai curând posibil și apoi următoarea doză după 14 zile, urmată de a treia doză după 14 zile*;	
La ≥ 40 luni de la ultima doză	Se administrează întreaga schemă de încărcare la intervalele prescrise (zilele 0, 14, 28 și 63)*;	

* Conform recomandărilor de mai sus, o doză de întreținere trebuie administrată la 4 luni de la ultima doză și repetată la interval de 4 luni.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Spinraza este destinat administrării intratecale, prin puncție lombară.

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

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

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

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Procedura de puncție lombară

Există un risc de apariție a reacțiilor adverse ca urmare a procedurii de puncție lombară (de exemplu, arahnoidită, cefalee, dursalgie, vărsături, vezi pct. 4.8). Dificultățile potențial asociate cu această cale de administrare pot fi observate la pacienții cu vârsta foarte mică și la pacienții cu scolioză. Utilizarea ecografiei sau a altor tehnici imagistice pentru a ajuta la administrarea intratecală a Spinraza rămâne la latitudinea medicului. În cazul în care se suspectează arahnoidita, trebuie efectuată o examinare IRM pentru a confirma arahnoidita și amploarea inflamației. Identificarea arahnoiditei reprezintă o contraindicație de utilizare a locului de injectare respectiv până la înfîrmarea inflamației locale.

Trombocitopenie și anomalii de coagulare

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

Toxicitate renală

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

Hidrocefalie

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

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon de 5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Potasiu

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per flacon de 5 ml, adică practic „nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) asociate cu administrarea Spinraza prin puncție lombară au fost cefalee, vărsături și dursalgie.

Siguranța Spinraza a fost evaluată în studii clinice, pe baza a două studii clinice de fază 3 la sugari (CS3B) și la copii (CS4) cu AMS, alături de un studiu de fază 2 la sugari și copii cu AMS (CS7) și studii în regim deschis, incluzând sugari presimptomatici (CS5) diagnosticați din punct de vedere genetic cu AMS și sugari și copii cu AMS. Studiul CS11 a înrolat pacienți cu debut infantil și cu debut tardiv, incluzându-i pe cei care au încheiat studiile CS3B, CS4 și CS12. Dintre cei 352 de pacienți cărora li s-a administrat Spinraza timp de maxim 10,8 ani, 256 de pacienți au primit tratamentul timp de cel puțin 5 ani.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Evaluarea siguranței Spinraza se bazează pe datele de la pacienții din studii clinice și monitorizarea după punerea pe piață. RA asociate cu administrarea Spinraza sunt centralizate în Tabelul 2.

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele date de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

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

Tabelul 2: Reacții adverse asociate administrării Spinraza

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Infecții și infestări	Meningită	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate**	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee* Meningită aseptică Arahnoidită	Foarte frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături*	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie*	Foarte frecvente

*Reacții adverse considerate ca fiind asociate procedurii de puncție lombară. Aceste reacții pot fi considerate manifestări ale sindromului post-puncție lombară. Aceste reacții adverse au fost raportate în CS4 (AMS cu debut tardiv) cu o incidență cu cel puțin 5% mai mare la pacienții tratați cu Spinraza (n=84) comparativ cu grupul de control cu procedură simulată.

**De exemplu, angiodem, urticarie și erupție cutanată tranzitorie.

Evenimente de hidrocefalie comunicantă au fost observate în experiența de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

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

Imunogenitate

Răspunsul imunogen la nusinersen a fost determinat la 342 de pacienți cu probe de plasmă recoltate după intrarea în studiu, evaluate în ceea ce privește anticorpii anti-medicament (AAM). În ansamblu, 36 dintre pacienți tratați cu Spinraza (11%) au dezvoltat AAM emergenți terapeutic, dintre care 14 (4%) cazuri au fost tranzitorii și 22 (6%) au fost persistente. Nu s-au observat efecte perceptibile ale AAM asupra eficacității sau siguranței, măsurate prin incidența EA, inclusiv hipersensibilitate, reacție anafilactică și angioedem.

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți simptomatici

Debut la sugari

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

Vârsta mediană a debutului semnelor și simptomelor clinice de AMS a fost de 6,5 săptămâni la pacienții tratați cu Spinraza, comparativ cu 8 săptămâni la pacienții din grupul de control cu procedura simulată, 99% dintre pacienți având 2 copii ale genei SMN2 și considerându-se astfel ca fiind cel mai probabil să dezvolte AMS tipul I. Vârsta mediană la momentul în care pacienților li s-a administrat prima doză a fost de 164,5 zile pentru pacienții tratați și de 205 zile pentru cei din grupul de control cu procedură simulată. Caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost în mare parte similare la pacienții tratați cu Spinraza și la pacienții din grupul de control cu procedura simulată, cu excepția faptului că pacienții tratați cu Spinraza la intrarea în studiu au prezentat un procent mai mare, comparativ cu pacienții din grupul de control cu procedura simulată, de respirație paradoxală (89% față de 66%), pneumonie sau simptome respiratorii (35% față de 22%), dificultăți de înghițire sau hrănire (51% față de 29%) și necesitatea de asistență respiratorie (26% față de 15%).

La analiza finală, un procent mai mare de pacienți, semnificativ din punct de vedere statistic, au atins un punct de reper al răspunsului motor, conform definiției, în grupul de tratament cu Spinraza (51%), față de grupul de control cu procedură simulată (0%) ($p < 0,0001$). Timpul până la deces sau ventilație permanentă (≥ 16 ore de ventilație/zi continuu timp de > 21 de zile, în absența unui eveniment reversibil acut sau a traheostomiei) a fost analizat drept obiectiv principal final de evaluare. Efectele semnificative statistic asupra supraviețuirii fără evenimente, supraviețuirii generale, procentului de pacienți care ating un punct de reper al răspunsului motor, conform definiției și procentul de pacienți cu o îmbunătățire de cel puțin 4 puncte față de intrarea în studiu a scorului Testului pentru sugari al Children's Hospital of Philadelphia privind boala neuromusculară (test CHOP INTEND - *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*) au fost observate la pacienții din grupul de tratament cu Spinraza, comparativ cu cei din grupul de control cu procedură simulată (Tabelul 3).

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

Tabelul 3: Obiective finale principale și secundare de evaluare la analiza finală – Studiul CS3B

Parametru de eficacitate	Pacienți tratați cu Spinraza	Pacienți din grupul de control cu procedură simulată
Supraviețuire		
Supraviețuire fără evenimente ² Numărul de pacienți care au decedat sau cărora li s-a administrat ventilație permanentă Rată de risc (ÎÎ 95%) Valoare p ⁶	31 (39%)	28 (68%)
	0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	
Supraviețuire generală ² Numărul de pacienți care au decedat Rată de risc (ÎÎ 95%) Valoare p ⁶	13 (16%)	16 (39%)
	0,37 (0,18 – 0,77) p=0,0041	
Funcție motorie		
Punct de reper al răspunsului motor ³ Procentul de pacienți care au îndeplinit criteriile predefinite pentru atingerea unui punct de reper al răspunsului motor (HINE secțiunea 2) ^{4,5} Procentul în Ziua 183 Procentul în Ziua 302 Procentul în Ziua 394 Procentul de pacienți cu îmbunătățire a scorului total pentru punctele de reper ale răspunsului motor Procentul de pacienți cu agravare a scorului total pentru punctele de reper ale răspunsului motor	37 (51%) ¹ p<0,0001 41% 45% 54% 49 (67%) 1 (1%)	0 (0%) 5% 0% 0% 5 (14%) 8 (22%)

Parametru de eficacitate	Pacienți tratați cu Spinraza	Pacienți din grupul de control cu procedură simulată
CHOP INTEND³		
Procentul de pacienți care au obținut o îmbunătățire de 4 puncte	52 (71%) $p < 0,0001$	1 (3%)
Procentul de pacienți care au obținut o agravare de 4 puncte	2 (3%)	17 (46%)
Procentul de pacienți cu orice fel de îmbunătățire	53 (73%)	1 (3%)
Procentul de pacienți cu orice fel de agravare	5 (7%)	18 (49%)

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

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

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

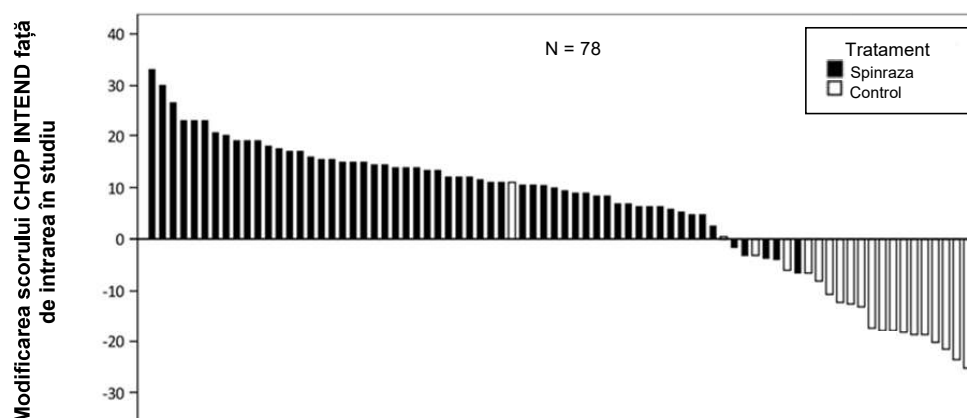
⁴Evaluat la vizita de studiu din Ziua 183, Ziua 302 și Ziua 394, oricare este mai târziu.

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

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

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

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



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

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

Pentru a permite urmărirea pe termen lung a acestor pacienți, la finalul studiului CS3B, 89 de pacienți (Spinraza: $n=65$; grup de control cu procedură simulată: $n=24$) au fost înrolați în studiul CS11 (SHINE). Studiul CS11 este un studiu de extensie în regim deschis pentru pacienții cu AMS care au participat anterior la alte studii clinice cu Spinraza. La pacienții randomizați la Spinraza în Studiul CS3B și incluzând extensia tratamentului cu Spinraza în studiul CS11, medicația a fost administrată pacienților timp de 6 până la 3 043 de zile (mediana 2 443 de zile). La pacienții randomizați la placebo

în Studiul CS3B și care au inițiat tratamentul cu Spinraza în Studiul CS11, medicația a fost administrată pacienților timp de 65 până la 2 520 de zile (mediana 2 090 de zile).

Ameliorarea funcției motorii a fost observată la pacienții care au continuat tratamentul cu Spinraza din studiul CS3B, precum și la cei care au inițiat tratamentul cu Spinraza în studiul CS11 (Figura 3), beneficiul cel mai mare fiind observat la pacienții care au început tratamentul mai timpuriu. Majoritatea pacienților erau în viață la ultima vizită după inițierea tratamentului cu Spinraza fie în Studiul CS3B, fie în Studiul CS11.

Pacienții care au inițiat tratamentul cu Spinraza în studiul CS3B aveau o vârstă mediană de 5,5 luni (interval: 1,7 până la 14,9 luni). De la inițierea Spinraza și inclusiv extensia tratamentului din studiul CS11, timpul median până la deces sau ventilație permanentă a fost de 1,4 ani. La sfârșitul studiului CS11, supraviețuiseră 60 din 81 de pacienți (74%) și 41 din 81 de pacienți (51%) supraviețuiseră și nu întruniseră definiția ventilației permanente în studiul CS11. Scorul mediu al reperelor motorii totale HINE-2 a crescut cu 5,3 (SD 4,6; n=52) și scorul CHOP INTEND a crescut cu 18,4 (DS 14,7; n=38) puncte de la inițierea tratamentului cu Spinraza până la vizita de monitorizare din ziua 394 și, respectiv, 2 198.

Pacienții randomizați la placebo în Studiul CS3B și care au inițiat tratamentul cu Spinraza în studiul CS11 aveau vârsta mediană de 17,8 luni (interval 10,1 până la 23,0 luni). Înainte de inițierea tratamentului cu Spinraza, 12 din 24 de pacienți (50%) nu întruniseră definiția ventilației permanente în Studiul CS11. Timpul median până la deces sau ventilație permanentă a fost de 2,76 ani după inițierea Spinraza în studiul CS11. La sfârșitul studiului CS11, 19 din 24 de pacienți (79%) supraviețuiseră și 6 din 12 pacienți (50%) supraviețuiseră fără ventilație permanentă. S-a observat o îmbunătățire a scorului mediu total al punctului de reper al răspunsului motor de 1,4 (DS 1,8; n=12) și a scorului CHOP INTEND de 11,5 (DS 7,051; n=12) de la intrarea în studiu a Studiului CS11 până la vizita de monitorizare din ziua 394 și, respectiv, 2 198.

Aceste rezultate sunt susținute de un studiu de fază 2 în regim deschis, efectuat la pacienți simptomatici diagnosticați cu AMS (CS3A). Vârsta mediană a debutului semnelor și simptomelor clinice a fost de 56 de zile și pacienții au avut fie 2 copii ale genei SMN2 (n=17), fie 3 copii ale genei SMN2 (n=2) (număr de copii ale genei SMN2 necunoscut la 1 pacient). S-a considerat că pacienții din acest studiu vor dezvolta cel mai probabil AMS tipul I. Vârsta mediană la prima doză a fost de 162 de zile.

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

Debut tardiv

Studiul clinic CS4 (CHERISH) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu procedură simulată, efectuat la 126 de pacienți simptomatici cu AMS cu debut tardiv (debutul simptomelor după vârsta de 6 luni). Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 fie la Spinraza (cu administrare a 3 doze de încărcare și urmate de doze de întreținere la fiecare 6 luni), fie la grupul de control cu procedură simulată, cu o durată a tratamentului variind între 324 și 482 de zile. Vârsta mediană la selecție a fost de 3 ani și vârsta mediană la debutul semnelor și simptomelor clinice de AMS a fost de 11 luni. Majoritatea pacienților (88%) au avut 3 copii ale genei SMN2 (8% au avut

2 copii, 2% au avut 4 copii și 2% au avut un număr de copii necunoscut). La intrarea în studiu, pacienții au avut un scor mediu de 21,6 pe Scala Hammersmith extinsă privind funcționarea motorie (HFMSE - *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*), un scor mediu de 19,1 la testul standard revizuit pentru membrele superioare (RULM - *Revised Upper Limb Module*), toți au reușit să stea în șezut în mod independent și niciunul dintre pacienți nu a reușit să meargă în mod independent. S-a considerat că pacienții din acest studiu vor dezvolta cel mai probabil AMS tipul II sau III. Caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost în general similare, cu excepția unui dezechilibru între procentul de pacienți care avuseseră vreodată capacitatea de a sta în picioare fără sprijin (13% dintre pacienți în grupul de tratament cu Spinraza și 29% în grupul de control cu procedură simulată) sau de a merge fără sprijin (24% dintre pacienți în grupul de tratament cu Spinraza și 33% în grupul de control cu procedură simulată).

La analiza finală, în grupul la care s-a administrat Spinraza s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului HFMSE de la intrarea în studiu până în luna 15 comparativ cu grupul de control cu procedură simulată (Tabelul 4, Figura 2). Analiza a fost realizată în cadrul populației ITT (Spinraza: n=84; grup de control cu procedură simulată: n=42), iar datele HFMSE după intrarea în studiu pentru pacienții care nu au avut o vizită în luna 15 au fost calculate folosind metoda imputărilor multiple. O analiză a subsetului de pacienți din populația ITT la care s-au înregistrat valorile în luna 15 a demonstrat rezultate consecvente și semnificative statistic. Dintre cei cu valori înregistrate în luna 15, un procent mai mare dintre subiecții tratați cu Spinraza au manifestat îmbunătățire a scorului HFMSE total comparativ cu grupul de control cu procedură simulată (73% față de, respectiv, 41%) și un procent mai mic dintre subiecții tratați cu Spinraza au manifestat agravare (23% față de, respectiv, 44%). Criteriile secundare finale de evaluare, inclusiv măsurătorile funcționale și atingerea punctelor de reper ale răspunsului motor definite de OMS, au fost testate statistic formal și sunt descrise în Tabelul 4.

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

Tabelul 4: Obiective finale principale și secundare de evaluare la analiza finală – Studiul clinic CS4¹

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

¹CS4 a fost oprit după analiza statistică pozitivă a obiectivului principal final de evaluare la analiza intermediară (s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului HFMSE de la intrarea în studiu pacienții tratați cu Spinraza comparativ cu

pacienții din grupul de control cu procedură simulată (Spinraza comparativ cu grupul de control cu procedură simulată: 4,0 comparativ cu -1,9; $p=0,0000002$)

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

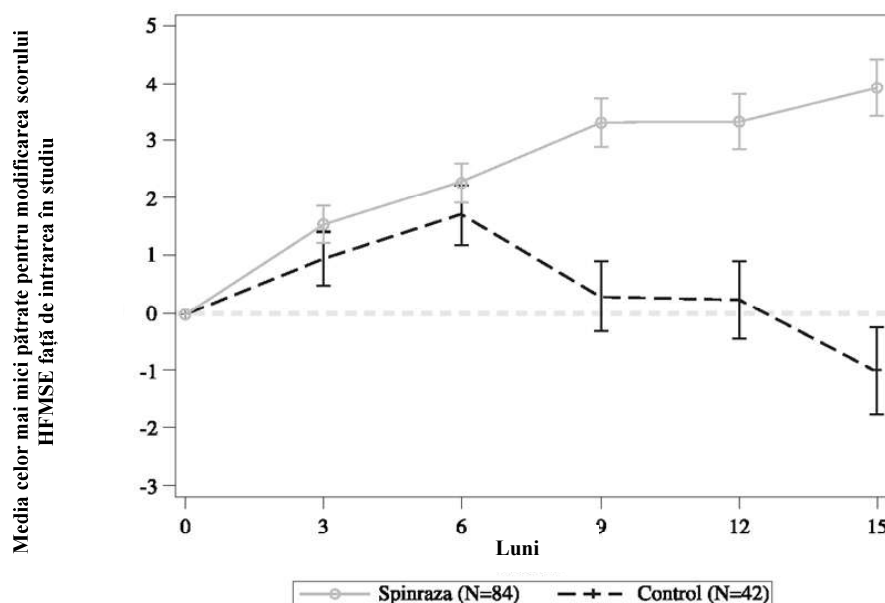
³Media celor mai mici pătrate

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

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

⁶Valoarea nominală p

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



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

²Barele de eroare denotă eroarea standard +/-

La încheierea studiului CS4 (CHERISH), 125 de pacienți (83 cu Spinraza și 42 cu placebo) au fost înrolați în studiul CS11 (SHINE), în care tuturor pacienților li s-a administrat Spinraza. Majoritatea pacienților tratați cu Spinraza au prezentat stabilizarea și îmbunătățirea funcției motorii, beneficiul cel mai mare fiind observat la pacienții la care tratamentul a fost inițiat mai timpuriu.

Pacienții care au inițiat tratamentul cu Spinraza în studiul CS4 aveau o vârstă mediană de 4,1 ani (interval 2,1 până la 9,2 ani). De la inițierea Spinraza și inclusiv extensia tratamentului în Studiul CS11, medicația a fost administrată pacienților pentru o perioadă mediană de 7,2 ani (interval 1,3 până la 8,4 ani). Scorul mediu HFMSE a crescut cu 1,3 (DS 9,4 $n=54$) și scorul mediu RULM a crescut cu 6,4 (DS 6,5 $n=54$) în ziua vizitei de monitorizare 2 070.

Pacienții randomizați la placebo în Studiul CS4 au inițiat tratamentul cu Spinraza în Studiul CS11 la o vârstă mediană de 4,9 ani (interval 3,3 până la 9,0 ani). De la inițierea Spinraza în Studiul CS11, medicația a fost administrată pacienților pentru o perioadă mediană de 5,8 ani (interval 2,7 până la 6,7 ani). Scorul mediu HFMSE a scăzut cu 1,3 (DS 9,3 $n=22$) și scorul RULM a crescut cu 4,2 (DS 4,4 $n=23$) puncte în ziua vizitei de monitorizare 2 070.

În schimb, evoluția naturală a bolii la pacienții netratați, cu vârsta și caracteristicile clinice similare arată o pierdere progresivă a funcției motorii în timp, cu o scădere medie estimată a HFMSE de 6,6 puncte într-o perioadă similară de 5 ani.

Aceste rezultate sunt susținute de 2 studii clinice în regim deschis (studiul clinic CS2 și studiul clinic CS12). Analiza a inclus 28 de pacienți cărora li s-a administrat prima doză în studiul clinic CS2 și care

au fost transferați apoi în faza de extensie, studiul clinic CS12. În studii au fost înrolați pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 15 ani la momentul administrării primei doze. Dintre cei 28 de pacienți, 3 au avut vârsta de cel puțin 18 ani la ultima lor vizită de studiu. 1 dintre cei 28 de pacienți a avut 2 copii ale genei SMN2, 21 au avut 3 copii și 6 au avut 4 copii.

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

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

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

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

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

Adulți

Rezultatele clinice din lumea reală sprijină eficiența nusinersen pentru a stabiliza sau îmbunătăți funcția motorie la o parte a populației de pacienți adulți cu AMS tipul II și III. Până în luna 14 de tratament cu nusinersen, numărul de pacienți cu răspuns semnificativ clinic de îmbunătățire față de valoarea inițială pe HFMSE (> 3 puncte) a fost de 53 din 129 de pacienți, numărul de pacienți cu răspuns semnificativ clinic de îmbunătățire pe RULM (≥ 2 puncte) a fost de 28 din 70 și din cei care mergeau 25 din 49 pentru 6MWT (≥ 30 de metri)

Datele de siguranță la populația adultă sunt în conformitate cu profilul de siguranță cunoscut pentru nusinersen și cu comorbiditățile asociate bolii subiacente AMS.

Sugari presimptomatici

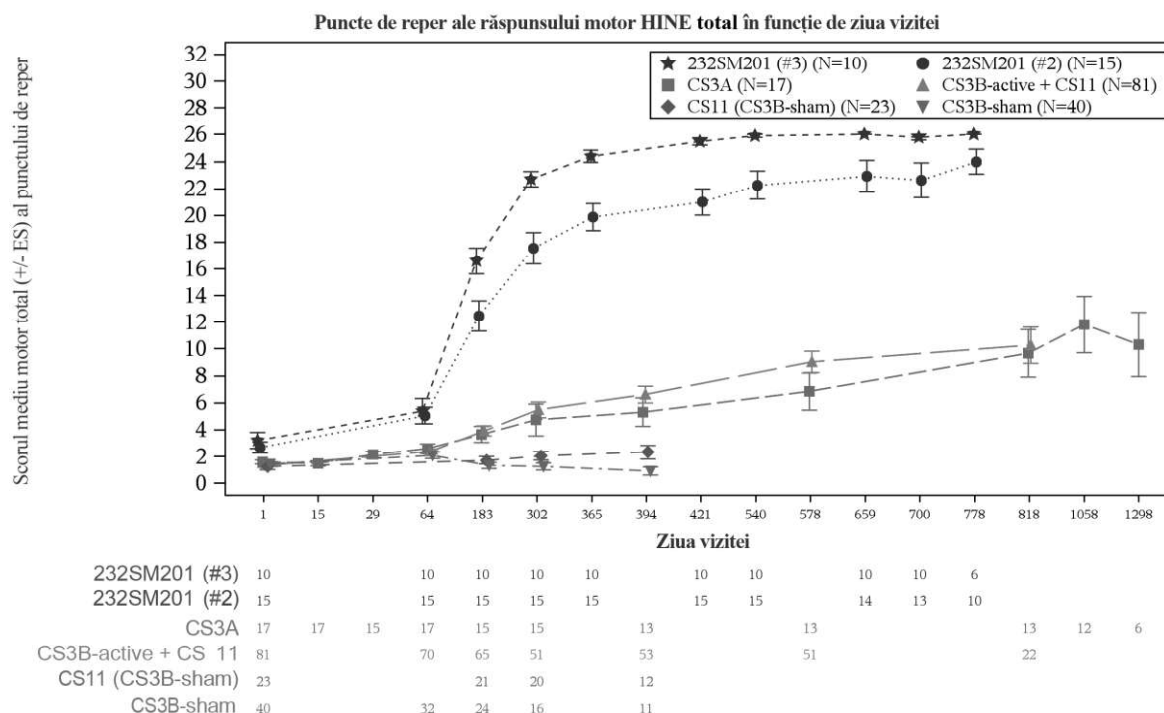
Studiul clinic CS5 (NURTURE) este un studiu clinic în regim deschis efectuat la sugari presimptomatici diagnosticați din punct de vedere genetic cu AMS, care au fost înrolați la vârsta de 6 săptămâni sau mai puțin. S-a considerat că pacienții din acest studiu vor dezvolta cel mai probabil AMS tipul I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

O analiză intermediară a fost efectuată când pacienții se aflaseră în studiu pentru o perioadă mediană de 48,3 luni (36,6 până la 57,1 luni), având o vârstă mediană la ultima vizită de 46,0 luni (34,0 până la 57,1 luni). La analiza intermediară, toți cei 25 de pacienți (2 copii ale genei SMN2, n=15; 3 copii ale genei SMN2, n=10) supraviețuiseră fără ventilație permanentă. Obiectivul principal final de evaluare, timpul până la deces sau intervenție respiratorie (definită ca ventilație invazivă sau neinvazivă timp de ≥ 6 ore/zi continuu timp de ≥ 7 zile consecutive sau traheostomie) nu a putut fi estimat din cauza numărului insuficient de evenimente. Patru pacienți (cu 2 copii ale genei SMN2) au necesitat intervenție respiratorie >6 ore/zi continuu timp de ≥ 7 zile și în cazul tuturor a fost inițiată asistența respiratorie în timpul unui eveniment reversibil acut.

Pacienții au atins puncte de reper ale răspunsului motor nepreconizate pentru AMS tipul I sau II și au avut o dezvoltare normală mai consecventă. La analiza intermediară, toți cei 25 (100%) pacienți au atins punctul de reper al răspunsului motor definit de OMS la statul în șezut fără sprijin, iar 23 (92%) pacienți au mers cu sprijin și 22 (88%) au reușit să meargă singuri. Douăzeci și unu (84%) de pacienți au obținut scorul CHOP INTEND maxim atins de 64. Toți pacienții erau capabili să sugă și să înghită la ultima vizită (Ziua 788), 22 (88%) dintre sugari atingând un scor maximal conform HINE Secțiunea 1.

Pacienții care au dezvoltat AMS cu manifestări clinice a fost evaluată la vizita din Ziua 700. Criteriile definite în protocol pentru AMS cu manifestări clinice au inclus greutatea ajustată în funcție de vârstă sub percentila cinci a OMS, o scădere de 2 sau mai multe curbe pe centilele creșterii în greutate, amplasarea unui tub gastric percutanat și/sau incapacitatea de a atinge punctele de reper a răspunsului motor definite de OMS specifice vârstei (stat în șezut fără sprijin, stat în picioare cu ajutor, mersul de-a bușilea pe mâini și genunchi, mersul cu ajutor, statul în picioare singur și mersul singur). Cinci (56%) pacienți au crescut în greutate și au atins punctele de reper ale răspunsului motor definite de OMS consecvent cu o dezvoltare normală. În Ziua 700, 7 din 15 pacienți (47%) cu 2 copii ale genei SMN2 și 0 din 5 pacienți (0%) cu 3 copii ale genei SMN2, au întrunit criteriile definite în protocol pentru AMS cu manifestări clinice, cu toate acestea, acești pacienți au crescut în greutate și au atins punctele de reper ale răspunsului motor definite de OMS, inconsecvent cu AMS tipul I. O comparație a atingerii punctelor de reper ale răspunsului motor în rândul pacienților cu AMS simptomatică cu debut infantil și AMS presimptomatică este prezentată în Figura 3.

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



Legendă: sham = control; active = activ

Populația redată în imagine: Subiecții 232SM201 din setul ITT cu numărul de copii ale genei SMN2 redat între paranteze, CS3A: Subiecții cu 2 copii ale genei SMN2, CS3B: Subiecții cu 2 copii ale SMN2 în setul ITT.

În cazul CS3A și CS3B, datele au fost împărțite în intervale pe baza timpului scurs de la intrarea în studiu.

În cazul 232SM201 și CS3A, vizitele cu $n < 5$ nu sunt calculate. Pentru grupurile rămase, vizitele cu $n < 10$ nu sunt calculate.

SURSA: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-HMOTOR-BYVIS-GRA-CLN.SAS

DATA: 18MAR2024

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) nusinersen după doze unice și multiple, administrate prin injecție intratecală, a fost stabilită la pacienți copii și adolescenți diagnosticați cu AMS.

Absorbție

Injecția intratecală a nusinersen în LCR permite nusinersen să fie complet disponibil pentru distribuția din LCR în țesuturile țintă ale sistemului nervos central (SNC). Creșterea medie a nivelurilor minime în LCR de la începutul fazei de întreținere până la ultimul moment de observare la toți pacienții a fost de aproximativ 3,2 ori și de 2,3 ori la populațiile cu debut mai tardiv și, respectiv, infantil. În general, datele FC cumulative colectate privind LCR până la sfârșitul CS11 au indicat că la pacienții cu SMA infantil și cu debut mai tardiv, schema de dozare standard (12 mg la fiecare 4 luni) duce la o concentrație în LCR la starea de echilibru timp de 7 până la 8 ani de tratament. După administrarea intratecală, concentrațiile plasmatice minime ale nusinersen au fost relativ scăzute comparativ cu concentrația minimă în LCR. Valorile T_{max} plasmatice mediane au variat între 1,7 și 6,0 ore. Valorile C_{max} și ASC plasmatice au crescut aproximativ proporțional cu doza pe parcursul intervalului de doză evaluat. Nu se observă nicio acumulare după doze multiple în determinările utilizate pentru expunerea plasmatică (C_{max} și ASC).

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Interacțiuni

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

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

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

Rasă

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Genotoxicitate/Carcinogenitate

Nusinersen nu a demonstrat dovezi de genotoxicitate. Nusinersen nu a fost carcinogen într-un studiu la șoarece cu durată de 2 ani, la valori de expunere plasmatică de 104 ori mai mari decât la pacienții cărora li s-a administrat nusinersen 12 mg ca tratament de întreținere.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

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

Toxicologie

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Dimensiunea ambalajului este de un flacon într-o cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Exclusiv de unică folosință.

Instrucțiuni pentru pregătirea medicamentului înainte de administrare

1. Flaconul de Spinraza trebuie inspectat pentru depistarea particulelor înainte de administrare. Dacă se observă particule și/sau lichidul din flacon nu este limpede și incolor, flaconul nu trebuie folosit.
2. Trebuie să se utilizeze tehnica aseptică la prepararea Spinraza soluție pentru administrare intratecală.
3. Flaconul trebuie scos de la frigider și lăsat să se încălzească la temperatura camerei (25°C), fără a folosi surse externe de căldură, înainte de administrare.
4. Dacă flaconul rămâne nedeschis și soluția nu este folosită, acesta trebuie reintrodus la frigider (vezi pct. 6.4).

5. Chiar înainte de administrare, se scoate capacul din plastic și se introduce acul seringii în flacon prin centrul sigiliului pentru a extrage volumul adecvat. Spinraza nu trebuie diluat. Nu este necesară utilizarea de filtre externe.
6. După extragerea în seringă, dacă soluția nu se folosește în decurs de 6 ore, trebuie aruncată.
7. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1188/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 mai 2017

Data ultimei reînnoiri: 31 ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025

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