

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spinraza 12 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje nusinersenum natriicum, což odpovídá nusinersenum 12 mg.

Jeden ml obsahuje nusinersenum 2,4 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý a bezbarvý roztok s pH přibližně 7,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Spinraza je indikován k léčbě spinální svalové atrofie vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Spinraza má zahájit pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou spinální svalové atrofie (*spinal muscular atrophy*, SMA).

Rozhodnutí o léčbě má být založeno na individualizovaném odborném zhodnocení očekávaných přínosů léčby pro konkrétního pacienta v porovnání s možnými riziky léčby přípravkem Spinraza. Pacienti se závažnou hypotonií a respiračním selháním při narození, kde nebyl přípravek Spinraza hodnocen, nemusí v důsledku závažného nedostatku proteinu SMN (*survival motor neuron*) zaznamenat klinicky významný přínos.

Dávkování

Přípravek Spinraza je určen k intratekálnímu podání pomocí lumbální punkce.

Doporučená dávka je 12 mg (5 ml) při jednom podání.

Léčba přípravkem Spinraza má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami ve dnech 0, 14, 28 a 63. Udržovací dávka má být potom podávána jednou za 4 měsíce.

Délka trvání léčby

Nejsou k dispozici informace o dlouhodobé účinnosti tohoto léčivého přípravku. Potřeba pokračování léčby má být pravidelně hodnocena a posuzována individuálně podle klinického stavu konkrétního pacienta a jeho odpovědi na léčbu.

Vynechané nebo zpožděné dávky

Pokud dojde ke zpoždění nebo vynechání nasycovací dávky, má být přípravek Spinraza podán co nejdříve, jak to bude možné, s odstupem mezi jednotlivými dávkami minimálně 14 dní. Potom se má pokračovat v předepsané frekvenci podávání. Pokud dojde ke zpoždění nebo vynechání udržovací dávky, má být přípravek Spinraza podán co nejdříve a v podávání přípravku se má pokračovat každé 4 měsíce.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Přípravek Spinraza nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. Bezpečnost a účinnost u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly stanoveny. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Porucha funkce jater

Přípravek Spinraza nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater. Přípravek Spinraza není metabolizován prostřednictvím enzymového systému cytochromu P450 v játrech, proto není pravděpodobné, že by u pacientů s poruchou funkce jater bylo zapotřebí upravit dávku (viz body 4.5 a 5.2).

Způsob podání

Léčbu má podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s prováděním lumbální punkce.

Přípravek Spinraza se podává prostřednictvím intratekální bolusové injekce po dobu 1 až 3 minut za použití spinální anestetické jehly. Injekce se nesmí podat do míst na kůži, která vykazují známky infekce či zánětu. Doporučuje se, aby se před podáním přípravku Spinraza odebral takový objem cerebrospinálního moku (*cerebral spinal fluid*, CSF), který odpovídá objemu přípravku Spinraza, který má být aplikován.

Při podání přípravku Spinraza může být zapotřebí sedace, pokud to vyžaduje klinický stav pacienta. Při provádění intratekálního podání přípravku Spinraza lze zvážit použití ultrazvuku (nebo jiné zobrazovací techniky), především u mladších pacientů a u pacientů se skoliózou. Při přípravě a podání přípravku Spinraza je nutné použít aseptický postup, viz Pokyny pro použití v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lumbální punkce

V souvislosti s provedením lumbální punkce existuje riziko výskytu nežádoucích účinků (např. bolest hlavy, bolest zad, zvracení, viz bod 4.8). Možné obtíže spojené s touto cestou podání mohou nastat u velmi mladých pacientů a u pacientů se skoliózou. Pro usnadnění provedení intratekálního podání přípravku Spinraza lze podle uvážení lékaře zvážit použití ultrazvuku nebo jiných zobrazovacích technik.

Trombocytopenie a koagulační abnormality

Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byly pozorovány koagulační abnormality a trombocytopenie včetně akutní těžké trombocytopenie. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se před podáním přípravku Spinraza provést laboratorní vyšetření trombocytů a koagulace.

Renální toxicita

Po subkutánním nebo intravenózním podání jiných antisense oligonukleotidů byla pozorována renální toxicita. Pokud je to klinicky indikováno, doporučuje se provést vyšetření bílkovin v moči (nejlépe za použití vzorku první ranní moči). Při přetrvávající zvýšené hladině bílkovin v moči se mají zvážit další vyšetření.

Hydrocefalus

V období po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených nusinersenem hlášeny případy komunikujícího hydrocefalu bez souvislosti s meningitidou nebo krvácením. Některým pacientům byla implantována ventrikuloperitoneální drenáž (shunt). U pacientů se sníženou úrovní vědomí se má zvážit vyšetření na hydrocefalus. Přínosy a rizika léčby nusinersenem u pacientů s ventrikuloperitoneální drenáží nejsou v současnosti známy a pokračování v léčbě po tomto zákroku je nutné pečlivě zvážit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. *In vitro* studie naznačily, že nusinersen není induktorem ani inhibítorem metabolismu zprostředkovaného CYP450. *In vitro* studie naznačují, že pravděpodobnost interakcí s nusinersenem kvůli kompetici o vazbu na plazmatické bílkoviny nebo kompetici s transportéry či kvůli inhibici transportérů je nízká.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání nusinersenu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Spinraza v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se nusinersen/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Spinraza.

Fertilita

Ve studiích toxicity na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samečů ani samic (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Spinraza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti přípravku Spinraza bylo založeno na dvou klinických studiích fáze III u kojenců (CS3B) a dětí (CS4) se SMA, společně s otevřenými studiiemi, které zahrnovaly presymptomatické novorozence/kojence s geneticky diagnostikovanou SMA a kojence a děti se SMA. Z 260 pacientů, kterým byl přípravek Spinraza podáván po dobu až 4 let, bylo 154 pacientů léčeno alespoň 1 rok.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících údajích frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1: Nežádoucí účinky související s provedením lumbální punkce, hlášené ve studii CS4 (pozdější nástup SMA), s incidencí nejméně o 5 % vyšší u pacientů léčených přípravkem Spinraza v porovnání s pacienty s předstíranou léčbou

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Kategorie frekvence ve skupině s přípravkem Spinraza, n=84
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení*	Velmi časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad*	Velmi časté

*Nežádoucí účinky, které jsou považovány za související s provedením lumbální punkce. Tyto účinky lze považovat za projevy postpunkčního syndromu.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

V průběhu používání přípravku Spinraza po uvedení na trh byly zaznamenány nežádoucí účinky. U pacientů léčených přípravkem Spinraza za použití lumbální punkce byly zaznamenány závažné infekce, např. meningitida. Taktéž byl hlášen výskyt komunikujícího hydrocefalu. Frekvence těchto účinků není známa, neboť byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly pozorovány nežádoucí účinky spojené s podáním přípravku Spinraza pomocí lumbální punkce. Většina těchto účinků byla hlášena během 72 hodin od podání přípravku. Incidence a závažnost těchto příhod byly konzistentní s očekáváním příhod, které se vyskytují v souvislosti s lumbální punkcí. V klinických hodnoceních s přípravkem Spinraza nebyly pozorovány žádné závažné komplikace související s lumbální punkcí, jako jsou např. závažné infekce.

Některé nežádoucí účinky, které se běžně vyskytují v souvislosti s lumbální punkcí (např. bolest hlavy a bolest zad), nebylo možné hodnotit v populaci malých dětí vystavených přípravku Spinraza z důvodu omezené komunikace, která odpovídá této věkové skupině.

Imunogenita

U 229 pacientů byla stanovena imunogenní odpověď na nusinersen vyhodnocením hladin protilátek proti léku (*anti-drug antibodies*, ADA) ve vzorcích plazmy před léčbou a během léčby. Celkově byla incidence ADA nízká. U 13 pacientů (6 %) se vytvořily ADA související s léčbou, přičemž 2 případy byly přechodné, 5 bylo považováno za perzistentní a 6 nebylo potvrzeno. Nebyl zřejmý vliv tvorby ADA na klinickou odpověď, nežádoucí příhody ani na farmakokinetický profil nusinersenu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy předávkování spojené s nežádoucími účinky.

V případě předávkování je třeba poskytnout podpůrnou lékařskou péči, včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a důkladného vyšetření klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému
ATC kód: M09AX07

Mechanismus účinku

Nusinersen je antisense oligonukleotid (*antisense oligonucleotide*, ASO), který zvyšuje podíl zařazení exonu 7 v transkriptech mediátorové RNA (*messenger ribonucleic acid*, mRNA) pro SMN2 (*survival motor neuron 2*) vazbou na *intronic splice silencing site* (ISS-N1) nacházející se v intronu 7 pre-mRNA (*pre-messenger ribonucleic acid*) pro SMN2. ASO touto vazbou odstraňuje sestřihové faktory, které za normálních okolností potlačují sestřih. Odstranění těchto faktorů vede k uchování exonu 7 v mRNA pro SMN2 a tudíž, když se mRNA pro SMN2 vytvoří, může být přepsána do funkčního SMN proteinu v plné délce.

SMA je progresivní neuromuskulární onemocnění, které je následkem mutací v genu SMN1 na dlouhém raménku 5. chromozomu (5q). Druhý gen SMN2, který je lokalizovaný v blízkosti genu SMN1, je zodpovědný za produkci malého množství SMN proteinu. SMA je klinické spektrum onemocnění, jejichž závažnost je spojena s menším počtem kopií genu SMN2 a nižším věkem pacienta v době nástupu příznaků.

Klinická účinnost a bezpečnost

Symptomatictí pacienti

Nástup onemocnění v novorozeneckém/kojeneckém věku

Studie CS3B (ENDEAR) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie fáze III, kontrolovaná předstíranou léčbou, vedená u 121 symptomatických kojenců ve věku ≤ 7 měsíců, u kterých byla diagnostikována SMA (nástup příznaků ve věku do 6 měsíců). Studie CS3B byla navržena tak, aby posoudila účinek přípravku Spinraza na motorické funkce a přežití. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, přičemž byli léčeni buď přípravkem Spinraza (podle schváleného dávkovacího režimu) nebo zahrnuti do kontrolní skupiny s předstíranou léčbou, s délkou léčby v rozmezí od 6 do 442 dní.

Medián věku při nástupu klinických známek a příznaků SMA byl u pacientů léčených přípravkem Spinraza 6,5 týdne oproti 8 týdnům u pacientů v kontrolní skupině s předstíranou léčbou, přičemž 99 % pacientů bylo nositeli 2 kopií genu SMN2, což svědčilo o velmi vysoké pravděpodobnosti rozvoje SMA typu I. Medián věku, ve kterém byla pacientům podána první dávka, byl 164,5 dne u léčených pacientů a 205 dní u pacientů v kontrolní skupině s předstíranou léčbou. Charakteristika onemocnění na začátku studie byla u pacientů léčených přípravkem Spinraza a pacientů v kontrolní skupině s předstíranou léčbou z velké části obdobná s tím rozdílem, že pacienti léčení přípravkem Spinraza měli na začátku studie oproti pacientům v kontrolní skupině s předstíranou léčbou vyšší procento výskytu paradoxního dýchání (89 % vs. 66 %), pneumonie nebo respiračních příznaků (35 % vs. 22 %), obtíží s polykáním nebo příjmem potravy (51 % vs. 29 %) a požadavků na respirační podporu (26 % vs. 15 %).

Při závěrečné analýze dosáhlo definice respondéra pro motorický milník statisticky významně vyšší procento pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza (51 %) v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou (0 %) ($p < 0,0001$). Jako primární cílový parametr byla hodnocena doba do úmrtí nebo do permanentní ventilace (≥ 16 hodin ventilace/den nepřetržitě po dobu > 21 dní bez přítomnosti akutní reverzibilní příhody nebo tracheostomie). U pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza byly v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou pozorovány statisticky významné účinky na přežití bez příhody, celkové přežití, podíl pacientů dosahujících definice respondéra pro motorický milník a procento pacientů se zlepšením skóre v testu pro neuromuskulární onemocnění (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) alespoň o 4 body oproti výchozí hodnotě (tabulka 2).

V souboru pro hodnocení účinnosti vyžadoval stav 18 pacientů (25 %) ze skupiny léčené přípravkem Spinraza a 12 pacientů (32 %) z kontrolní skupiny s předstíranou léčbou permanentní ventilací. Z těchto pacientů splnilo 6 (33 %) pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 0 (0 %) pacientů z kontrolní skupiny s předstíranou léčbou kritéria respondéra pro motorický milník stanovená protokolem.

Tabulka 2: Primární a sekundární cílové parametry při závěrečné analýze – studie CS3B

Parametr účinnosti	Pacienti léčení přípravkem Spinraza	Pacienti v kontrolní skupině s předstíranou léčbou
Přežití		
Přežití bez příhody² Počet pacientů, kteří zemřeli nebo potřebovali permanentní ventilaci	31 (39 %)	28 (68 %)
Poměr rizik (95% CI)	0,53 (0,32 – 0,89)	
p-hodnota ⁶	p = 0,0046	
Celkové přežití² Počet pacientů, kteří zemřeli	13 (16 %)	16 (39 %)
Poměr rizik (95% CI)	0,37 (0,18 – 0,77)	
p-hodnota ⁶	p = 0,0041	
Motorické funkce		
Motorické milníky³ Podíl pacientů, kteří dosáhli předem definovaných kritérií respondéra pro motorický milník (HINE část 2) ^{4,5}	37 (51 %) ¹ p<0,0001	0 (0 %)
Podíl ve 183. dni	41 %	5 %
Podíl ve 302. dni	45 %	0 %
Podíl ve 394. dni	54 %	0 %
Podíl zlepšení v celkovém skóre motorických milníků	49 (67 %)	5 (14 %)
Podíl zhoršení v celkovém skóre motorických milníků	1 (1 %)	8 (22 %)

Parametr účinnosti	Pacienti léčení přípravkem Spinraza	Pacienti v kontrolní skupině s předstíranou léčbou
CHOP INTEND³		
Podíl dosahující zlepšení o 4 body	52 (71 %) p<0,0001	1 (3 %)
Podíl dosahující zhoršení o 4 body	2 (3 %)	17 (46 %)
Podíl s jakýmkoli zlepšením	53 (73 %)	1 (3 %)
Podíl s jakýmkoli zhoršením	5 (7 %)	18 (49 %)

¹CS3B byla ukončena po pozitivní statistické analýze primárního cílového parametru v průběžné analýze (statisticky významně větší procento pacientů, kteří dosáhli definice respondéra pro motorický milník ve skupině léčené přípravkem Spinraza (41 %) ve srovnání s kontrolní skupinou s předstíranou léčbou (0 %, p<0,0001).

²Při závěrečné analýze se hodnotilo přežití bez příhody a celkové přežití pomocí populace s úmyslem léčit (*Intent to Treat*, ITT), (ITT Spinraza n = 80; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 41).

³Při závěrečné analýze se analýza CHOP INTEND a analýza motorického milníku provedla s použitím souboru pro hodnocení účinnosti (Spinraza n = 73; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 37).

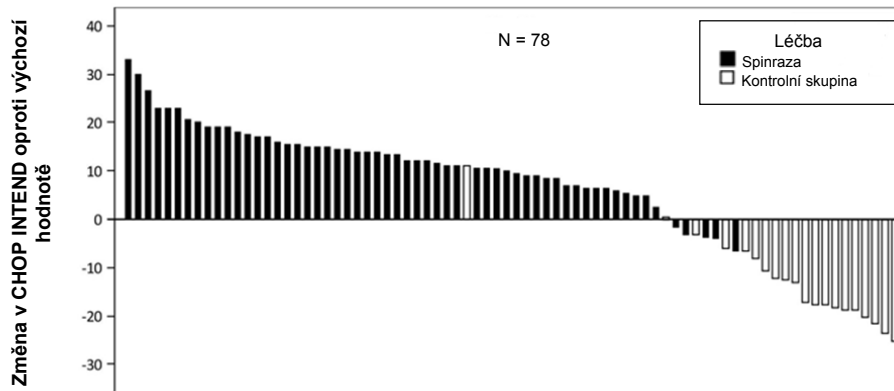
⁴Vyhodnoceno při poslední návštěvě v rámci studie 183. den, 302. den nebo 394. den.

⁵Podle části 2 Hammersmithova neurologického vyšetření dětí (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE): zvýšení o ≥ 2 body [nebo maximální skóre] ve schopnosti kopnout, NEBO zvýšení o ≥ 1 bod v motorických milnicích držení hlavy, převalení se, sezení, plazení, stání nebo chůze A zlepšení ve více kategoriích motorických milníků než zhoršení, definováno jako respondér pro tuto primární analýzu.

⁶Založeno na log-rank testu stratifikovaném podle doby trvání onemocnění.

Rozsah zlepšení v CHOP INTEND je znázorněn na obrázku 1 (změna oproti výchozímu skóre u každého pacienta).

Obrázek 1: Změna v CHOP INTEND při poslední návštěvě v rámci studie 183. den, 302. den nebo 394. den oproti výchozímu skóre – studie Endear /CS3B (soubor pro hodnocení účinnosti, efficacy set - ES)



Poznámka 1: Nejkratší sloupce na čáře 0 značí hodnotu 0.

Poznámka 2: V souboru pro hodnocení účinnosti zemřelo 29 ze 110 pacientů (13 (18 %) ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 16 (43 %) v kontrolní skupině s předstíranou léčbou) a 3 pacienti ukončili studii z jiného důvodu než je úmrtí (2 (3 %) ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 1 (3 %) v kontrolní skupině s předstíranou léčbou), a proto nebyli zahrnuti do této analýzy souboru pro hodnocení účinnosti (ES).

Tyto výsledky jsou podpořeny otevřenou studií fáze II u symptomatických pacientů, kterým byla diagnostikována SMA (CS3A). Medián věku při nástupu klinických známek a příznaků byl 56 dní a pacienti byli nositeli buď 2 kopií genu SMN2 (n = 17) nebo 3 kopií genu SMN2 (n = 2) (u 1 pacienta nebyl počet kopií genu SMN2 znám). U pacientů v této studii bylo velmi vysoce pravděpodobné, že se u nich rozvine SMA typu I. Medián věku při první dávce byl 162 dní.

V čase plánované předběžné analýzy byl u pacientů medián doby strávené ve studii 670 dní. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří se zlepšili v jedné nebo ve více kategoriích motorických milníků (podle části 2 HINE: zvýšení o ≥ 2 body [nebo maximální skóre] ve schopnosti kopnout nebo vědomě uchopit NEBO zvýšení o ≥ 1 bod v motorických milnicích držení

hlavy, převalení se, sezení, plazení, stání nebo chůze). V této době 13 z 20 pacientů (65 %) splnilo primární cílový parametr se setrvalým zlepšováním dosažení průměrného motorického milníku v průběhu času. Od začátku studie do 694. dne bylo pozorováno setrvalé zlepšování v průměrném skóre CHOP INTEND (průměrná změna 16,90). Celkově 11 z 20 pacientů (55 %) splnilo cílový parametr zvýšení v celkovém skóre CHOP INTEND o ≥ 4 body v čase jejich poslední návštěvy v rámci studie před ukončením sběru dat.

Pozdější nástup onemocnění

Studie CS4 (CHERISH) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, kontrolovaná předstíranou léčbou, která proběhla u 126 symptomatických pacientů s pozdějším nástupem SMA (nástup příznaků ve věku více než 6 měsíců). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, přičemž byli léčeni buď přípravkem Spinraza (3 nasycovacími dávkami a udržovacími dávkami každých 6 měsíců) nebo zahrnuti do kontrolní skupiny s předstíranou léčbou, s délkou léčby v rozmezí 324 až 482 dní. Medián věku při screeningu byl 3 roky a medián věku při nástupu klinických známek a příznaků SMA byl 11 měsíců. Většina pacientů (88 %) byla nositeli 3 kopií genu SMN2 (8 % bylo nositeli 2 kopií, 2 % 4 kopií a u 2 % nebyl počet kopií známý). Na začátku studie měli pacienti průměrné skóre 21,6 dle rozšířené Hammersmithovy funkční motorické škály (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE), průměrné skóre 19,1 dle revidovaného modulového testu horní končetiny (*revised upper limb module*, RULM), všichni dosáhli samostatného sezení a žádný pacient nedosáhl samostatné chůze. U pacientů v této studii bylo velmi vysoce pravděpodobné, že se u nich rozvine SMA typu II nebo III. Charakteristika onemocnění na začátku studie byla v podstatě obdobná s výjimkou nevyváženosti v podílu pacientů, kteří někdy byli schopni stát bez opory (13 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Spinraza a 29 % v kontrolní skupině s předstíranou léčbou) nebo chodit s oporou (24 % pacientů ve skupině s přípravkem Spinraza a 33 % v kontrolní skupině s předstíranou léčbou).

Při závěrečné analýze bylo pozorováno statisticky významné zlepšení skóre HFMSE v 15. měsíci oproti výchozí hodnotě ve skupině léčené přípravkem Spinraza v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou (tabulka 3, obrázek 2). Analýza byla provedena v ITT populaci (Spinraza: n = 84; kontrolní skupina s předstíranou léčbou: n = 42) a údaje podle HFMSE získané v průběhu studie od pacientů, kteří neabsolvovali návštěvu v 15. měsíci, byly vyhodnoceny za použití metody vícenásobné imputace. Analýza podskupiny pacientů v ITT populaci, u kterých se sledovaly hodnoty v 15. měsíci, vykazovala konzistentní, statisticky významné výsledky. Mezi pacienty se sledovanými hodnotami v 15. měsíci byl vyšší podíl subjektů léčených přípravkem Spinraza, u nichž došlo ke zlepšení celkového skóre HFMSE (73 % vs. 41 %) v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou, a nižší podíl subjektů léčených přípravkem Spinraza, u nichž došlo k jeho zhoršení (23 % vs. 44 %). Sekundární cílové parametry včetně funkčních měření a dosažení motorického milníku WHO byly podrobeny formálnímu statistickému testování a jsou popsány v tabulce 3.

Dřívější zahájení léčby po nástupu příznaků mělo za následek rychlejší a výraznější zlepšení motorických funkcí než v případě opožděného zahájení léčby; nicméně v obou skupinách došlo ke zlepšení oproti kontrolní skupině s předstíranou léčbou.

Tabulka 3: Primární a sekundární cílové parametry v závěrečné analýze – studie CS4¹

	Pacienti léčení přípravkem Spinraza	Pacienti v kontrolní skupině s předstíranou léčbou
HFMSE skóre Změna v celkovém skóre HFMSE v 15. měsíci oproti výchozí hodnotě ^{1,2,3}	3,9 (95% CI: 3,0; 4,9) p = 0,000001	-1,0 (95% CI: -2,5; 0,5)
Podíl pacientů, kteří dosáhli zlepšení v 15. měsíci alespoň o 3 body oproti výchozí hodnotě ²	56,8 % (95% CI: 45,6; 68,1) P = 0,0006 ⁵	26,3 % (95% CI: 12,4; 40,2)

	Pacienti léčení přípravkem Spinraza	Pacienti v kontrolní skupině s předstíranou léčbou
RULM Průměrná změna v celkovém skóre RULM v 15. měsíci oproti výchozí hodnotě ^{2,3}	4,2 (95% CI: 3,4; 5,0) p = 0,000001 ⁶	0,5 (95% CI: -0,6; 1,6)
Motorické milníky WHO Podíl pacientů, kteří dosáhli nových motorických milníků v 15. měsíci ⁴	19,7 % (95% CI: 10,9; 31,3) p = 0,0811	5,9 % (95% CI: 0,7; 19,7)

¹CS4 byla ukončena po pozitivní statistické analýze primárního cílového parametru v předběžné analýze (statisticky významné zlepšení skóre HFMSE oproti výchozí hodnotě bylo pozorováno ve skupině léčené přípravkem Spinraza v porovnání s pacienty v kontrolní skupině s předstíranou léčbou (Spinraza vs. kontrolní skupina s předstíranou léčbou: 4,0 vs. -1,9; p = 0,000002)).

²Vyhodnoceno pomocí populace s úmyslem léčit (Spinraza n = 84; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 42); údaje od pacientů, kteří neabsolvovali návštěvu v 15. měsíci, byly vyhodnoceny za použití metody vícenásobné imputace.

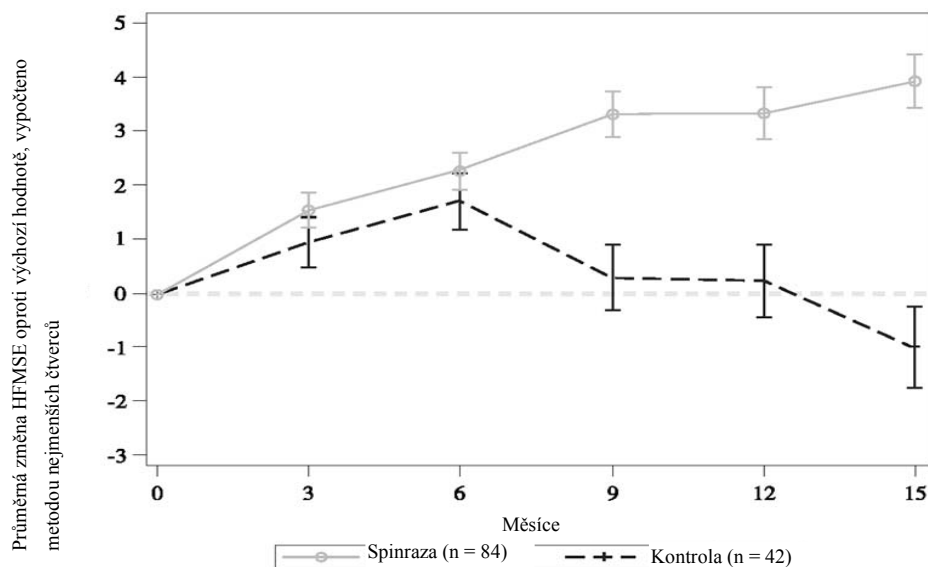
³Průměr vypočtený metodou nejmenších čtverců.

⁴Vyhodnoceno použitím souboru pro hodnocení účinnosti v 15. měsíci (Spinraza n = 66; kontrolní skupina s předstíranou léčbou n = 34); v případě chybějících údajů jsou analýzy založeny na imputovaných datech.

⁵Založeno na logistické regresi s léčebným účinkem a úpravou podle věku každého pacienta při screeningu a skóre HFMSE na začátku studie.

⁶Nominální p hodnota.

Obrázek 2: Průměrná změna skóre HFMSE oproti výchozí hodnotě v průběhu času při závěrečné analýze (ITT) –studie CS4^{1,2}



¹ Údaje od pacientů, kteří neabsolvovali návštěvu v 15. měsíci, byly vyhodnoceny za použití metody vícenásobné

² imputace.

² Chybová rozmezí vymezují +/- standardní chybu.

Tyto výsledky jsou podpořeny 2 otevřenými klinickými studiemi (studii CS2 a studií CS12). Analýza zahrnovala 28 pacientů, kterým byla podána první dávka ve studii CS2, a poté byli převedeni do prodloužené fáze, studie CS12. Do těchto studií byli zařazeni pacienti ve věku mezi 2 až 15 lety v době první dávky. Z 28 pacientů bylo 3 pacientům při jejich poslední návštěvě v rámci studie alespoň 18 let. 1 z 28 pacientů byl nositelem 2 kopií genu SMN2, 21 pacientů bylo nositeli 3 kopií a 6 pacientů bylo nositeli 4 kopií.

Pacienti byli hodnoceni po dobu 3 let léčby. Setrvalé zlepšení bylo pozorováno u pacientů s SMA typu II, u nichž bylo zjištěno průměrné zlepšení skóre HFMSE oproti výchozí hodnotě o 5,1 (směrodatná odchylka [standard deviation - SD] 4,05; n = 11) v 253. den a o 9,1 (SD 6,61; n = 9) v 1050. den. Průměrné celkové skóre bylo 26,4 (SD 11,91) v 253. den a 31,3 (SD 13,02) v 1050. den. Nebyl pozorován žádný ustálený stav. U pacientů s SMA typu III se prokázalo průměrné zlepšení

skóre HFMSSE oproti výchozí hodnotě o 1,3 (SD 1,87; n = 16) v 253. den a o 1,2 (SD 4,64; n = 11) v 1050. den. Průměrné celkové skóre bylo 49,8 (SD 12,46) v 253. den a 52,6 (SD 12,78) v 1050. den.

U pacientů s SMA typu II byl proveden revidovaný modulový test horní končetiny s průměrným zlepšením o 1,9 (SD 2,68; n = 11) v 253. den a o 3,5 (SD 3,32; n = 9) v 1050. den. Průměrné celkové skóre bylo 13,8 (SD 3,09) v 253. den a 15,7 (SD 1,92) v 1050. den.

Šestiminutový test chůze (*six-minute walk test*, 6MWT) byl proveden pouze u chodících pacientů. U těchto pacientů bylo pozorováno průměrné zlepšení o 28,6 metru (SD 47,22; n = 12) v 253. den a o 86,5 metru (SD 40,58; n = 8) v 1050. den. Průměrná vzdálenost 6MWT byla 278,5 metru (SD 206,46) v 253. den a 333,6 metru (SD 176,47) v 1050. den. Samostatné chůze dosáhli dva pacienti původně chodící s oporou (typ III) a jeden nechodící pacient (typ II).

Presymptomatictí novorozenci/kojenci

Studie CS5 (NURTURE) je otevřená studie probíhající u presymptomatických novorozenců/kojenců, u kterých byla geneticky diagnostikována SMA, kteří byli do studie zařazeni ve věku 6 týdnů nebo méně. U pacientů v této studii bylo velmi vysoce pravděpodobné, že se u nich rozvine SMA typu I nebo II. Medián věku při první dávce byl 19 dní.

V předběžné analýze 18 z 20 pacientů absolvovalo návštěvu v 64. dni, čímž byl vytvořen soubor pro hodnocení účinnosti (2 kopie genu SMN2, n = 13; 3 kopie genu SMN2, n = 5). Medián doby ve studii byl 317,5 dne. Primárním cílovým parametrem, který se hodnotil v době předběžné analýzy, byla doba do úmrtí nebo do respirační intervence (definované jako invazivní nebo neinvazivní ventilace po dobu ≥ 6 hodin/den nepřetržitě po ≥ 7 po sobě jdoucích dní NEBO tracheostomie). Při plánované předběžné analýze nedosáhl žádný z pacientů primárního cílového parametru úmrtí či respirační intervence.

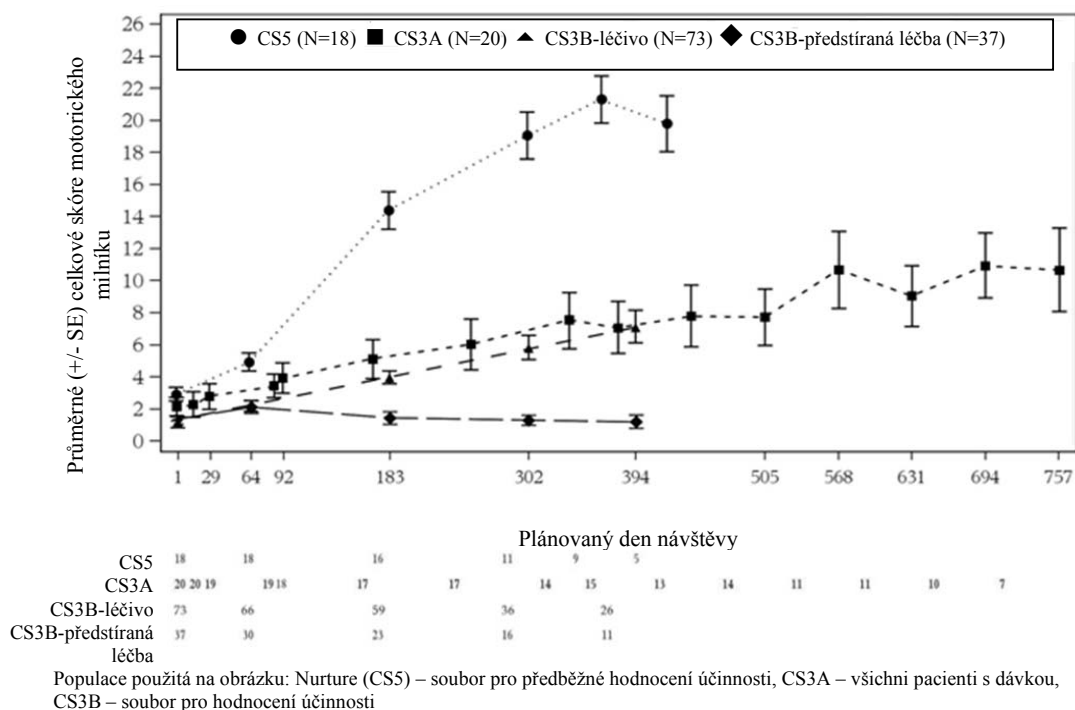
Pacienti dosáhli milníků, které u SMA typu I nebo II nebyly očekávány a které více odpovídaly normálnímu vývoji. V porovnání s výchozími hodnotami bylo v souboru pro hodnocení účinnosti při předběžné analýze u 16 pacientů (89 %) dosaženo zlepšení motorických milníků HINE. Dvanáct pacientů samostatně sedělo, 9 bylo schopno stát s oporou nebo bez opory a 6 bylo schopno chůze s oporou nebo bez opory.

U šestnácti pacientů (89 %) došlo ke zlepšení v celkovém skóre CHOP INTEND o ≥ 4 body, přičemž 7 z nich dosáhlo maximálního celkového skóre CHOP INTEND 64. U jednoho pacienta (6 %) došlo ke snížení celkového skóre CHOP INTEND o ≥ 4 body.

Podíl pacientů s rozvíjející se klinicky manifestovanou SMA byl vyhodnocen u pacientů, kteří při předběžné analýze absolvovali návštěvu v 365. dni (n = 9). Kritéria definovaná protokolem pro klinicky manifestovanou SMA zahrnovala tělesnou hmotnost s ohledem na věk pod úrovní pátého percentilu dle WHO, pokles o 2 nebo více percentilů přírůstku hmotnostní křivky, zavedení perkutánní gastrostomické sondy, a/nebo neschopnost dosáhnout očekávaných milníků stanovených WHO odpovídajících věku (samostatné sezení, stání s oporou a lezení po čtyřech). U pěti (56 %) pacientů se zvyšovala tělesná hmotnost a bylo dosaženo milníků WHO odpovídajících normálnímu vývoji. Ačkoliv 4 pacienti (44 %) (každý z nich se 2 kopiemi genu SMN2) splnili kritéria stanovená protokolem, zvyšovala se u nich tělesná hmotnost a dosáhli milníků WHO, včetně samostatného sezení, což neodpovídá SMA typu I.

Na obrázku 3 je znázorněno srovnání dosažení motorických milníků u pacientů se symptomatickou SMA s nástupem příznaků v novorozeneckém/kojeneckém věku a u presymptomatických pacientů se SMA.

Obrázek 3: Změna v motorických milnících HINE oproti dnům ve studii pro studie CS3B (léčení pacienti a pacienti kontrolní skupiny s předstíranou léčbou), CS3A a CS5



Návštěvy s n < 5 nejsou pro žádnou ze studií ve schématu vyznačeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pediatrických pacientů s diagnózou SMA byla stanovena farmakokinetika nusinersenu pro jednotlivou a vícenásobnou dávku podanou prostřednictvím intratekální injekce.

Absorpce

Intratekální injekce nusinersenu do CSF umožňuje, aby se nusinersen úplně distribuoval z CSF do cílových tkání centrálního nervového systému (CNS). Průměrné minimální koncentrace nusinersenu v CSF se po vícenásobných nasycovacích a udržovacích dávkách zvýšily přibližně 1,4- až 3násobně a dosáhly ustáleného stavu v průběhu přibližně 24 měsíců. Po intratekálním podání byly minimální koncentrace nusinersenu v plazmě relativně nízké v porovnání s minimální koncentrací v CSF. Medián hodnot T_{max} v plazmě byl v rozmezí 1,7 až 6,0 hodin. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC v plazmě se v rámci hodnoceného rozmezí dávek zvyšovaly přibližně úměrně dávce. Po vícenásobných dávkách nedocházelo k žádné akumulaci plazmatických parametrů expozice (C_{max} a AUC).

Distribuce

Údaje z pitev pacientů (n = 3) ukazují, že se intratekálně podaný nusinersen do značné míry distribuuje v CNS, přičemž v cílových tkáních míchy dosahuje terapeutických hladin. Přítomnost nusinersenu byla také prokázána v neuronech a v jiných typech buněk míchy a mozku, jakož i v periferních tkáních, např. kosterních svalech, játrech a ledvinách.

Biotransformace

Nusinersen je metabolizován pomalu, převážně hydrolyzou zprostředkovanou exonukleázou (3' a 5') a není substrátem, inhibitorem a ani induktorem enzymů CYP450.

Eliminace

Průměrný terminální eliminační poločas z CSF se odhaduje na 135 až 177 dní. Předpokládá se, že primární způsob eliminace nusinersenu a jeho metabolitů je exkrece močí.

Interakce

In vitro studie ukázaly, že nusinersen není induktorem ani inhibítozem oxidativního metabolismu zprostředkovaného CYP450 a tudíž by neměl v těchto metabolických drahách interferovat s ostatními léčivými přípravky. Nusinersen není substrátem ani inhibítozem lidských transportérů BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin a jater

Farmakokinetika nusinersenu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla hodnocena. Vliv insuficience jater nebo ledvin jako kovariát nemohl být v populačním farmakokinetickém modelu, vzhledem k vzácnosti výskytu pacientů, kteří vykazují klinicky relevantní insuficienci jater či ledvin, podrobně vyhodnocen. Populační farmakokinetické analýzy neodhalily žádnou zjevnou korelaci mezi klinickými biochemickými markery jater a ledvin a variabilitou mezi jednotlivými pacienty.

Rasa

Většina pacientů zařazených do studie byli běloši. Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že rasa pravděpodobně nemá vliv na farmakokinetiku nusinersenu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze

Dlouhodobé studie na zvířatech za účelem posouzení kancerogenního potenciálu nusinersenu nebyly provedeny.

Mutogeneze

U nusinersenu nebyla prokázána genotoxicita.

Reprodukční toxicita

Byly provedeny studie reprodukční toxicity za použití subkutánního podání nusinersenu myším a králíkům. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu samců a ani samic, na embryofetální vývoj ani na prenatální/postnatální vývoj.

Toxikologie

Ve studiích toxicity po opakovaném intratekálním podávání (v délce 14 týdnů a 53 týdnů) juvenilním makakům jávským byl nusinersen dobře snášen. Výjimkou byl akutní, přechodný deficit spinálních reflexů v dolní části míchy, který se vyskytl v každé studii při nejvyšších hladinách dávek (3 nebo 4 mg na dávku; což odpovídá 30 nebo 40 mg na intratekální dávku u pacientů). Tyto účinky byly pozorovány do několika hodin po podání dávky a obecně došlo k jejich vymizení do 48 hodin.

V 53týdenní studii s intratekálním podáváním makakům jávským nebyly pozorovány žádné toxické účinky při hladinách až 14násobně převyšujících doporučenou roční klinickou udržovací dávku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Dihydrát chloridu vápenatého
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pokud není chladnička k dispozici, je možné přípravek Spinraza uchovávat v původní krabici, aby byl chráněn před světlem, při teplotě do 30 °C po dobu až 14 dní.

Pokud je to nezbytné, lze před podáním neotevřené injekční lahvičky přípravku Spinraza z chladničky vyjmout a poté je tam vrátit. Pokud jsou injekční lahvičky vyjmuty z původní krabice, nesmí celková doba uchovávání mimo chlazený prostor při teplotě do 25 °C překročit 30 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml v injekční lahvičce ze skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým víčkem.

Velikost balení: jedna injekční lahvička v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Pokyny pro přípravu léčivého přípravku před jeho podáním

1. Před podáním je třeba zkontrolovat, zda injekční lahvička přípravku Spinraza neobsahuje částice. Jestliže jsou v injekční lahvičce přítomné částice a/nebo pokud roztok není čirý a bezbarvý, nesmí se injekční lahvička použít.
2. Při přípravě roztoku přípravku Spinraza k intratekálnímu podání se musí použít aseptický postup.
3. Injekční lahvička se má před podáním vyjmout z chladničky a nechat zahřát na pokojovou teplotu (25 °C). K zahřátí injekční lahvičky se nesmí používat vnější zdroje tepla.
4. Pokud se injekční lahvička neotevře a roztok se nepoužije, má být vrácena zpět do chladničky (viz bod 6.4).
5. Těsně před podáním přípravku odstraňte plastové víčko a vsuňte jehlu injekční stříkačky středem zátky do injekční lahvičky, aby se odebral příslušný objem roztoku. Přípravek Spinraza se nesmí ředit. Použití externích filtrů není zapotřebí.

6. Pokud je roztok natažený v injekční stříkačce a nepoužije se v průběhu následujících 6 hodin, musí být zlikvidován.

7. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1188/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. května 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.