

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPİNRAZA 12 mg/5 ml intratekal enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 5 ml flakon, 12 mg nusinersene eşdeğer nusinersen sodyum içerir. Her ml 2,4 mg nusinersen içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir flakon sodyum dihidrojen fosfat dihidrat, disodyum fosfat, sodyum klorür, potasyum klorür ve pH ayarlayıcı olarak sodyum hidroksit içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
pH değeri yaklaşık 7.2 olan berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

SPİNRAZA, 5q Spinal Musküler Atrofi tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SPİNRAZA tedavisi sadece spinal müsküler atrofi (SMA) tedavisinin yönetiminde tecrübeli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Tedavi kararı, SPİNRAZA ile tedavinin potansiyel risklerine karşılık tedavinin birey için beklenen faydalarının bir uzman tarafından bireye özgü değerlendirmesine dayanmalıdır. SPİNRAZA'nın çalışılmadığı doğumda şiddetli hipotonisi ve solunum yetmezliği olan hastalar, ciddi SMN protein eksikliği nedeniyle klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamayabilir.

Pozoloji:

SPİNRAZA, lomber ponksiyon ile intratekal kullanım içindir.

Önerilen doz her uygulama için 12 mg (5 ml)'dir.

SPİNRAZA tedavisi, teşhisten sonra mümkün olan en erken sürede 0, 14, 28 ve 63. günlerdeki 4 yükleme dozuyla başlatılmalıdır. Bunun sonrasında, her 4 ayda bir idame dozu uygulanmalıdır.

Tedavinin süresi

Bu tıbbi ürünün uzun süreli etkililiği ile ilgili bilgi mevcut değildir. Tedavinin sürdürülmesi ihtiyacı düzenli olarak gözden geçirilmeli ve hastanın klinik durumuna ve tedaviye yanıtına bağlı olarak bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Kaçırılan ve geciken dozlar

Eğer bir yükleme dozu kaçırıldı veya geciktiyse; SPİNRAZA, dozlar arasında en az 14 gün olacak şekilde mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve reçete edilen sıklıkta dozlamaya devam edilmelidir. Eğer bir idame dozu kaçırıldı veya geciktiyse; SPİNRAZA, mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve her 4 ayda bir dozlamaya devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

Tedavi, lomber ponksiyon uygulamalarında deneyimli sağlık meslek mensupları tarafından uygulanmalıdır.

SPİNRAZA, spinal anestezi iğnesi kullanılarak 1 ila 3 dakika boyunca intratekal bolus enjeksiyon ile uygulanır. Enjeksiyon, cildin enfeksiyon veya inflamasyon belirtileri olan bölgelerine yapılmamalıdır. SPİNRAZA uygulamasından önce enjekte edilecek SPİNRAZA hacmine eşdeğer hacimde boyun omurilik sıvısının (BOS) alınması önerilmektedir.

SPİNRAZA uygulaması için hastanın klinik durumuna göre sedasyon gerekebilir. Özellikle daha küçük hastalarda ve skolyozlu hastalarda ultrason (veya diğer görüntüleme teknikleri) rehberliğinde, SPİNRAZA'nın intratekal uygulaması düşünülebilir. SPİNRAZA'nın hazırlanmasında ve uygulanmasında aseptik teknikler kullanılmalıdır; kullanım talimatları için bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

SPİNRAZA, böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve etkililiği saptanmamıştır ve bu hastalar yakından takip edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

SPİNRAZA, karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. SPİNRAZA, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edilmez, bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar için ayrı bir doz ayarlaması yoktur.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üstündeki hastalarda veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1.'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık bulunması.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lomber ponksiyon prosedürü

Lomber ponksiyon prosedürünün bir parçası olarak advers reaksiyonların ortaya çıkma riski vardır (örneğin; baş ağrısı, sırt ağrısı, kusma. bkz. bölüm 4.8). Bu uygulama yönteminin potansiyel zorlukları çok küçük hastalarda ve skolyozu olanlarda görülmektedir. SPİNRAZA'nın intratekal uygulamasına yardımcı olmak için ultrason veya diğer görüntüleme tekniklerinin kullanımı doktorun takdirine bağlı olarak düşünülebilir.

Trombositopeni ve koagülasyon anomalileri

Subkütan veya intravenöz olarak uygulanan diğer antisens oligonükleotidlerin uygulanmasından sonra akut ciddi trombositopeni dahil trombositopeni ve koagülasyon anomalileri gözlenmiştir. Eğer klinik olarak gerekliyse, SPİNRAZA uygulamasından önce platelet ve koagülasyon laboratuvar testlerinin yapılması önerilmektedir.

Renal toksisite

Subkütan ve intravenöz uygulanan diğer antisens oligonükleotidlerin uygulanmasından sonra

renal toksisite gözlenmiştir. Eğer klinik olarak gerekliyse, idrar protein testlerinin (tercihen sabah ilk idrar örneği kullanılarak) yapılması önerilmektedir. İdrar proteininin inatçı artışı için ileri değerlendirmeler düşünülmelidir.

Hidrosefali:

Pazarlama sonrası raporlarda menenjit veya nusinersen ile tedavi edilen hastalarda kanama ile ilişkili olmayan kommunikan hidrosefali bildirilmiştir. Bazı hastalar ventriküloperitoneal şant ile implante edildi. Bilinç kaybı olan hastalarda, hidrosefali için bir değerlendirme düşünülmelidir. Ventriküloperitoneal şantı olan hastalarda nusinersen tedavisinin yararları ve riskleri halen bilinmemektedir ve tedavinin sürdürülmesi dikkatle değerlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. *In vitro* çalışmalar, nusinersenin CYP450 aracılı metabolizmanın indükleyicisi ya da inhibitörü olmadığını göstermiştir. *In vitro* çalışmalar, plazma proteinlerine bağlanmak için yarışma ya da taşıyıcılarla yarışma veya inhibisyonu nedeniyle nusinersen ile etkileşme olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Hayvanlardaki toksisite çalışmalarında; üreme organları, erkek veya dişi fertilitesi veya embriyo-fetal gelişim üzerine hiçbir etki gözlenmemiştir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

SPINRAZA için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi:

SPİNRAZA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yetersiz/sınırlı veri mevcuttur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. bölüm 5.3).

Tedbir amaçlı olarak, gebelik süresince SPİNRAZA kullanımından kaçınılması daha uygundur.

Laktasyon dönemi:

Nusinersen veya metabolitlerin'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yenidoğan/infant açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SPİNRAZA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişki karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SPİNRAZA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Hayvanlardaki toksisite çalışmalarında, erkek ya da dişi fertilitesi üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsan fertilitesi üzerine potansiyel etkileri hakkında veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SPİNRAZA'nın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur ya da önemsizdir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

SPİNRAZA'nın güvenlilik değerlendirmesi, SMA'lı yenidoğanlarda ve çocuklarda (CS7) bir Faz 2 çalışmasına ve SMA genetik tanısı almış pre-semptomatik yenidoğanlar (CS5) ve SMA'lı yenidoğanlarda ve çocuklarda dahil açık etiketli çalışmalar ile birlikte SMA'lı yenidoğan (CS3B) ve çocuklarla (CS4) yapılan iki Faz 3 klinik çalışmaya dayanmaktadır. CS11 çalışması, infantilleri ve CS3B, CS4 ve CS12 çalışmalarını tamamlamış olanlar da dahil olmak üzere geç başlangıçlı hastaları kaydetmiştir. En fazla 5 yıla kadar SPİNRAZA alan 346 hastanın 258 tanesi en az 1 yıl tedavi görmüştür.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

İstenmeyen etkiler, Tablo 2'de MedDRA Sistem Organ Sınıfı ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir. Sıklıklar tüm dereceleri temel almaktadır ve istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$);

seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: CS4 (geç başlangıçlı SMA) çalışmasında, SPİNRAZA ile tedavi edilen hastalarda sham kontrol grubuna göre %5 daha yüksek olan lomber ponksiyon prosedürü ile ilişkili advers reaksiyon insidans oranları

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	MedDRA tercih edilen terim	SPİNRAZA Sıklık Kategorisi, n=84
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı*	Çok yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma*	Çok yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt Ağrısı*	Çok yaygın

* Advers olayların lomber ponksiyon prosedürü ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu olaylar, post-lomber ponksiyon sendromunun belirtileri olarak düşünülebilir.

Pazarlama sonrası deneyim

Spinraza'nın onay sonrası kullanımı sırasında advers reaksiyonlar tespit edilmiştir. Lomber ponksiyon prosedürü ile Spinraza uygulanan hastalar arasında, menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir. Komünikant hidrosefali, aseptik menenjit ve aşırı duyarlılık (örneğin anjiyoödem, ürtiker ve döküntü) da rapor edilmiştir. Bu reaksiyonların sıklığı, reaksiyonlar pazarlama sonrası verilerden raporlandığı için bilinmemektedir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Lomber ponksiyon ile SPİNRAZA uygulamasıyla ilişkili advers reaksiyonlar gözlenmiştir. Bunların büyük bir kısmı prosedürden sonraki 72 saat içinde rapor edilmiştir. Bu olayların insidansı ve şiddeti, lomber ponksiyon ile meydana gelmesi beklenen olaylarla uyumluydu. SPİNRAZA'nın klinik çalışmalarında, ciddi enfeksiyonlar gibi lomber ponksiyonun hiçbir ciddi komplikasyonu gözlenmemiştir.

SPİNRAZA'ya maruz kalan yenidoğan popülasyonunda, lomber ponksiyonla yaygın bir şekilde ilişkili olan bazı advers olaylar (örn., baş ağrısı ve sırt ağrısı) bu yaş grubunun sınırlı sözlü iletişimi nedeniyle değerlendirilememiştir.

İmmunojenite

Nusinersene immunojenik yanıtı, anti-ilaç antikoru (ADA) için başlangıç plazma örnekleri ve başlangıç sonrası plazma örnekleri bulunan 346 hastada belirlenmiştir. Genel olarak, 4 tanesi geçici, 5 tanesi kalıcı ve 6 hastada ise veri kesilmesi sırasında geçici veya kalıcı olarak sınıflandırılmamış şekilde 15 hasta (%4) genelde ADA pozitif olarak sınıflandırılarak ADA insidansı düşüktür. ADA'lı hastaların sayısı düşük olduğu için immunojenitenin güvenlik üzerindeki etkisi resmi olarak analiz edilememiştir. Oysaki, tedavi ile ortaya çıkan ADA-pozitif durumlar için tekil veriler gözden geçirilmiştir ve ilgilenilen hiçbir AE tanımlanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, advers reaksiyonlar ile ilişkili hiçbir doz aşımı bildirilmemiştir.

Doz aşımı durumunda, bir sağlık profesyoneline danışılması ve hastanın klinik durumunun yakından izlenmesini kapsayan destekleyici tıbbi bakım sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas-iskelet sistemi bozukluklarında kullanılan diğer ilaçlar,
ATC kodu: M09AX07

Etki Mekanizması

Nusinersen, SMN2 pre-messenger ribonükleik asidinin (pre-mRNA) intron 7'de bulunan intronik splice silencing bölgesine (ISS-N1) bağlanarak survival motor nöron 2 (SMN2) messenger ribonükleik asit (mRNA) transkriptlerinde ekson 7 inklüzyonunun oranını arttıran bir antisens oligonükleotiddir (ASO). Bu bağlanma ile ASO, normalde splicingi baskılayan splicing faktörlerin yerine geçer. Bu faktörlerin yer değişimi, SMN2 mRNA'sında ekson 7'nin tutulmasına neden olur ve dolayısıyla SMN2 mRNA üretildiğinde, tam uzunlukta fonksiyonel SMN proteinine çevrilebilir.

SMA, kromozom 5q üzerindeki SMN1 genindeki mutasyondan kaynaklanan ilerleyici bir nöromüsküler hastalıktır. SMN1 geninin yanında yer alan ve ikinci bir gen olan SMN2, az miktarda SMN proteini üretiminden sorumludur. SMA, SMN2 gen kopyasının az sayıda olmasıyla bağlantılı olarak hastalık şiddetinin ve semptomların ortaya çıkış yaşının değiştiği klinik bir hastalık yelpazesidir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Semptomatik hastalar

İnfanıl başlangıç

Çalışma CS3B (ENDEAR), SMA tanısı alan (septom başlangıçları 6 aydan önce olan), ≤ 7 ay olan 121 semptomatik infant ile yapılan Faz 3, randomize, çift kör, sham-prosedür kontrollü bir çalışmadır. CS3B, SPİNRAZA'nın motor fonksiyon ve sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Hastalar, ya SPİNRAZA (onaylanan doz rejimine göre) ya da sham kontrol grubuna 2:1 oranında 6 ila 442 gün arasında değişen bir tedavi rejimine randomize edilmiştir.

SMA klinik belirtilerinin ve semptomlarının ortaya çıktığı medyan yaş, SPİNRAZA ile tedavi edilenler ve sham-kontrol gruplarında sırasıyla 6,5 hafta ve 8 haftaydı, hastaların %99'u SMN2 geninin 2 kopyasını taşımaktaydı ve bu nedenle muhtemel Tip I SMA kabul edilmiştir. Hastaların ilk dozu aldığı medyan yaş, tedavi alan hastalarda 164,5 gün ve sham-kontrol hastalarında 205 gündü. Başlangıç hastalık karakteristikleri, Sham-kontrol hastalarına kıyasla SPİNRAZA tedavisi alan hastalarda daha yüksek oranda görülen paradoksal solunum (%66'ya karşı %89), pnömoni ve solunum semptomları (%22'ye karşı %35), yutma ve beslenme güçlükleri (%29'a karşı %51) ve solunum desteği gereksinimi (%15'e karşı %26) haricinde büyük ölçüde benzerdi.

Son analizde, sham-kontrol grubuna (%0) ($p < 0,0001$) göre SPİNRAZA grubunda (%51), hastaların istatistiksel olarak anlamlı büyük bir yüzdesi "motor kilometre taşları yanıtı" tanımına ulaşmışlardır. Ölüme veya kalıcı ventilasyona (akut reversible bir olay ya da trakeostomi olmaksızın >21 gün boyunca ≥ 16 saat ventilasyon/gün) kadar geçen zaman primer sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Olaysız sağkalım, genel sağkalım, bir motor kilometre taşı yanıtı hasta tanımına ulaşılması ve başlangıçtan itibaren Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND) skorunda en az 4 puan iyileşme gösteren hastaların yüzdesinde Sham-kontrol grubuna kıyasla SPİNRAZA grubunda, istatistiksel olarak anlamlı etkiler görülmüştür (Tablo 2).

Etkililik setinde, SPİNRAZA grubunda 18 hastada (%25) ve sham-kontrol grubunda 12 hastada (%32) kalıcı ventilasyon gerekmiştir. Bu hastalardan, protokolde tanımlanan motor kilometre taşı yanıt kriterini karşılayanların sayısı SPİNRAZA grubunda 6 (%33) ve sham-kontrol grubunda 0'dır (%0).

Tablo 2: Son analizde primer ve sekonder sonlanım noktaları - Çalışma CS3B

Etkililik Parametresi	SPİNRAZA ile tedavi edilen hastalar	Sham-kontrol hastaları
Sağkalım		
Olaysız sağkalım² Ölen veya kalıcı ventilasyona geçen hastaların sayısı Tehlike Oranı (%95 GA) p-değeri ⁶	31 (%39) 0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	28 (%68)
Genel sağkalım² Ölen hastaların sayısı Tehlike Oranı (%95 GA) p-değeri ⁶	13 (%16) 0,37 (0,18 – 0,77) p=0,0041	%16 (39)
Motor fonksiyon		
Motor kilometre taşları³ Ön tanımlı motor kilometre taşı yanıt kriterlerine ulaşanların oranı (HINE bölüm 2) ^{4,5} 183. gündeki oran 302. gündeki oran 394. gündeki oran toplam motor kilometre taşı skorundaki iyileşme ile orantısı toplam motor kilometre skorundaki kötüleşme ile orantısı	37 (%51) ¹ p<0,0001 %41 %45 %54 49 (%67) 1 (%1)	0 (%0) %5 %0 %0 5 (%14) 8 (%22)
CHOP INTEND³ 4 puan iyileşme olanların oranı 4 puan kötüleşme olanların oranı Herhangi bir iyileşme olanların oranı Herhangi bir kötüleşme olanların oranı	52 (%71) p<0,0001 2 (%3) 53 (%73) 5 (%7)	1 (%3) 17 (%46) 1 (%3) 18 (%49)

¹CS3B ara analizde primer sonlanım noktasındaki olumlu istatistiksel analizlerin ardından sonlandırılmıştır (SPİNRAZA grubundaki hastalarda (%41) sham-kontrol grubuyla kıyaslandığında (%0), p<0,0001, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde büyük oranda büyük motor kilometre taşı yanıt kriterlerine ulaşılmıştır).

²Son analizde, olaysız sağkalım ve genel sağkalım tedavi amacına yönelik (intent to treat) popülasyon kullanılarak değerlendirilmiştir (ITT SPİNRAZA n=80; sham-kontrol n=41).

³Son analizde, CHOP INTEND ve motor kilometre taşları analizleri Etkililik seti kullanılarak yapılmıştır (SPİNRAZA n=73; Sham-kontrol n=37).

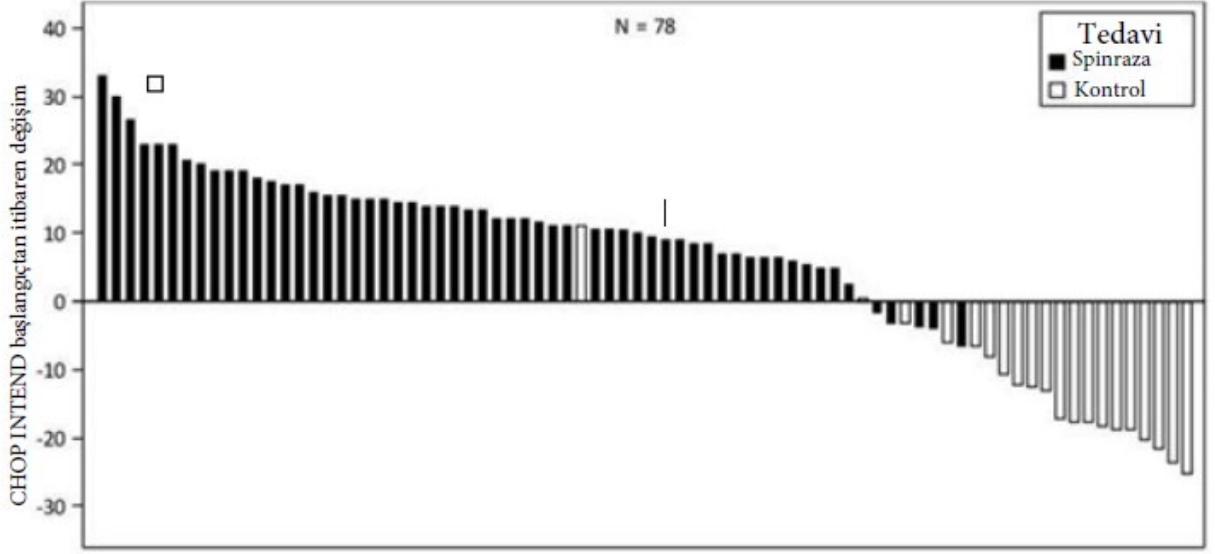
⁴183. gün, 302. gün ve 394. gün çalışma ziyaretlerinin sonrasında değerlendirilmiştir.

⁵Hammersift Infant Neurological Examination (HINE) bölüm 2'ye göre: tekme kabiliyeti (ya da azami skorda) ≥ 2 puan artış, YA DA başın kontrolü, yuvarlanma, oturma, emekleme, ayakta durma ve yürüme motor kilometre taşlarında ≥ 1 puan artış, VE motor kilometre taşlarında kötüleşme olandan daha fazla kategoride iyileşme olması, primer analiz için yanıt kriteri olarak tanımlanmıştır.

⁶Hastalık süresine göre katmanlı log-rank testine dayanarak

CHOP INTEND'deki iyileşmenin boyutu Şekil 1'de gösterilmiştir (her hasta için başlangıçtan itibaren skordaki değişim).

Şekil 1: Başlangıçtan 183. Gün, 302. Gün ve 394. gün sonrası çalışma vizitlerinde CHOP INTEND değişimi - Endear Çalışması/CS3B (Etkililik Seti, ES)



Not 1: 0. Satırdaki en kısa çubuklar hiçbir değeri göstermez.

Not 2: Etkililik setindeki 110 hastanın 29'u öldü (SPİNRAZA grubundan 13(%18), kontrol grubundan 16 (%43)), 3'ü ölüm dışında nedenlerle ayrıldı (SPİNRAZA grubundan 2(%3), kontrol grubundan 1(%3)) ve bu nedenle ES'nin bu analizine dahil edilmedi.

Bu hastaların uzun süreli takibini sağlamak için, CS3B çalışmasının sonunda, 89 hasta (Spinraza: n= 65; Sham kontrol: n= 24) CS11 çalışmasına (SHINE) kaydolmuştur. CS11 çalışması, daha önce diğer Spinraza klinik çalışmalarına katılan SMA hastaları için açık uçlu uzatılmış bir çalışmadır. CS11 çalışmasında, 655 günden 592 güne kadar uzayan tedavi boyunca (medyan 289 gün) ara analiz sırasında tüm hastalar Spinraza almışlardır. CS11 çalışmasına en büyük faydanın gözlendiği erken tedaviye başlayan hastalar yanında CS3B'de SPINRAZA tedavisine devam edenler ve CS11 çalışmasında SPİNRAZA tedavisi başlanan hastalarda fayda görmüşlerdir (Şekil 3). CS11 çalışmasının başlangıcında ve ara analizinde sürekli ventilasyon uygulanmayan hastalar çoğunlukla hayatta kalmıştır.

CSB3 çalışmasındaki Spinraza'ya randomize edilen hastalar ve CS11 çalışma deneyimlerinde, ölüm veya sürekli ventilasyon medyan zamanı 73 haftadır. CS11 çalışması ara analizinde 65 hastanın 61'i (94) hayatta kalmıştır. CS3B çalışmasında sürekli ventilasyon tanımı kapsamına girmeyen 45 hastanın 38'i (%84), CS11 çalışmasının ara analizde sürekli ventilasyon olmadan hayatta kalmıştır. Ortalama motor kilometre taşında artış (HINE-Section 2) (2,1; SD 4,36; n=22) ve CHOP INTEND (4,68; SD 3,993, n=22) skorları CS11 çalışmasının başlangıcından 304. çalışma gününe kadar gözlenmiştir.

CS11 çalışmasında ilk Spinraza uygulaması başlatılan hastalarda (n=24; CS3B çalışmasındaki sham-kontrol) medyan yaş 17,8 ay (10-23 ay aralığı) ve CS11 çalışma başlangıcında ortalama CHOP İNTEND skoru 17,25 (2,0-46,0) idi. Ara analizde 24 hastanın 22'si (92%) hayatta kalmıştır. CS3B çalışmasında sürekli ventilasyon tanımını karşılamayan 12 hastanın (%50) 7'si (%58) CS11 çalışmasında sürekli ventilasyon gereksinimi olmadan hayatta kalmıştır. CS11 çalışmasında Spinraza uygulamasının başlatılmasından sonra ölüm veya sürekli ventilasyon

medyan zamanı 50.9 hafta olmuştur. Ortalama motor kilometre taşında artış (HINE-Section 2) (1.2; SD 1,8; n=12) ve CHOP INTEND (3,58; SD 7,051 n=12) skorları CS11 çalışmasının başlangıcından 304. çalışma gününe kadar gözlenmiştir.

Bu sonuçlar, SMA tanısı alan semptomatik hastalarda açık etiketli bir faz 2 çalışma (CS3A) ile desteklenmiştir. Klinik belirtilerin ve semptomların ortaya çıktığı medyan yaş 56 gündü ve hastalar ya 2 SMN2 gen kopyası (n=17) ya da 3 SMN2 gen kopyası (n=2) taşımaktaydı (SMN2 gen kopya sayısı bilinmeyen 1 hasta). Bu çalışmadaki hastalar muhtemel Tip 1 SMA olarak düşünülmektedir. İlk dozun alındığı medyan yaş 162 gündür.

Primer sonlanım noktası, motor kilometre taşlarında bir veya daha fazla kategoride iyileşme olan hastaların oranıydı (HINE bölüm 2'ye göre: tekme kabiliyeti ya da gönüllü kavramada ≥ 2 puan artış [ya da azami skorda], YA DA başın kontrolü, yuvarlanma, oturma, emekleme, ayakta durma ve yürüme motor kilometre taşlarında ≥ 1 puan artış). Zamanla 20 hastanın 12'si (%60), zaman içinde ortalama motor kilometre taşı ulaşımında sürekli iyileşme ile primer sonlanım noktasını karşılamıştır. Başlangıçtan 1072. güne kadar ortalama CHOP INTEND skorunda sürekli bir iyileşme gözlendi (ortalama değişim 21,30). Genel olarak, 20 hastanın 11'i (%55) veri kesiminden önceki son çalışma vizitlerinde toplam CHOP INTEND skorunda ≥ 4 puan artış ile sonlanım noktasını karşılamıştı. Kayıtlı 20 hastanın 11'i (%55) hayatta kalmıştır ve son ziyarette sürekli ventilasyondan muaf tutulmuştur. 4 hasta kalıcı ventilasyon tanımını karşılamış ve 5 hasta ise çalışma süresince kaybedilmiştir.

Geç başlangıç

Çalışma CS4 (CHERISH), geç başlangıçlı SMA'sı olan (semptomların 6 aydan sonra başladığı) 126 semptomatik hastada yürütülen randomize, çift kör, sham-prosedür kontrollü bir faz 3 çalışmasıdır. Hastalar, 2:1 oranında ya SPİNRAZA (3 yükleme dozu ve sonrasında her 6 ayda bir idame dozu ile dozlanan) veya sham-kontrol gruplarında 324. günden 482. güne değişen uzunluktaki tedavilerine 2:1 oranında randomize edilmiştir.

Taramadaki medyan yaş 3 yıl ve SMA'nın klinik belirti ve semptomlarının başladığı medyan yaş 11 aydı. Hastaların çoğunluğu (%88) 3 SMN2 gen kopyası (%8'i 2 kopya, %2'si 4 kopya ve %2'si bilinmeyen sayıda kopya) taşımaktaydı. Başlangıçta, hastaların ortalama Hammersmith Fonksiyonel Motor Skalası Genişletme (HFMSE) skoru 21,6, ortalama revize üst ekstremite modülü (RULM) 19,1 idi, hepsi bağımsız bir şekilde oturmuştu ve hiçbir hasta bağımsız yürümemişti. Bu çalışmadaki hastalar muhtemel Tip II ya da III SMA hastası olarak kabul edildiler. Başlangıç hastalık özellikleri, desteksiz ayakta durma kabiliyetini halen kaybetmemiş hastaların (SPİNRAZA grubunda hastaların %13'ü ve sham-kontrol grubunda hastaların %29'u) veya destekle yürüyen hastaların (SPİNRAZA grubunda hastaların %24'ü ve sham-kontrol grubunda hastaların %33'ü) oranındaki bir dengesizlik dışında genel olarak benzerdi.

Son analizde, SPİNRAZA ile tedavi edilen hastalarda, sham-kontrol hastalarına kıyasla HFMSE skorunda başlangıçtan itibaren 15. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlendi (Tablo 3, Şekil 2). Analiz ITT (tedavi amacına yönelik) popülasyonda (SPİNRAZA:

n=84; sham-kontrol: n=42) gerçekleştirildi ve çoklu imputasyon yöntemi kullanılarak 15. ay ziyareti olmayan hastalar için başlangıç sonrası HFMSE verileri tamamlandı. 15. ayda gözlenen değerlere sahipolan ITT popülasyonundaki hastaların alt kümesinin bir analizinin tutarlı, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiği kanıtlandı. 15. Ay'da gözlenen değerlere sahip olanlardan, Spinraza ile tedavi edilen deneklerin daha yüksek bir oranının iyileşme gösterdiği (sırasıyla %41'e karşı %73) ve daha düşük bir oranda Spinraza ile tedavi edilen deneklerin toplam HFMSE skorunda sham-kontrolüne kıyasla kötüleşme olduğu (sırasıyla %44'e karşı %23) görülmüştür. Fonksiyonel önlemleri ve WHO motor kilometre taşı başarısını içeren ikincil sonlanım noktaları resmen istatistiksel olarak test edilmiş ve Tablo 3'te açıklanmıştır.

Semptomların başlangıcından hemen sonra tedavinin başlatılması, gecikmiş tedavi başlangıcı olanlara kıyasla motor fonksiyonlarda daha erken ve daha büyük iyileşme kaydedilmesini sağlamıştır, bununla beraber sham-kontrol grubuna nazaran her iki grup da fayda görmüştür.

Tablo 3: Son analizde primer ve sekonder sonlanım noktaları - Çalışma CS4¹

	SPİNRAZA ile tedavi edilen hastalar	Sham-kontrol hastaları
HFMSE score 15. ayda toplam HFMSE skorunda başlangıçtan itibaren olan değişim ^{1,2,3}	3,9 (%95 CI: 3,0, 4,9) p=0,0000001	-1,0 (%95 CI: -2,5, 0,5)
Başlangıçtan itibaren 15. Aya kadar en az 3 puan iyileşme olan hastaların oranı ²	56,8% (%95 CI:45,6, 68,1) P=0,0006 ⁵	26,3% (%95 CI: 12,4, 40,2)
RULM Toplam RULM skorunda başlangıçtan 15. aya kadar olan ortalama değişim ^{2,3}	4,2 (%95 CI: 3,4, 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (%95 CI: -0,6, 1,6)
WHO motor kilometre taşları 15. ayda yeni bir kilometre taşına ulaşan hastaların oranı ⁴	%19,7 (%95 CI: 10,9, 31,3) p=0,0811	%5,9 (%95 CI: 0,7, 19,7)

¹ CS4, primer sonlanım noktasında olumlu istatistiksel analizin ardından sonlandırılmıştır (sham-kontrol hastalarına kıyasla HFMSE skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (sham-kontrol grubuna karşı Spinraza: -1,9'a karşı 4,0; p = 0,0000002)).

² Tedavi Amaçlı Nüfus kullanılarak değerlendirilmiştir (Spinraza n = 84; Sham-kontrol n = 42); 15. ay ziyareti olmayan hastalar için veri çoklu implantasyon yöntemi kullanılarak uygulandı.

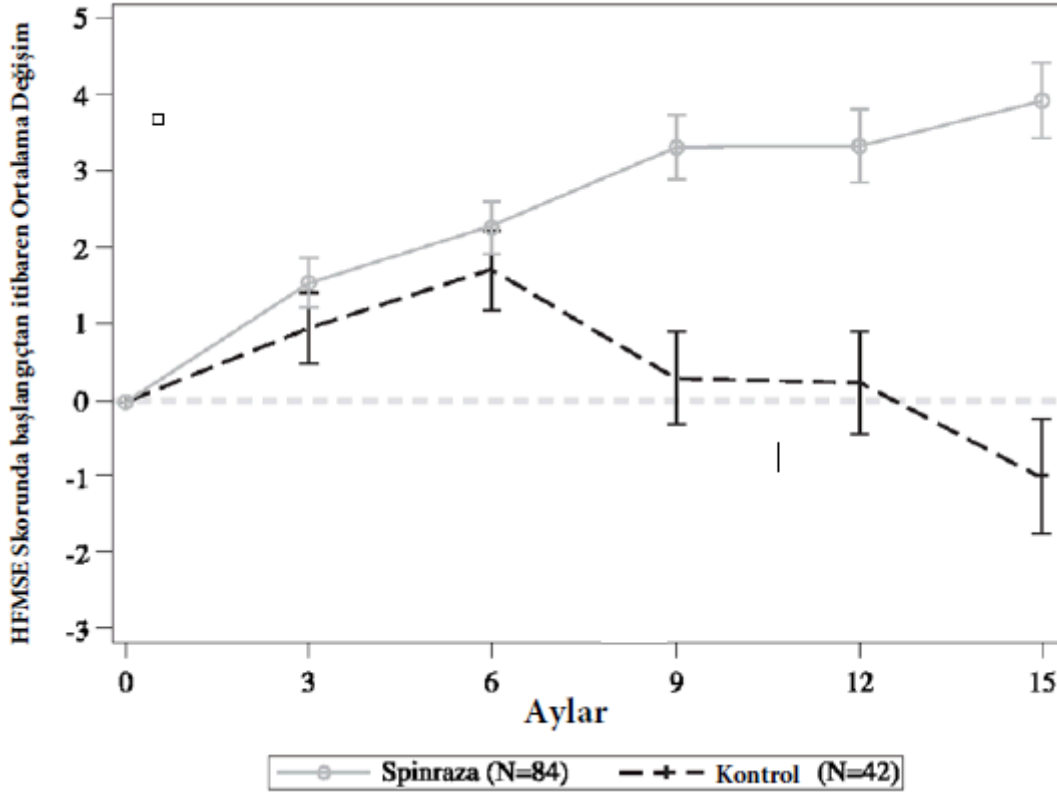
³ En küçük kareler ortalaması

⁴ 15. Ay Etkililik Seti kullanılarak değerlendirilmiştir (Spinraza n = 66; Sham kontrolü n = 34; kayıp veriler bulunduğu, analizler tamamlanan verilere dayandırılmaktadır).

⁵ Her bir deneğin taramadaki yaşı ve başlangıçta HFMSE skoru için tedavi etkisi ve uyum ile lojistik regresyona dayanır.

⁶ Nominal p değeri

Şekil 2: HFMSE skorunun başlangıcından zaman içindeki son analizde (ITT) ortalama değişim - Çalışma CS4 ^{1,2}



¹Çoklu imputasyon yöntemi kullanılarak 15. ay ziyareti olmayan hastalar için veriler

²+/- standart hatayı gösteren hata çubukları

CS4 (CHERISH) çalışması tamamlandıktan hemen sonra 125 hasta, tüm hastaların Spinraza aldığı CS11'e (SHINE) çalışmasına kaydedildi. Ara analiz zamanında tedavi süresinin uzunluğu 74 günden 474 güne kadar değişmekteydi (medyan 250 gün). Spinraza ile tedavi edilen hastaların çoğu motor fonksiyonlarda stabilizasyon veya iyileşme gösterirlerken, en büyük iyileşme erken tedavi başlangıcında gözlenmiştir.

Çalışma CS4'te Spinraza tedavisi başlatılan hastalarda (n= 39), stabilizasyon veya ortalama HFMSE (0,2; SD 3,06) ve RULM (0,7; SD 2,69) skorlarında ek iyileşmeler başlangıçtan CS11 çalışmasının 265. gününe kadar gözlenmiştir.

Bu sonuçlar, 2 açık etiketli çalışma ile (CS2 ve CS12 çalışmaları) ile desteklenmiştir. İlk dozlarını Çalışma CS2'de alan 28 hasta analize dahil edildi ve sonrasında uzatma fazı olan Çalışma CS12'ye transfer edildi. Bu çalışmalara ilk dozlarını 2 ila 15 yaşları arasında alan hastalar kayıt edilmiştir. 28 hastadan 3 tanesi, son çalışma vizitlerinde en az 18 yaşındalardı. 28 hastadan 1'i 2 SMN2 gen kopyasına, 21 tanesi 3 gen kopyasına ve 6 tanesi 4 gen kopyasına sahipti.

Hastalar 3 yıldan fazla süren bir tedavi periyodunda değerlendirilmiştir. Tip II SMA hastalarında başlangıç HFMSE skorlarında 253'üncü günde ortalama 5,1 (SD 4,05, n=11) ve 1050'nci günde

ortalama 9,1 (SS 6,61, n=9) kalıcı iyileşme gözlenmiştir. Plato olmaksızın, 253 gün sonrasında ortalama skor 26,4 (SD 11,91) ve 1050 gün sonrasında ortalama skor 31,3 (SD 13,02) idi. Tip III SMA hastalarında, başlangıçtan itibaren HFMSE skorunda 253 gün sonrasında ortalama 1,3 (SD 1,87, n=16) ve 1050 gün sonrasında ortalama 1,2 (SD 4,64, n=11) toplam skorda iyileşme görülmüştür. Ortalama toplam skor 253 gün sonrasında 49,8 (SD 12,46) ve 1050 gün sonrasında 52,6 (SD 12,78) idi.

Tip II SMA'lı hastalarda Üst Ekstremitte Modülü testi, 253 gün sonrasında ortalama 1,9 (SD 2,68, n= 11) ve 1050 gün sonrasında ortalama 3,5 (SD 3,32, n= 9) ortalama iyileşme ile yürütülmüştür. Ortalama toplam skor 253 gün sonrasında 13,8 (SD 3,09) ve 1050 gün sonrasında 15,7'dir (SD 1,92).

6MWT (6 dakika yürüme testi) sadece ambulatuvar hastalarda yapılmıştır. Bu hastalarda, ortalama iyileşme 253 gün sonrasında 28,6 metre (SD 47,22, n=12) ve 1050 gün sonrasında 86,5 metre (SD 40,58, n=8) olarak gözlemlendi. Ortalama 6 MWT uzunluğu, 253 gün sonrasında 278,5 metre (SD 206,46) ve 1050 gün sonrasında 333,6 metre (SD 176,47) dir. Daha önceden bağımlı ambulatuvar olan 2 (Tip III) hasta ve ambulatuvar olmayan bir (Tip II) hasta bağımsız yürümeyi başarmışlardır.

Tarama yaşı veya SMN2 kopya numarası çalışma CS4 veya CS3B'ye uygun olmayan hastalar için ek bir klinik çalışma olan CS7 (EMBRACE) açılmıştır. CS7, infantil başlangıçlı SMA (≤ 6 ay) veya geç başlangıçlı SMA (>6 ay) ve uzun süreli açık etiketli uzatma çalışması fazını (2. bölüm) takip eden 2 veya 3 SMN2 kopyası (1. bölüm) teşhisi konan hastalarda randomize, çift kör, sham-prosedür kontrollü bir faz 2 çalışmasıdır. Çalışmanın 1. bölümünde, hastalar medyan 302 gün takip edildiler.

Spinraza alan tüm hastalar Bölüm 1'in erken sonlanması itibariyle hayatta kalmıştır, ancak kontrol kolundaki bir hasta 289. çalışma gününde hayatını kaybetmiştir. Ek olarak, Spinraza veya sham-kontrol grubundaki hiçbir hastada sürekli ventilasyon kullanımına gerek olmamıştır. Infantil-başlangıçlı SMA'lı 13 hastada, Spinraza grubundaki 9 hastanın 7'si (%78; %95 CI: 45,94) ve sham grubundaki 4 hastanın 0'ı (%0; %95 CI: 0,60) motor kilometre taşı cevabı için gerekli kriteri karşılamıştır (Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) bölüm 2'ye göre: tekme kabiliyeti (ya da azami skorda) ≥ 2 puan artış, YA DA başın kontrolü, yuvarlanma, oturma, emekleme, ayakta durma ve yürüme motor kilometre taşlarında ≥ 1 puan artış, VE motor kilometre taşlarında kötüleşme olandan daha fazla kategoride iyileşme olması). Geç-başlangıçlı SMA'lı 8 hastanın, Spinraza grubundaki 5 hastanın 4'ü (% 80; % 95 CI: 38,96) ve sham-kontrol grubundaki 3 hastanın 2'si (% 67; % 95 CI: 21,94) bu cevabın tanımını karşılamıştır.

Pre-semptomatik yenidoğanlar

Çalışma CS5 (NURTURE) genetik olarak tanı almış SMA'lı pre-semptomatik 6 haftalık ve daha küçük infantlarla yapılan açık etiketli bir çalışmadır. Bu çalışmadaki hastalar, muhtemel Tip I ve ya II SMA hastası kabul edilmektedir. İlk doz alındığındaki medyan yaş 22 gündür.

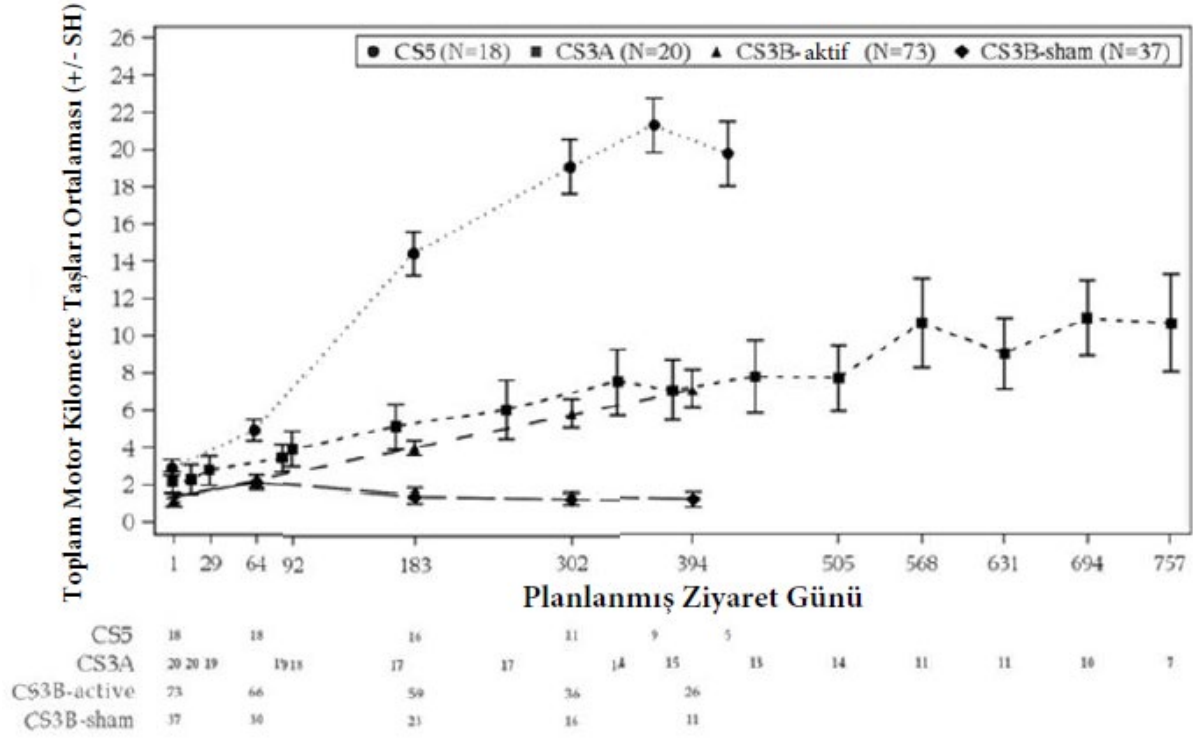
Hastalar çalışmanın medyan 27.1. ayında (15,1-35,5 ay) ve son vizitte medyan 26 aylık (14,0-34,3 ay) yaşta iken bir ara analiz yapıldı. Ara analizde 25 hastanın hepsi (2 SMN2 gen kopya sayılı, n=15, 3 SMN2 gen kopya sayılı, n=10) kalıcı ventilasyon ihtiyacı göstermeden hayattaydı. Birincil son nokta, ölüm zamanı veya solunum yolu ile müdahale (ardışık \geq 7gün boyunca \geq 6 saat/gün sürekli invaziv ya da non-invaziv ventilasyon VEYA trakeostomi olarak tanımlanmıştır) çok az vaka olduğu için tahmin edilememiştir. Bir akut geri dönüşlü (reversible) hastalık sırasında ventilatör desteği başlatılan dört hasta (2 SMN2 kopyası) ardışık \geq 7gün boyunca $>$ 6 saat/gün sürekli solunum yolu ile müdahaleye ihtiyaç duymuştur.

Hastalar, normal gelişime daha uygun olan ve Tip I ve II SMA için beklenmeyen kilometre taşlarını başarmıştır. Ara analizde, 25 hastanın tümü (% 100) WHO (Dünya Sağlık Örgütü) motor kilometre taşlarında desteksiz oturmayı, 22 hasta (%88) destekli yürümeyi başarmıştır. Daha yaşlı hastalar arasında WHO'nun beklenen başarı yaşı için tanımlanmış penceresinden (yüzde 95), 22'sinin 17'si yalnız yürümeyi başarmıştır. Son değerlendirmedeki ortalama CHOP INTEND puanı 2 SMN2 kopyaya sahip hastalar arasında 61,0 (46 - 64) ve 3 SMN2 kopyaya sahip hastalar arasında 62,6 (58 - 64) idi. Son değerlendirmede HINE bölüm 1'deki azami skoru tutturana 22 (% 88) infantlarla birlikte tüm hastalar emme ve yutma yeteneğine sahipti.

Ara analizde 700. güne erişen hastalar arasında klinik olarak ortaya çıkan SMA gelişen hastaların oranı değerlendirildi (n=16). Klinik olarak belirgin SMA'nın protokolda tanımlanmış kriterleri yaşa göre ayarlanmış ağırlığın WHO 5. persentilinin altında olması, 2 ya da daha fazla temel ağırlık gelişim eğrisi persentili düşüş, perkütanöz gastrik tüp yerleştirilmesi, ve/veya yaşa uygun WHO kilometre taşlarını başaramama (bağımsız oturma, yardımla ayakta durma, el ve dizler üstünde emikleme, destekle yürüme, yalnız ayakta durma ve yalnız yürüme). 700'üncü günde, 2 SMN2 gen kopyası olan 11 hastadan 7'si (% 64) ve 3 SMN2 kopyası olan 5 hastanın 0'ı (% 0) klinik olarak ortaya konulan SMA'nın protokol tanımlı kriterlerini karşıladı, ancak bu hastalar kilo alıyordu ve Tip IA SMA ile uyumlu olmayan WHO kilometre taşlarına erişiyordu.

Semptomatik yenidoğan başlangıçlı SMA ve pre-semptomatik SMA hastaları arasında motor kilometre taşları başarısının karşılaştırılması Şekil 3'de gösterilmiştir.

Şekil 3: Çalışma CS3B (tedavi ve sham-kontrol), CS3A ve CS5 için HINE motor kilometre taşları ve çalışma günlerinin değişimi



Şekilde kullanılan popülasyon: CS5 – geçici etkinlik seti, CS3A – tüm dozlananlar, CS3B etkinlik seti
Her bir çalışma için, n<5 olan ziyaretler çizilmemiştir

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

İntratekal enjeksiyon ile uygulanan nusinersenin tek ve çoklu doz farmakokinetiği (FK), SMA tanısı alan pediatrik hastalarda incelenmiştir.

Emilim:

Nusinersenin BOS'a intratekal enjeksiyonu, nusinersenin BOS'dan hedef merkezi sinir sistemi (MSS) dokularına tamamen dağılımını mümkün kılar. Nusinersenin ortalama en düşük BOS konsantrasyonları, çoklu yükleme ve idame dozlarının ardından yaklaşık 1,4 ila 3 kat birikti ve yaklaşık 24 ay içinde kararlı duruma ulaşmıştır. İntratekal uygulamanın ardından nusinersenin en düşük plazma konsantrasyonları, en düşük BOS konsantrasyonuna göre nispeten düşüktür. Medyan plazma T_{maks} değeri 1,7'den 6,0 saate değişmektedir. Ortalama plazma C_{maks} ve EAA değerleri, takriben doz artışı ile orantılı olarak artmıştır. Çoklu dozlardan sonra plazma maruziyet ölçümlerinde (C_{maks} ve EAA) hiçbir birikim olmamıştır.

Dağılım:

Hastalardan elde edilen otopsi verileri (n=3) intratekal uygulanan nusinersenin BOS içinde

yaygın bir şekilde dağılarak hedef omurilik dokularında terapötik seviyelere ulaştığını göstermektedir. Nusinersenin varlığı, beyin ve omurilikteki nöronlarda ve diğer hücre tiplerinin yanında iskelet kasları, karaciğer ve böbrek gibi periferel dokularda da gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Nusinersen yavaşça ve ağırlıklı olarak ekzonükleaz (3'- ve 5') aracılı hidroliz yoluyla metabolize olmaktadır ve CYP450 enziminin substratı, inhibitörü ya da indükleyicisi değildir.

Eliminasyon:

BOS'ta ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 135 ila 177 gün olarak tahmin edilmektedir. Başlıca eliminasyon yolunun, nusinersen ve metabolitlerinin idrarla atılımı olduğu düşünülmektedir.

Etkileşimler:

In vitro çalışmalar, nusinersenin CYP450- aracılı oksidatif metabolizmanın bir indükleyicisi ya da inhibitörü olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, bu metabolik yollar için diğer tıbbi ürünlerle karışmamalıdır. Nusinersen, insan BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ya da BSEP taşıyıcılarının substratı ya da inhibitörü değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda nusinersenin farmakokinetiğine ilişkin çalışma yapılmamıştır. FK modelinin sunulduğu popülasyonda klinik olarak ilişkili karaciğer ve böbrek yetmezliği görülen hastaların nadir bulunması nedeniyle eş değişkenleri olarak hepatik ve renal yetmezliğin etkileri detaylı olarak incelenememiştir. Popülasyon FK analizleri, hepatik ve renal klinik kimya belirteçleri ve hastalar arası değişkenlik arasında belirgin bir korelasyon olmadığını ortaya koymuştur.

İrk:

Hastaların büyük kısmı beyaz ırktandı. Popülasyon FK analizleri, ırkın nusinersenin farmakokinetiğini etkilemesinin olası olmadığını ortaya koymuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karsinogenez

Nusinersenin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Mutagenез

Nusinersenin genotoksisitesine ilişkin hiçbir kanıt yoktur.

Üreme toksisitesi

Üreme toksikolojisi çalışmaları, fare ve tavşanlarda nusinersenin subkütan uygulaması kullanılarak yürütülmüştür. Erkek ya da dişi fertilitésine veya embriyo-fetal gelişime ya da pre/post-natal gelişime hiçbir etkisi gözlenmemiştir.

Toksikoloji

Yavru cynomolgus maymunlarına intratekal uygulamanın tekrarlı doz toksisite çalışmalarında (14 hafta ve 53 hafta) nusinersen iyi tolere edilmiştir. İstisnası, her çalışmada en yüksek doz düzeylerinde (doz başına 3 ya da 4 mg; hastada her intratekal doz başına 30 ya da 40 mg'a eşdeğerdir) alt spinal reflekslerde ortaya çıkan akut, geçici bir kayıptır. Bu etkiler dozdan sonraki birkaç saat içinde gözlemlenmiş ve genellikle 48 saat içinde çözülmüştür.

Cynomolgus maymunlarındaki 53 haftalık intratekal doz çalışmasında, önerilen yıllık klinik idame dozunun 14 katı kadar seviyelerde toksik etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Disodyum fosfat
Sodyum klorür
Potasyum klorür
Kalsiyum klorür dihidrat
Magnezyum klorür heksahidrat
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Flakonları ışıktan korumak için kutusunda saklayınız.

Eğer soğutucu mevcut değilse, SPİNRAZA kendi orijinal kutusunda, 30°C ve altındaki sıcaklıklarda ışıktan korunarak 14 güne kadar saklanabilir.

Uygulama öncesinde, açılmamış SPİNRAZA flakonları gerekirse buzdolabından alınabilir veya geri buzdolabına konulabilir. Eğer, orijinal ambalajından çıkarıldıysa, buzdolabının dışında kaldığı toplam süre 30 saati geçmemeli ve sıcaklık 25°C'yi aşmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobütil kauçuk tıpalı, alüminyum üst contalı ve plastik kapaklı 5 ml'lik Tip I cam flakon.

Her bir kutu 1 adet flakon içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tek kullanımlıktır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün hazırlanması için talimatlar

1. Uygulama öncesinde SPİNRAZA flakonu partiküller bakımından kontrol edilmelidir. Eğer partikül gözlenirse ve/veya flakon içindeki sıvı berrak ve renksiz değilse, flakon kullanılmamalıdır.
2. SPİNRAZA çözeltisi, intratekal uygulama için hazırlanırken aseptik teknik kullanılmalıdır.
3. Uygulamadan önce, flakon buzdolabından çıkarılmalı ve harici ısı kaynakları kullanılmaksızın oda sıcaklığına (25°C) gelmesi sağlanmalıdır.
4. Eğer flakon açılmamışsa ve çözelti kullanılmamışsa, tekrar buzdolabına koyulmalıdır (bkz. Bölüm 6.4)
5. Uygulamadan hemen önce, plastik kapağı çıkarın ve şırınga iğnesini üst contanın ortasından flakon içine sokarak uygun hacimde sıvıyı çekin. SPİNRAZA seyreltilmemelidir. Harici filtrelerin kullanımına gerek yoktur.
6. Enjektöre çekilen çözelti 6 saat içinde kullanılmazsa atılmalıdır.
7. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Mustafa Kemal Mah., 2119.Sok., No:3 D:2-3
06520, Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2022/677

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.11.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ