

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spinraza 12 mg injektioneste, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n injektioampulli sisältää nusinerseeninatriumia määrän, joka vastaa 12 mg:aa nusinerseeniä. Yksi ml sisältää 2,4 mg nusinerseeniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jonka pH-arvo on noin 7,2.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Spinraza on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän spinaalisen lihasatrofian hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Spinraza-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, joka on perehtynyt spinaalisen lihasatrofian (spinal muscular atrophy, SMA) hoitoon.

Hoitopäätöksen on perustuttava yksilölliseen asiantuntija-arvioon hoidon oletettavista hyödyistä kyseiselle henkilölle, ja niitä on arvioitava nusinerseenihoidon mahdollisiin riskeihin nähden. Spinrazan käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on syntyessään vaikea hypotonia ja hengityksen vajaatoiminta, ja vaikean *survival motor neuron* (SMN) -proteiinin puutoksen vuoksi nämä potilaat eivät ehkä saa hoidosta kliinisesti merkittävää hyötyä.

#### Annostus

Suosittelun annos on 12 mg (5 ml) antokertaa kohden.

Spinraza-hoito pitää aloittaa mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen neljällä latausannoksella päivinä 0, 14, 28 ja 63. Tämän jälkeen annetaan ylläpitoannos 4 kuukauden välein.

#### *Hoidon kesto*

Tietoja tämän lääkevalmisteen pitkäaikaisesta tehosta ei ole saatavilla. Hoidon jatkamisen tarve on tarkistettava säännöllisesti ja arvioitava yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan ja hoitovasteen mukaan.

#### *Annoksen unohtuminen tai myöhästyminen*

Jos jokin latausannoksista unohtuu tai myöhästyy, Spinrazaa pitää antaa mahdollisimman pian, minkä jälkeen antoa jatketaan määrätyllä tiheydellä (annosten väli vähintään 14 vuorokautta). Jos

ylläpitoannos unohtuu tai myöhästyy, Spinrazaa pitää antaa mahdollisimman pian, minkä jälkeen antoa jatketaan 4 kuukauden välein.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Spinrazaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Spinrazaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Spinraza ei metaboloidu maksan sytokromi P450 (CYP450) -entsyymijärjestelmän kautta, joten maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

### Antotapa

Spinraza annetaan lannepistolla selkäydinnesteeseen.

Hoitoa saavat antaa vain lannepiston tekemiseen perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset.

Spinraza annetaan spinaalineulaa käyttämällä 1–3 minuutin kestoisena bolusinjektiona selkäydinnesteeseen. Injektiota ei saa antaa ihoalueelle, jossa on merkkejä infektiosta tai inflammaatiosta. Ennen Spinrazan antamista on suositeltavaa poistaa injisoitavaa Spinraza-tilavuutta vastaava tilavuus aivo-selkäydinnestettä.

Sedaatio saattaa olla tarpeen ennen Spinrazan antoa riippuen potilaan kliinisestä tilasta. Annettaessa Spinrazaa selkäydinnesteeseen, etenkin nuorille potilaille ja skolioosipotilaille, apuna voidaan käyttää ultraääntä (tai muuta kuvantamismenetelmää). Spinrazan valmistamisessa ja annossa on käytettävä aseptista tekniikkaa; ks. käyttöohjeet kohdasta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Lannepistotoimenpide

Lannepistotoimenpiteeseen liittyy haittavaikutusriski (esim. päänsärky, selkäkipu, oksentelu, ks. kohta 4.8). Tähän antoreittiin saattaa liittyä vaikeuksia hyvin nuorilla potilailla ja skolioosipotilailla. Spinrazan intratekaalisen annon apuna voidaan käyttää lääkärin harkinnan mukaan ultraääntä tai muita kuvantamismenetelmiä.

#### Trombosytopenia ja veren hyytymiseen liittyvät poikkeavuudet

Muiden antisense-oligonukleotidien ihon alle tai laskimoon tapahtuneen annon jälkeen on havaittu veren hyytymiseen liittyviä poikkeavuuksia ja trombosytopeniaa, mukaan lukien akuuttia vaikea-asteista trombosytopeniaa. Ennen Spinrazan antoa suositellaan kliinisen tarpeen mukaan laboratoriokokeita veren trombosyyttipitoisuuden ja hyytymisen selvittämiseksi.

#### Munuaistoksisuus

Muiden antisense-oligonukleotidien ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon jälkeen on havaittu munuaistoksisuutta. Virtsan proteiinipitoisuus suositellaan tarkistamaan laboratoriokokeen avulla (suositeltavin näyte on aamun ensimmäinen virtsa) kliinisen tarpeen mukaan. Jos virtsan proteiinipitoisuus on jatkuvasti koholla, on harkittava lisätutkimuksia.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että nusinerseeni ei indusoi eikä estä CYP450-välitteistä metaboliaa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat olevan epätodennäköistä, että kilpailu plasman proteiineihin sitoutumisesta, kilpailu kuljettajaproteiinien kanssa tai kuljettajaproteiinien esto johtaisi yhteisvaikutuksiin nusinerseenin kanssa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja nusinerseenin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Spinrazan käyttöä on varotoimenä suositeltavaa välttää raskauden aikana.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nusinerseeni/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Spinraza-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle tai hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Tietoja mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Spinraza-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Spinrazan turvallisuuden arviointi perustui kahteen faasiin 3 tutkimukseen, joissa oli mukana SMA:ta sairastavia vauvoja (CS3B) ja lapsia (CS4), sekä avoimiin tutkimuksiin, joissa oli mukana vielä oireettomia geneettisen SMA-diagnoosin saaneita vauvoja sekä SMA:ta sairastavia vauvoja ja lapsia. Spinrazaa enintään 4 vuoden ajan saaneista 260 potilaasta 154 sai hoitoa vähintään 1 vuoden ajan.

##### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Taulukko 1: Lannepistotoimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset, joita on ilmoitettu tutkimuksessa CS4 (myöhemmin alkaneet SMA-oireet) Spinraza-hoitoa saaneilla tutkittavilla vähintään 5 % yleisemmin kuin lumetoimenpiteitä saaneilla verrokeilla

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	MedDRA:n suositeltu termi	Spinrazan esiintymistiheysluokka, n = 84
Hermosto	Päänsärky*	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu*	Yleinen

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	MedDRA:n suositeltu termi	Spinrazan esiintymistiheysluokka, n = 84
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu <sup>*</sup>	Hyvin yleinen

<sup>\*</sup>Lannepistotoimenpiteeseen liittyviksi katsotut haittavaikutukset. Näiden tapahtumien voidaan katsoa olevan lannepiston jälkeisen oireyhtymän ilmentymiä.

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Spinrazan antoon lannepistolla liittyviä haittavaikutuksia on havaittu. Niitä on raportoitu useimmiten 72 tunnin kuluessa toimenpiteestä. Näiden tapahtumien ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat yhdenmukaisia lannepiston yhteydessä tavallisesti esiintyvien tapahtumien kanssa. Spinrazan kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu lannepiston vakavia komplikaatioita, kuten vakavia infektioita.

Joitain lannepistoon yleisesti liittyviä haittavaikutuksia (esim. päänsärky ja selkäkipu) ei voitu arvioida Spinrazalle altistetuilla pikkulapsilla kommunikoinnin rajoitusten vuoksi tässä ikäryhmässä.

### Immunogeenisuus

Immunogeeninen vaste nusinerseeniin määritettiin 148 potilaalla, joiden lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen otetuista plasmanäytteistä analysoitiin lääkevasta-aineet. Lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus oli pieni: hoidon aikana ilmaantuneita lääkevasta-aineita havaittiin vain seitsemällä potilaalla (5 %), joista kahdella ne olivat ohimeneviä, kahdella pitkäkestoisiksi katsottuja ja kolmella varmistamattomia. Lääkevasta-aineiden kehittyemisellä ei havaittu olevan vaikutusta kliiniseen vasteeseen, haittatapahtumiin tai nusinerseenin farmakokineettiseen profiiliin.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia, joihin liittyi haittavaikutuksia, ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa.

Yliannostustapauksessa hoitoon pitää kuulua elintoimintoja tukeva hoito ja terveydenhuollon ammattilaisen konsultointi, ja potilaan kliinistä tilaa on seurattava huolellisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: {ryhmä}, ATC-koodi: ei vielä määritelty

#### Vaikutusmekanismi

Nusinerseeni on antisense-oligonukleotidi, joka lisää eksoni 7:n inkluusion osuutta *survival motor neuron 2* –geenin (SMN2-geenin) lähetti-RNA:n (mRNA) transkripteissa sitoutumalla SMN2-geenin esiaste-mRNA:n introni 7:ssä sijaitsevaan silmukointia vaimentavaan intronin kohtaan (intrinsic splice silencing site, ISS-N1). Sitoutumalla antisense-oligonukleotidi syrjäyttää silmukointitekijöitä, jotka normaalisti estävät silmukointia. Näiden tekijöiden syrjäyttäminen johtaa eksoni 7:n säilymiseen SMN2-geenin mRNA:ssa, jolloin tuotettu SMN2-geenin mRNA voidaan kääntää toimivaksi, normaalipituiseksi SMN-proteiiniksi.

SMA on etenevä neuromuskulaarinen sairaus, joka johtuu mutaatioista SMN1-geenin kromosomissa 5q. Toinen geeni, SMN2, joka sijaitsee lähellä SMN1:tä, vastaa pienestä määrästä SMN-proteiinin tuotantoa. SMA on kliininen tautikirjo, jossa pienempi SMN2-geenin kopioiden määrä ja oireiden alkaminen nuoremmalla iällä on yhdistetty vaikeampaan taudinkuvaan.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Oireiset potilaat

##### *Sairastuminen imeväisiässä*

Tutkimus CS3B (ENDEAR) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumetoimenpiteillä kontrolloitu faasin 3 tutkimus, jossa oli mukana 121 SMA-diagnoosin saanutta  $\leq 7$  kuukauden ikäistä vauvaa, joilla oli oireita (oireet alkaneet ennen 6 kuukauden ikää). Tutkimuksessa CS3B oli tarkoitus arvioida Spinrazaan vaikutusta motorisiin toimintoihin ja elossaoloaikaan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Spinrazaa (hyväksytyn annostusohjelman mukaisesti) tai lumetoimenpiteitä. Hoidon kesto oli 6–442 päivää.

SMA:n kliinisten oireiden ja löydösten ilmaantuessa Spinraza-hoitoa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 6,5 viikkoa ja lumetoimenpiteitä saaneiden 8 viikkoa; 99 %:lla potilaista oli kaksi SMN2-geenin kopiota, minkä vuoksi todennäköisimpänä pidettiin tyyppin I SMA:n kehittymistä. Spinraza-hoitoa saaneiden potilaiden iän mediaani ensimmäisen annoksen yhteydessä oli 164,5 vuorokautta ja kontrolliryhmän potilaiden iän mediaani ensimmäisen lumetoimenpiteen kohdalla 205 vuorokautta. Sairausten piirteet olivat lähtötilanteessa yleisesti ottaen samankaltaisia Spinraza-hoitoa saaneilla ja lumetoimenpiteitä saaneilla potilailla. Seuraavia esiintyi lähtötilanteessa kuitenkin prosentuaalisesti useammalla Spinraza-hoitoa saaneista kuin lumetoimenpiteitä saaneista potilaista: paradoksaalinen hengitys (89 % vs. 66 %), keuhkokuume tai hengitystieoireet (35 % vs. 22 %), nielemis- tai syömisvaikeudet (51 % vs. 29 %) ja avustetun hengityksen tarve (26 % vs. 15 %).

Loppuanalyysissä tilastollisesti merkitsevästi suurempi prosenttiosuus Spinraza-ryhmän potilaista täytti motorisen kehitystason saavuttamisen määritelmän verrattuna lumetoimenpideryhmän potilaisiin (51 % vs. 0 %) ( $p < 0,0001$ ). Ensisijaisena päätetapahtumana arvioitiin aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon ( $\geq 16$  tuntia ventilaatiota/vrk yhtäjaksoisesti  $> 21$  vuorokauden ajan ilman akuuttia, korjautuvaa tapahtumaa tai trakeostomiaa). Spinraza-ryhmässä havaittiin lumetoimenpideryhmään verrattuna tilastollisesti merkitseviä vaikutuksia elossaoloaikaan ilman tapahtumia, kokonaiselossaoloaikaan, motorisen kehitystason saavuttamisen määritelmän täyttäneiden potilaiden osuuteen sekä niiden potilaiden prosenttiosuuteen, joiden CHOP INTEND -testin (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) pisteet paranivat lähtötilanteesta vähintään 4 pistettä (taulukko 2).

Tehoa koskeneessa potilasjoukossa 18 potilasta (25 %) Spinraza-ryhmässä ja 12 potilasta (32 %) lumetoimenpideryhmässä tarvitsi jatkuvaa ventilaatiota. Näistä potilaista 6 (33 %) Spinraza-ryhmässä ja 0 (0 %) lumetoimenpideryhmässä täytti tutkimussuunnitelmassa määritellyt motorisen kehitystason saavuttamisen kriteerit.

#### **Taulukko 2: Ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat loppuanalyysissä - tutkimus CS3B**

<b>Tehon muuttuja</b>	<b>Spinraza-hoitoa saaneet potilaat</b>	<b>Lumetoimenpiteitä saaneet potilaat</b>
<b>Elossaoloaika</b>		
<b>Elossaoloaika ilman tapahtumia<sup>2</sup></b>		
Kuolleiden tai jatkuvaa ventilaatiota saaneiden potilaiden lukumäärä	31 (39 %)	28 (68 %)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,53 (0,32–0,89)	
p-arvo	p = 0,0046	

Tehon muuttuja	Spinraza-hoitoa saaneet potilaat	Lumetoimenpiteitä saaneet potilaat
<b>Kokonaiselossaoloaika<sup>2</sup></b>		
Kuolleiden potilaiden lukumäärä	13 (16 %)	16 (39 %)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,37 (0,18–0,77)	
p-arvo	p = 0,0041	
<b>Motoriset toiminnot</b>		
<b>Motoriset kehitystasot<sup>3</sup></b>		
Niiden potilaiden osuus, jotka täyttivät motorisen kehitystason saavuttamisen etukäteen määritellyt kriteerit (HINE-testin osa 2) <sup>4,5</sup>	37 (51 %)¹ p < 0,0001	0 (0 %)
Osuus päivänä 183	41 %	5 %
Osuus päivänä 302	45 %	0 %
Osuus päivänä 394	54 %	0 %
Niiden potilaiden osuus, joiden motorisen kehitystason saavuttamisen kokonaispisteet paranivat	49 (67 %)	5 (14 %)
Niiden potilaiden osuus, joiden motorisen kehitystason saavuttamisen kokonaispisteet huononivat	1 (1 %)	8 (22 %)
<b>CHOP INTEND<sup>3</sup></b>		
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat 4 pistettä	52 (71 %) p < 0,0001	1 (3 %)
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet huononivat 4 pistettä	2 (3 %)	17 (46 %)
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat	53 (73 %)	1 (3 %)
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet huononivat	5 (7 %)	18 (49 %)

<sup>1</sup>Tutkimus CS3B lopetettiin, kun ensisijaisen päätapahtuman tilastollisessa välianalyysissä saatiin positiivinen tulos (tilastollisesti merkitsevästi suurempi prosenttiosuus Spinraza-ryhmän potilaista täytti motorisen kehitystason saavuttamisen määritelmän verrattuna lumetoimenpideryhmän potilaisiin (41 % vs. 0 %, p < 0,0001).

<sup>2</sup>Elossaoloaika ilman tapahtumia ja kokonaiselossaoloaika arvioitiin loppuanalyysissä käyttämällä hoitoaikeen mukaista potilasjoukkoa (ITT-populaatiota) (Spinraza n = 80, lumetoimenpiteet n = 41).

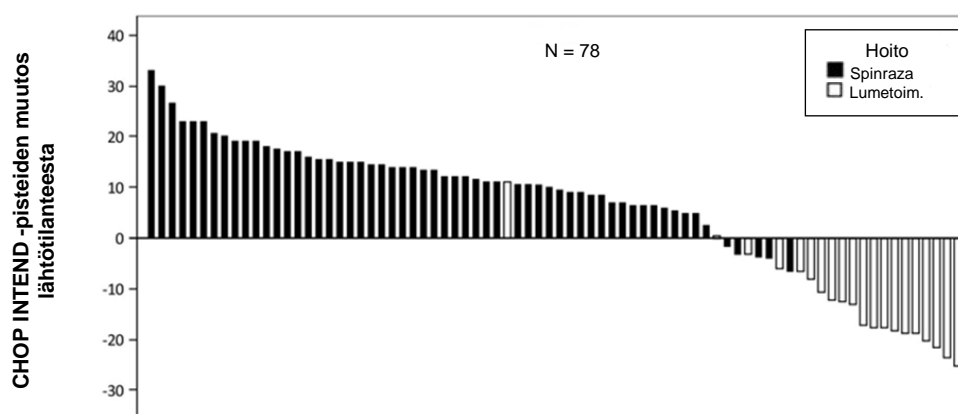
<sup>3</sup>CHOP INTEND -pisteitä ja motorisia kehitystasoja koskevat analyysit tehtiin loppuanalyysissä käyttämällä tehoa koskenutta potilasjoukkoa (Spinraza n = 73, lumetoimenpiteet n = 37).

<sup>4</sup>Arvioitiin viimeisellä päivien 183, 302 ja 394 tutkimuskäynneistä.

<sup>5</sup>HINE-testin (Hammersmith Infant Neurological Examination) 2. osan mukaan eli  $\geq 2$  pisteen paraneminen (tai enimmäispisteet) potkimiskyvyssä TAI  $\geq 1$  pisteen paraneminen jossakin seuraavista motorisista kehitystasoista: pään hallinta, kääntyminen, istuminen, ryömiminen, seisominen tai käveleminen JA useammassa motorisen kehitystason kategoriassa paranemista kuin huonontumista, määriteltiin vasteen saaneeksi tässä ensisijaisessa analyysissä.

CHOP INTEND -pisteiden paraneminen on esitetty kuvassa 1 (kunkin tutkittavan muutos lähtötilanteesta).

Kuva 1: CHOP INTEND -pisteiden muutos lähtötilanteesta viimeiseen päivien 183, 302 ja 394 tutkimuskäynneistä – ENDEAR/CS3B-tutkimus (tehoa koskeva potilasjoukko)



Huomautus 1: 0-viivaa lähinnä olevat lyhyimmät pylväät ovat arvoltaan 0.

Huomautus 2: Tehoa koskevan potilasjoukon 110 potilaasta 29 kuoli (13 (18 %) Spinraza-ryhmässä ja 16 (43 %) kontrolliryhmässä), ja 3 keskeytti muusta syystä kuin kuoleman vuoksi (2 (3 %) Spinraza-ryhmässä ja 1 (3 %) kontrolliryhmässä), minkä vuoksi heitä ei sisällytetty tähän tehoa koskevan potilasjoukon analyysiin.

Näitä tuloksia tukee avoin faasin 2 tutkimus, jossa oli mukana SMA-diagnoosin saaneita potilaita, joilla oli oireita (CS3A). Kliinisten oireiden ja löydösten ilmaantuessa iän mediaani oli 56 vuorokautta, ja potilailla oli joko kaksi SMN2-geenin kopiota ( $n = 17$ ) tai kolme SMN2-geenin kopiota ( $n = 2$ ) (yhdeällä potilaalla SMN2-geenin kopioiden määrä oli tuntematon). Tämän tutkimuksen potilaille todennäköisimpänä pidettiin tyypin I SMA:n kehittymistä. Iän mediaani ensimmäisen annoksen yhteydessä oli 162 vuorokautta.

Suunnitellun välianalyysin ajankohtana potilaiden tutkimukseen osallistumisajan mediaani oli 670 päivää. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat yhdessä tai useammassa motorisen kehitystason kategoriassa [HINE-testin 2. osan mukaan eli  $\geq 2$  pisteen paraneminen (tai enimmäispisteet) potkimiskyvyssä tai tahdonalaisessa tarttumisessa TAI  $\geq 1$  pisteen paraneminen jossakin seuraavista motorisista kehitystasoista: pään hallinta, kääntyminen, istuminen, ryömiminen, seisominen tai käveleminen]. Tässä vaiheessa 20 potilaasta 13 (65 %) oli saavuttanut ensisijaisen päätetapahtuman, joka oli ajan kuluessa tapahtunut pitkäkestoinen paraneminen keskimääräisen motorisen kehitystason saavuttamisessa. Keskimääräiset CHOP INTEND -pisteet paranivat pitkäkestoisesti lähtötilanteesta päivään 694 (keskimääräinen muutos oli 16,90). Viimeisellä tutkimuskäynnillä ennen tiedonkeruun katkaisupistettä 20 potilaasta 11 (55 %) saavutti CHOP INTEND -pisteitä koskevan päätetapahtuman eli kokonaispisteiden paranemisen  $\geq 4$  pistettä.

#### *Sairastuminen myöhemmin*

Tutkimus CS4 (CHERISH) on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumetoimenpiteillä kontrolloitu faasin 3 tutkimus 126 oireisella potilaalla, joiden SMA-oireet olivat alkaneet myöhemmin (6 ikäkuukauden jälkeen). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Spinrazaa (3 latausannosta ja niiden jälkeen ylläpitoannoksia 6 kuukauden välein) tai lumetoimenpiteitä 170 - 470 päivän hoidon ajan. Seulonnassa iän mediaani oli 3 vuotta, ja SMA:n kliinisten oireiden ja löydösten ilmaantuessa iän mediaani oli 11 kuukautta. Suurimmalla osalla potilaista (88 %) on kolme SMN2-geenin kopiota (8 %:lla on kaksi kopiota, 2 %:lla neljä kopiota ja 2 %:lla tuntematon määrä kopioita). Tämän tutkimuksen potilaille pidettiin todennäköisimpänä tyypin II tai III SMA:n kehittymistä. Sairauden piirteet olivat lähtötilanteessa yleisesti ottaen samankaltaisia. Poikkeuksen muodosti epätasapaino niiden potilaiden osuudessa, jotka olivat jossakin vaiheessa kyyneet seisomaan ilman tukea (13 % potilaista Spinraza-ryhmässä ja 29 % lumetoimenpideryhmässä) tai kävelemään tuettuna (24 % potilaista Spinraza-ryhmässä ja 33 % lumetoimenpideryhmässä).



Välialalyysi tehtiin, kun kaikille potilaille oli tehty 6 kuukauden kohdalla tehtävä arvio ja vähintään 39 potilaalle 15 kuukauden kohdalla tehtävä arvio (ks. taulukko 3). Välialalyysin yhteydessä arvioitu ensisijainen päätetapahtuma oli HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) -pisteiden muutos lähtötilanteesta kuukauden 15 kohdalla. Ensisijainen analyysi tehtiin ITT-potilasjoukosta (Spinraza n = 84, lumetoimenpiteet n = 42), ja niiden potilaiden HFMSE-tiedot, jotka eivät olleet käyneet kuukauden 15 tutkimuskäynnillä, korvattiin käyttämällä useiden puuttuvien tietojen korvausmenetelmää. Spinraza-hoitoa saaneiden potilaiden HFMSE-pisteiden paraneminen lähtötilanteesta oli tilastollisesti merkitsevästi suurempaa kuin lumetoimenpiteitä saaneilla potilailla. Niiden ITT-potilasjoukon potilaiden analyysissä, joista kuukauden 15 arvot olivat olemassa, tulokset olivat yhdenmukaisia ja tilastollisesti merkitseviä. Deskriptiiviset tulokset muista motorisen toimintakyvyn arvioinneista, mukaan lukien muutettu yläraajan moduulitestit (revised upper limb module test) ja WHO:n määrittelemien motoristen kehitystasojen saavuttamista koskeva arviointi, on esitetty taulukossa 3.

Hoidon aloittaminen nopeammin oireiden alkamisen jälkeen johti nopeampaan ja suurempaan paranemiseen motorisissa toiminnoissa kuin hoidon aloittaminen myöhemmin. Hoitoa saaneet potilaat hyötyivät kuitenkin kummassakin tapauksessa lumetoimenpiteitä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

**Taulukko 3: Ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat välialalyysissä - tutkimus CS4<sup>1</sup>**

	<b>Spinraza-hoitoa saaneet potilaat</b>	<b>Lumetoimenpiteitä saaneet potilaat</b>
<b>HFMSE-pisteet</b> HFMSE-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta kuukauden 15 kohdalla <sup>1,2</sup>	4,0 (95 %:n luottamusväli: 2,9–5,1) p = 0,0000002	-1,9 (95 %:n luottamusväli: -3,8–0,0)
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat vähintään 3 pistettä lähtötilanteesta <sup>1,3</sup>	57,3 %	20,5 %
<b>RULM<sup>5</sup></b> RULM-kokonaispisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta kuukauteen 15 <sup>1,2,3</sup>	3,7	0,3
<b>WHO:n määrittelemät motoriset kehitystasot</b> Niiden potilaiden osuus, jotka olivat kuukauden 15 kohdalla saavuttaneet minkä tahansa uuden motorisen kehitystason <sup>3,4</sup>	17,1	10,5

<sup>1</sup>Tutkimus CS4 lopetettiin, kun ensisijaisen päätetapahtuman tilastollisessa analyysissä saatiin positiivinen tulos.

<sup>2</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo.

<sup>3</sup>Välialalyysissä ei tehty tilastollista testausta.

<sup>4</sup>WHO:n määrittelemien motoristen kehitystasojen saavuttamista koskevassa arvioinnissa käytettiin väliaikaista tehoa koskevaa potilasjoukkoa (Interim Efficacy Set population) (Spinraza n = 35, lumetoimenpiteet n = 19); tietojen puuttuessa analyysit perustuvat korvattuihin tietoihin.

<sup>5</sup>RULM (Revised upper limb module), muutettu yläraajan moduulitestit

Näitä tuloksia tukee kaksi avointa tutkimusta (tutkimukset CS2 ja CS12). Analyysi käsitti 28 potilasta, jotka saivat ensimmäisen annoksensa tutkimuksessa CS2, minkä jälkeen heidät siirrettiin jatkotutkimukseen CS12. Tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita, joiden ikä ensimmäisen annoksen ajankohtana oli 2–15 vuotta. Näistä 28 potilaasta kolme oli vähintään 18-vuotiaita viimeisen tutkimuskäyntinsä ajankohtana. 28 potilaasta yhdellä oli kaksi SMN2-geenin kopiota, 21:llä kolme kopiota ja 6:lla neljä kopiota.

Potilaita arvioitiin 3 vuoden hoitojakson ajan. Tyypin II SMA:ta sairastavilla todettiin jatkuvaa parantumista ilman tasannevaiheita; 1 050 päivän hoidon jälkeen HFSME-pisteet olivat parantuneet lähtötilanteesta keskimäärin 12,3 pistettä (keskihajonta 5,46, n = 6) ja HFSME-kokonaispisteiden keskiarvo oli 35,3 (keskihajonta 12,58). Tyypin III SMA:ta sairastavien potilaiden HFSME-pisteet olivat 1 050 päivän hoidon jälkeen parantuneet lähtötilanteesta keskimäärin 1,6 pistettä (keskihajonta 3,91, n = 7), ja HFSME-kokonaispisteiden keskiarvo tässä vaiheessa oli 53,0 (keskihajonta 9,22).

Kävelykykyisille potilaille tehtiin 6 minuutin kävelytesti (6MWT). Kävelytestin tulos oli parantunut näillä potilailla 1 050 päivän hoidon jälkeen keskimäärin 96,7 metriä (keskihajonta 42,36, n = 6), ja keskimääräinen tulos tässä vaiheessa oli 278,2 metriä (keskihajonta 157,58). Kaksi aiemmin itsenäiseen kävelymiseen kykenemätöntä potilasta (tyyppi III) saavutti itsenäisen kävelykyvyn, ja yksi aiemmin kävelykyvytön potilas (tyyppi II) saavutti itsenäisen kävelykyvyn.

### Oireettomat imeväisikäiset

Tutkimus CS5 (NURTURE) on avoin tutkimus, johon otettiin mukaan enintään 6 viikon ikäisiä vielä oireettomia geneettisen SMA-diagnoosin saaneita vauvoja. Tämän tutkimuksen potilaille todennäköisimpänä pidettiin tyypin I tai II SMA:n kehittymistä. Iän mediaani ensimmäisen annoksen ajankohtana oli 19 vuorokautta.

Välialalyysin kohdalla 20 potilaasta 18 oli käynyt päivän 64 tutkimuskäynnillä, ja he muodostivat näin tehoa koskevan potilasjoukon (kaksi SMN2-geenin kopiota n = 13, kolme SMN2-geenin kopiota n = 5). Tutkimukseen osallistumisen keston mediaani oli 317,5 päivää. Välialalyysin yhteydessä arvioitu ensisijainen päätetapahtuma oli aika kuolemaan tai hengityshoitoon (joksi määriteltiin invasiivinen tai ei-invasiivinen ventilaatio  $\geq 6$  tuntia/vrk  $\geq 7$  peräkkäisenä päivänä TAI trakeostomia). Suunnitellun välialalyysin ajankohtana yksikään potilaista ei täyttänyt ensisijaisen päätetapahtuman kriteerejä, joita olivat kuolema tai hengityshoito.

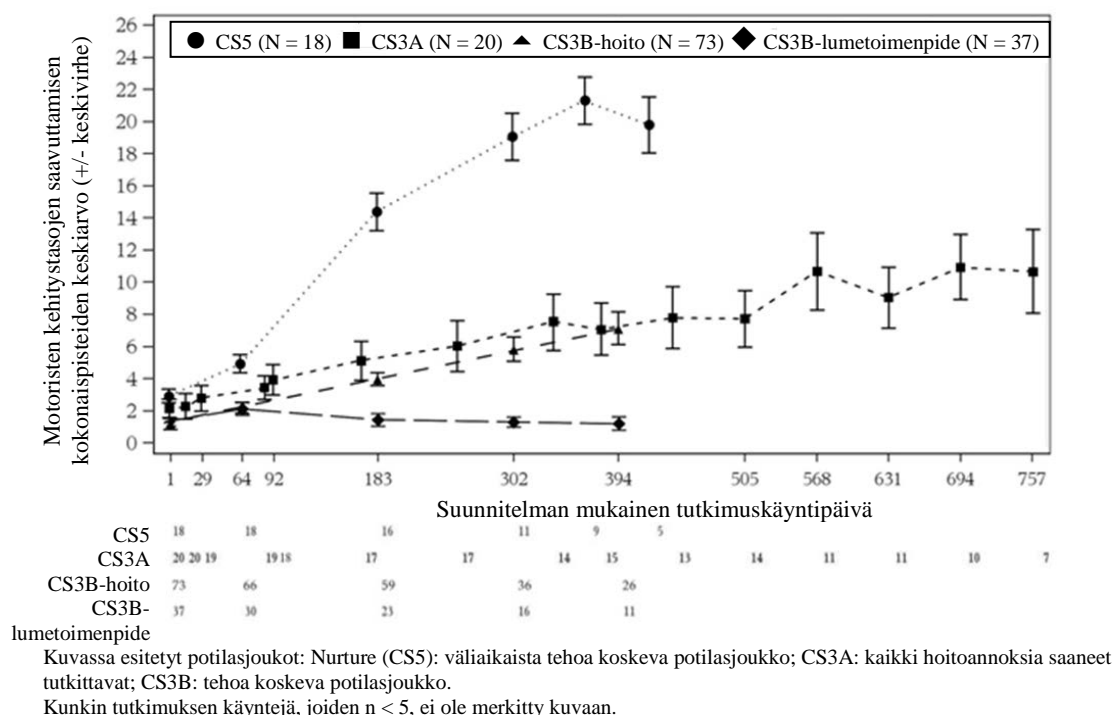
Potilaat saavuttivat kehitystasoja, joiden saavuttaminen on epätavallista tyypin I tai II SMA:ssa ja jotka ovat yhdenmukaisempia normaalin kehityksen kanssa. Tehoa koskevan potilasjoukon potilaista 16 (89 %) oli välialalyysin ajankohtana saavuttanut paranemista HINE-testin mukaisissa motorisissa kehitystasoissa lähtötilanteeseen verrattuna. Kaksitoista potilasta istui ilman tukea, yhdeksän seiso tuettuna tai ilman tukea ja kuusi käveli tuettuna tai ilman tukea.

Kuudentoista (89 %) potilaan CHOP INTEND -kokonaispisteet paranivat  $\geq 4$  pistettä, ja seitsemän näistä potilaista saavutti CHOP INTEND -kokonaispisteiden enimmäismäärän 64 pistettä. Yhden potilaan (6 %) CHOP INTEND -kokonaispisteet huononivat  $\geq 4$  pistettä.

Potilaiden osuus, joille kehittyi kliinisesti ilmeinen SMA, arvioitiin välialalyysissa niistä potilaista, jotka olivat käyneet päivän 365 tutkimuskäynnillä (n = 9). Tutkimussuunnitelmassa määritellyt kliinisesti ilmeisen SMA:n kriteerit olivat viidennen WHO:n persentiilin alittava iän mukaan korjattu paino, painokehityskäyrän kahden tai useamman persentiilin lasku, perkutaanisen mahaletkun asettaminen ja/tai kyvyttömyys saavuttaa iän mukaan odotettuja WHO:n määrittelemiä motorisia kehitystasoja (istuminen ilman tukea, seisominen tuettuna ja käsien ja polvien avulla ryömiminen). Viisi (56 %) potilasta sai lisää painoa ja saavutti WHO:n määrittelemiä motorisia kehitystasoja normaalin kehityksen mukaisesti. Neljä potilasta (44 %), jotka täyttivät tutkimussuunnitelmassa määritellyt kriteerit (jokaisella potilaalla kaksi SMN2-geenin kopiota), sai kuitenkin lisää painoa ja saavutti WHO:n määrittelemiä motorisia kehitystasoja, mukaan lukien istumisen ilman tukea, mikä ei ole yhdenmukaista tyypin I SMA:n kanssa.

Vertailu SMA:han imeväisissä sairastuneiden oireisten potilaiden ja vielä oireettomien SMA-diagnoosin saaneiden potilaiden motoristen kehitystasojen saavuttamisesta esitetään kuvassa 2.

**Kuva 2: HINE-testin mukaisten motoristen kehitystasojen saavuttaminen suhteessa tutkimuspäiviin tutkimuksissa CS3B (hoito ja lumetoimenpiteet), CS3A ja CS5**



## 5.2 Farmakokinetiikka

Selkäydinesteeseen injektiona annettujen yksittäisten ja useiden nusinerseeniannosten farmakokinetiikkaa arvioitiin SMA-diagnoosin saaneilla pediatriisilla potilailla.

### Imeytyminen

Intratekaalinen nusinerseeni-injektio aivo-selkäydinnesteeseen mahdollistaa nusinerseenin täydellisen jakautumisen aivo-selkäydinnesteestä keskushermoston kohdekudoksiin. Nusinerseenin keskimääräiset pienimmät pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä kumuloituivat useiden lataus- ja ylläpitoannosten jälkeen noin 1,4–3-kertaisiksi ja saavuttivat vakaan tilan noin 24 kuukauden kuluessa. Intratekaalisesti annettun nusinerseenin pienimmät pitoisuudet plasmassa olivat suhteellisen pieniä verrattuna pienimpiin pitoisuuksiin aivo-selkäydinnesteessä. Plasman  $T_{max}$ -arvojen mediaani vaihteli välillä 1,7–6,0 tuntia. Plasman keskimääräiset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot suurenivat arvioidulla annosalueella suunnilleen suhteessa annokseen. Altistusta plasmassa mittaavat arvot ( $C_{max}$  ja AUC) eivät kumuloituneet useiden annosten jälkeen.

### Jakautuminen

Potilaiden ruumiinavaustiedot (n = 3) osoittavat intratekaalisesti annettun nusinerseenin jakautuvan laajasti keskushermostoon, missä terapeutiset pitoisuudet saavutetaan selkäytimen kohdekudoksissa. Nusinerseeniä havaittiin myös selkäytimen ja aivojen hermosoluissa ja muissa solutyypeissä sekä perifeerisissä kudoksissa, kuten luustolihaksissa, maksassa ja munuaisissa.

### Biotransformaatio

Nusinerseeni metaboloituu hitaasti, pääasiassa eksonukleasi (3' ja 5') -välitteisen hydrolyysin kautta, eikä se ole CYP450-entsyymien substraatti, estäjä eikä indusoija.

## Eliminaatio

Keskimääräisen terminaalisen eliminaation puoliintumisajan aivo-selkäydinnesteessä arvioidaan olevan 135–177 vuorokautta. Ensisijaisen eliminaatioreitin oletetaan olevan nusinerseenin ja sen metaboliittien erittyminen virtsaan.

## Yhteisvaikutukset

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että nusinerseeni ei indusoi eikä estä CYP450-välitteistä oksidatiivista metaboliaa eikä sillä sen vuoksi odoteta olevan yhteisvaikutuksia näitä metaboliareittejä käyttävien lääkevalmisteiden kanssa. Nusinerseeni ei ole seuraavien substraatti eikä estäjä ihmisellä: BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ja BSEP-kuljettajaproteiinit.

## Ominaisuudet erityisryhmillä

### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Nusinerseenin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan tai munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta kovariaatteina ei pystytty arvioimaan tarkasti populaatiofarmakokineettisessä mallissa, koska kliinisesti merkityksellistä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita oli vähän. Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet selvää vastaavuussuhdetta maksan ja munuaisten kliinis-kemiallisten merkkiaineiden ja tutkittavien välisen vaihtelun välillä.

### *Rotu*

Suurin osa tutkituista potilaista oli valkoihoisia. Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että etninen alkuperä ei todennäköisesti vaikuta nusinerseenin farmakokinetiikkaan.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Karsinogeenisuus

Nusinerseenin karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty pitkäkestoisia eläinkokeita.

### Mutageenisuus

Nusinerseenin geenitoksisuudesta ei ole näyttöä.

### Lisääntymistoksisuus

Nusinerseeniä annettiin lisääntymistoksisuustutkimuksissa hiirille ja kaniineille ihon alle. Vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen, alkion tai sikiön kehitykseen tai tiineydenaikaiseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen ei havaittu.

### Toksisuus

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (tutkimusten kestot 14 ja 53 viikkoa), joissa nusinerseeniä annettiin intratekaalisesti nuorille cynomolgus-apinoille, nusinerseeni oli hyvin siedetty. Poikkeuksena oli akuutti, ohimenevä alempien selkäydinrefleksien puutos, joka ilmeni kummassakin tutkimuksessa suurimmalla annostasolla (3 tai 4 mg/annos, jota vastaava määrä ihmisellä on 30 tai 40 mg/intratekaalisesti annettava annos). Nämä vaikutukset havaittiin useiden tuntien kuluessa annon jälkeen, ja ne hävisivät yleensä 48 tunnin kuluessa.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 53 viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa valmiste annettiin intratekaalisesti, ei havaittu toksisia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat enimmillään 14-kertaisia suositeltuun vuosittaiseen kliiniseen ylläpitoannokseen nähden.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Dinatriumfosfaatti  
Natriumkloridi  
Kaliumkloridi  
Kalsiumklorididihydraatti  
Magnesiumkloridihexahydraatti  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Jos jääkaappisäilytys ei ole mahdollinen, Spinraza voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna enintään 30 °C:n lämpötilassa enintään 14 vuorokauden ajan.

Avaamaton Spinraza-injektiopullo voidaan ennen antoa poistaa jääkaapista ja tarvittaessa palauttaa sinne. Jos injektiopullo poistetaan alkuperäispakkauksesta, säilytysaika poissa jääkaapista ei saa ylittää yhteensä 30 tuntia silloin, kun lämpötila on enintään 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

5 ml tyyppin I lasisessa injektiopullossa, jossa on bromobutyylikumitulppa, alumiinisinetti ja muovikorkki.

Pakkauskoko: yhden injektiopullon pakkaus.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vain kertakäyttöön.

#### Ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamiseen ennen antoa

1. Spinraza-injektiopullo pitää tarkistaa ennen antoa, ettei liuoksessa ole hiukkasia. Jos hiukkasia havaitaan ja/tai injektiopullossa oleva neste ei ole kirkasta ja väritöntä, injektiopulloa ei saa käyttää.
2. Intratekaalisesti annettavan Spinrazan valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.
3. Ennen antoa injektiopullo otetaan jääkaapista, ja sen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (25 °C) ulkoisia lämmönlähteitä käyttämättä.
4. Jos liuosta ei käytetä eikä injektiopulloa avata, se pitää palauttaa jääkaappiin (ks. kohta 6.4).
5. Poista muovikorkki juuri ennen antoa, työnnä ruiskun neula injektiopulloon sinetin keskikohdan läpi, ja vedä tarvittava määrä liuosta ruiskuun. Spinrazaa ei saa laimentaa. Ulkoisten suodattimien käyttö ei ole tarpeen.
6. Jos ruiskuun vedettyä liuosta ei käytetä 6 tunnin kuluessa, se on hävitettävä.
7. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Iso-Britannia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1188/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK - 3400 Hillerød  
Tanska

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### • Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus (PAES): Nusinerseenin pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi potilailla, joilla on oireinen spinaalinen lihasatrofia, myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa faasin 3 avoin jatkotutkimus (SHINE, CS11) ja toimittaa sen tulokset.	Tutkimustulosten toimitus: elokuu 2023.



<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus (PAES): Nusinereenin pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi potilailla, joilla on vielä oireeton spinaalinen lihasatrofia, myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa faasin 2 avoin tutkimus (NURTURE, SM201) ja toimittaa sen tulokset.</p>	<p>Tutkimustulosten toimitus: huhtikuu 2023.</p>
--	--

### **LIITE III**

#### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Spinraza 12 mg injektioneste, liuos  
nusinerseeni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää nusinerseeninatriumia määrän, joka vastaa 12 mg:aa nusinerseeniä (2,4 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaatti, natriumkloridi, kaliumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, magnesiumkloridiheksahydraatti, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Selkäydinnesteeseen.  
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Iso-Britannia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1188/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

<b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b>
--

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Spinraza 12 mg injektioneste, liuos  
nusinerseeni  
Selkäydinnesteeseen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Spinraza 12 mg injektioneste, liuos

nusinerseeni

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tai lapsesi saa tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia itselläsi tai lapsellasi, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Spinraza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Spinrazaa
3. Miten Spinrazaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Spinrazan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Spinraza on ja mihin sitä käytetään

Spinrazan vaikuttava aine on *nusinerseeni*, joka kuuluu *antisense-oligonukleotidien* lääkeryhmään. Spinrazaa käytetään *spinaaliseksi lihasatrofiaksi* (spinal muscular atrophy, SMA) kutsutun perinnöllisen sairauden hoitoon.

**Spinaalinen lihasatrofia** johtuu elimistössä olevan valkuaisaineen, jota kutsutaan nimellä *survival motor neuron-* eli SMN-valkuaisaine, puutoksesta. Puutos johtaa hermosolukatoon selkäytimessä, mikä puolestaan heikentää hartioiden, lantion, reisien ja yläselän lihaksia. Myös hengitykseen ja nielemiseen käytettävien lihasten heikentyminen on mahdollista.

Spinraza auttaa elimistöä tuottamaan enemmän SMN-valkuaisainetta, jota SMA:ta sairastavilla ei ole riittävästi. Tämä vähentää hermosolukatoa ja saattaa siten parantaa lihasvoimaa.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Spinrazaa

##### Spinrazaa ei saa antaa:

- jos olet tai lapsesi on **allerginen nusinerseenille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Spinrazaa.

##### Varoitukset ja varotoimet

Spinrazan lannepistolla tapahtuneen annon jälkeen saattaa ilmaantua haittavaikutuksia (ks. kohta 3), joita voivat olla päänsärky, oksentelu ja selkäkipu. Lannepiston suorittaminen saattaa olla vaikeaa, jos potilas on hyvin nuori tai jos potilaalla on skolioosi (selkärangan kieroutuma).

Spinrazan kanssa samaan lääkeryhmään kuuluvien muiden valmisteiden on osoitettu vaikuttavan verisoluihin, jotka osallistuvat veren hyytymiseen. Ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Spinrazaa, lääkäri saattaa ottaa verikokeen sen varmistamiseksi, että veren hyytyminen on normaalia. Verikoetta ei välttämättä tarvitse ottaa joka kerran, kun sinulle tai lapsellesi annetaan Spinrazaa.

Spinrazan kanssa samaan lääkeryhmään kuuluvien muiden valmisteiden on osoitettu vaikuttavan munuaisiin. Ennen kuin sinulle annetaan Spinrazaa, lääkäri saattaa ottaa virtsakokeen tarkistaakseen, että munuaiset toimivat normaalisti. Virtsakoetta ei välttämättä tarvitse ottaa joka kerran, kun sinulle tai lapsellesi annetaan Spinrazaa.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Spinrazaa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Spinraza**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa tai lapsesi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat tätä lääkettä. Spinrazan käytön välttäminen on suositeltavaa raskauden ja imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Spinraza-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **Spinraza sisältää pienen määrän natriumia**

Yksi Spinraza-annos sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia. Se on olennaisesti natriumiton, ja sitä voidaan käyttää henkilöille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

## **3. Miten Spinrazaa annetaan**

Tavanomainen Spinraza-annos on 12 mg.

Spinrazaa annetaan:

- ensimmäisenä hoitopäivänä, päivänä 0
- sen jälkeen suurin piirtein päivinä 14, 28 ja 63
- ja sen jälkeen 4 kuukauden välein.

Spinraza annetaan injektiona alaselkään. Tämä toimenpide, jota kutsutaan lannepistoksi, tehdään työntämällä neula selkäydintä ympäröivään tilaan ja sen tekee lannepiston osaava lääkäri. Sinulle tai lapsellesi saatetaan lisäksi antaa lääkettä, joka rauhoittaa tai nukuttaa toimenpiteen ajaksi.

### **Kuinka kauan Spinrazaa käytetään**

Lääkäri kertoo, kuinka kauan sinun tai lapsesi Spinraza-hoitoa jatketaan. Älä lopeta Spinraza-hoitoa, ellei lääkäri niin kehota.

### **Jos sinulta tai lapseltasi jää injektio saamatta**

Jos sinulta tai lapseltasi jää Spinraza-annos saamatta, käänny lääkärin puoleen, jotta Spinrazaa voidaan antaa mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Spinrazaa annetaan, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Lannepiston hättavaikutukset**

Lannepistoon liittyviä hättavaikutuksia saattaa esiintyä Spinrazaa annettaessa tai pian annon jälkeen, yleensä 72 tunnin kuluessa toimenpiteestä.

#### Hyvin yleiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- selkäkipu
- päänsärky

#### Yleiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- oksentelu

### **Hättavaikutuksista ilmoittaminen**

**Jos havaitset hättavaikutuksia itselläsi (tai lapsellasi), kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle.** Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Spinrazan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Jos jääkaappisäilytys ei ole mahdollinen, Spinrazaa voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna enintään 30 °C:n lämpötilassa enintään 14 vuorokauden ajan.

Avaamaton Spinraza-injektiopullo voidaan poistaa jääkaapista ja tarvittaessa palauttaa takaisin jääkaappiin. Jos injektiopullo poistetaan alkuperäispakkauksesta, säilytysaika poissa jääkaapista ei saa ylittää yhteensä 30 tuntia silloin, kun lämpötila on enintään 25 °C.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Spinraza sisältää**

- Vaikuttava aine on nusinerseeni.
- Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää nusinerseeninatriumia määrän, joka vastaa 12 mg:aa nusinerseeniä.
- Yksi ml sisältää 2,4 mg nusinerseeniä.
- Muut aineet ovat natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaatti, natriumkloridi, kaliumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, magnesiumkloridihexahydraatti, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Spinraza on kirkas, väritön injektioneste, liuos.

Yksi Spinraza-pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöä varten.

**Myyntiluvan haltija**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Iso-Britannia

**Valmistaja**

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK - 3400 Hillerød  
Tanska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

**България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: +36 (1) 899 9883

**Danmark**

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

**Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**España**

Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Biogen Portugal  
Tel.: +351 21 318 8450

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**România**

Johnson&Johnson Romania S.R.L.  
Tel.: +40 21 207 18 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22 769946

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited  
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

1. Spinraza-injektiopullo pitää tarkistaa ennen antoa, ettei liuoksessa ole hiukkasia. Jos hiukkasia havaitaan ja/tai injeksiopullossa oleva neste ei ole kirkasta ja väritöntä, injeksiopulloa ei saa käyttää.
2. Selkäydinnesteeseen annettavan Spinrazan valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.
3. Ennen antoa injeksiopullo otetaan jääkaapista, ja sen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (25 °C) ulkoisia lämmönlähteitä käyttämättä.
4. Jos liuosta ei käytetä eikä injeksiopulloa avata, se pitää palauttaa jääkaappiin.
5. Poista muovikorkki juuri ennen antoa, työnnä ruiskun neula injeksiopulloon sinetin keskikohdan läpi, ja vedä tarvittava määrä liuosta ruiskuun. Spinrazaa ei saa laimentaa. Ulkoisten suodattimien käyttö ei ole tarpeen.
6. Spinraza annetaan spinaalineulaa käyttämällä 1–3 minuutin kestoisena bolusinjektiona selkäydinnesteeseen.
7. Injektiota ei saa antaa ihoalueelle, jossa on merkkejä tulehduksesta.
8. Ennen Spinrazan antamista on suositeltavaa poistaa injisoitavaa Spinraza-tilavuutta vastaava tilavuus aivo-selkäydinnestettä.
9. Jos ruiskuun vedettyä liuosta ei käytetä 6 tunnin kuluessa, se on hävitettävä.
10. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.