

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spinraza 12 mg injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 5 ml hætteglas indeholder nusinersennatrium svarende til 12 mg nusinersen.
Hver ml indeholder 2,4 mg nusinersen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs opløsning med en pH på ca. 7,2.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Spinraza er indiceret til behandling af 5q spinal muskelatrofi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Spinraza bør kun påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af spinal muskelatrofi (SMA).

Beslutningen om at behandle skal baseres på en individuel ekspertvurdering af de forventede fordele ved behandling for personen afvejet mod den potentielle risiko ved behandling med nusinersen. Patienter med svær hypotoni og respirationsinsufficiens ved fødslen, hvor Spinraza ikke er blevet undersøgt, oplever muligvis ingen klinisk signifikant fordel på grund af svær *survival motor neuron* (SMN)-proteinmangel.

Dosering

Den anbefalede dosering er 12 mg (5 ml) pr. administration.

Behandlingen med Spinraza bør påbegyndes snarest muligt efter diagnosen med 4 støddoser på dag 0, 14, 28 og 63. Derefter indgives en vedligeholdelsesdosis hver 4. måned.

Varighed af behandling

Der forefindes ingen oplysninger om langtidsvirkningen af dette lægemiddel. Behovet for fortsættelse af behandling bør revideres regelmæssigt og overvejes individuelt afhængig af patientens kliniske billede og respons på behandlingen.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis en stød- eller vedligeholdelsesdosis er forsinket eller glemt, skal Spinraza administreres i henhold til planen i tabel 1 nedenfor.

Tabel 1: Anbefalinger for forsinket eller glemt dosis

Forsinket eller glemt dosis	Tidsplan for dosisadministration
Støddosis	
<ul style="list-style-type: none"> • Administrer den forsinkede eller glemte støddosis snarest muligt med mindst 14 dage mellem doserne og fortsæt med efterfølgende doser i de ordinerede intervaller fra sidste dosis. <p>Hvis den tredje støddosis f.eks. administreres 30 dage forsinket på dag 58 (i stedet for som oprindeligt planlagt på dag 28), skal den fjerde støddosis administreres 35 dage senere på dag 93 (i stedet for den oprindeligt planlagte dag 63) med en vedligeholdelsesdosis 4 måneder senere.</p>	
Vedligeholdelsesdosis	
> 4 til < 8 måneder efter sidste dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer den forsinkede vedligeholdelsesdosis snarest muligt • Administrer den næste vedligeholdelsesdosis i henhold til den oprindeligt planlagte dato, så længe disse to doser er administreret med mindst 14 dages mellemrum *
≥ 8 til < 16 måneder fra sidste dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer den glemte dosis snarest muligt og derefter den næste dosis 14 dage senere *
≥ 16 til < 40 måneder fra sidste dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer den glemte dosis snarest muligt og derefter den næste dosis 14 dage senere, efterfulgt af en tredje dosis 14 dage senere *
≥ 40 måneder efter sidste dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer hele stødregimet på de ordinerede intervaller (dag 0, 14, 28 og 63) *
*i tillæg til de ovennævnte anbefalinger skal der derefter administreres en vedligeholdelsesdosis 4 måneder efter den sidste dosis og dette skal gentages hver 4. måned.	

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Nusinersen er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt, og de skal overvåges nøje.

Nedsat leverfunktion

Nusinersen er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Nusinersen metaboliseres ikke af CYP450-enzymssystemet i leveren. Derfor er det ikke sandsynligt, at en dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.5 og 5.2).

Administration

Spinraza er til intratekal anvendelse ved lumbalpunktur.

Behandlingen skal administreres af sundhedspersoner med erfaring i at udføre lumbalpunktur.

Spinraza administreres som en intratekal bolusinjektion i løbet af 1 til 3 minutter med en kanyle til spinalanæstesi. Injektionen må ikke administreres på hudområder med tegn på infektion eller inflammation. Det anbefales, at et volumen af cerebrospinalvæske (cerebral spinal fluid, CSF), som svarer til det volumen Spinraza, der skal injiceres, fjernes før administration af Spinraza.

Det kan være nødvendigt at bedøve for at administrere Spinraza. Patientens kliniske tilstand kan indikere dette. Ultralyd (eller andre teknikker til billeddannelse) kan overvejes til at guide en intratekal administration af Spinraza især hos yngre patienter og hos patienter med skoliose, se brugsanvisningen i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lumbalpunkturprocedure

Der er en risiko for forekomst af bivirkninger i forbindelse med lumbalpunkturproceduren (f.eks. hovedpine, rygsmerter, opkastning, se pkt. 4.8). ved denne administrationsvej kan ses hos meget unge patienter og patienter med skoliose. Anvendelse af ultralyd eller andre teknikker til billeddannelse til at guide intratekal administration af Spinraza kan overvejes efter lægens vurdering.

Trombocytopeni og koagulationsanormaliteter

Koagulationsanormaliteter og trombocytopeni, herunder akut svær trombocytopeni, er observeret efter administration af andre subkutan eller intravenøst administrerede antisense-oligonukleotider. Hvis det er klinisk indiceret, anbefales laboratorieanalyser af trombocytter og koagulation før administration af Spinraza.

Nyretoksicitet

Nyretoksicitet er observeret efter administration af andre subkutan eller intravenøst administrerede antisense-oligonukleotider. Hvis det er klinisk indiceret, anbefales urinproteinanalyse (fortrinsvis ved anvendelse af en første morgenurinprøve). Ved vedvarende forhøjet urinprotein bør yderligere evaluering overvejes.

Hydrocephalus

Der har været rapporter om kommunikerende hydrocephalus, der ikke var forbundet med meningitis eller blødning, hos patienter behandlet med nusinersen efter markedsføring. Nogle patienter fik implanteret en ventrikulo-peritoneal shunt. Det bør overvejes at foretage en udredning for hydrocephalus hos patienter med nedsat bevidsthedsniveau. Fordelene og risiciene ved behandling med nusinersen hos patienter med en ventrikulo-peritoneal shunt er på nuværende tidspunkt ukendte, og en opretholdelse af behandlingen bør overvejes nøje.

Hjælpstoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. 5 ml hætteglas, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. *In vitro*-studier indikerede, at nusinersen ikke er en induktor eller hæmmer af CYP450-medieret metabolisme. *In vitro*-studier indikerer, at sandsynligheden for interaktioner med nusinersen, der skyldes konkurrence om plasmaproteinbinding eller konkurrence med eller hæmning af transportere, er lav.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af nusinersen til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør nusinersen undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om nusinersen/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med nusinersen skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

I toksicitetsstudier med dyr blev der ikke observeret nogen virkning på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data for den mulige virkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nusinersen påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger forbundet med administrationen af Spinraza var hovedpine, opkastning og rygsmerter.

Spinrazas sikkerhed blev vurderet i kliniske studier baseret på to fase 3 kliniske studier hos spædbørn (CS3B) og børn (CS4) med SMA sammen med et fase 2-studie hos spædbørn og børn med SMA (CS7) og åbne studier, der inkluderede præsymptomatiske spædbørn (CS5), der var genetisk diagnosticeret med SMA, og spædbørn og børn med SMA. Studie CS11 inkluderede patienter med debut som spæde og senere, herunder dem, der havde gennemført studie CS3B, CS4 og CS12. Ud af de 352 patienter, der fik Spinraza i maksimalt 5 år, fik 271 patienter behandlingen i mindst 1 år.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Spinrazas sikkerhedsvurdering er baseret på data fra patienter fra kliniske studier og fra overvågning efter markedsføring. Bivirkningerne forbundet med administration af Spinraza er anført i tabel 2.

Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende hyppighedsdata:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel 2: Bivirkninger forbundet med administration af Spinraza

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Bivirkning	Hyppighedskategori
Infektioner og parasitære sygdomme	Meningitis	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed**	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine* Aseptisk meningitis	Meget almindelig Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Opkastning*	Meget almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte*	Meget almindelig

*Bivirkninger, der betragtes som relateret til lumbalpunkturproceduren. Disse bivirkninger kan betragtes som manifestationer af post-lumbalpunktursyndrom. Disse bivirkninger blev indberettet i CS4 (senere debut af SMA) med en forekomst, der var mindst 5 % højere hos patienter behandlet med Spinraza (n=84) sammenlignet med sham-kontrol.

**f.eks. angioødem, urticaria og udslæt.

Der blev observeret hændelser med kommunikerende hydrocephalus efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er blevet observeret bivirkninger forbundet med administration af Spinraza via lumbalpunktur. Størstedelen af disse er indberettet inden for 72 timer efter proceduren. Forekomsten og sværhedsgraden af disse hændelser var i overensstemmelse med hændelser, der forventes at opstå med lumbalpunktur. Der er ikke observeret alvorlige komplikationer, såsom alvorlige infektioner, fra lumbalpunkturen i de kliniske studier med Spinraza.

Visse bivirkninger, der er almindeligt forbundet med lumbalpunktur (f.eks. hovedpine og rygsmerte), kunne ikke vurderes i spædbørnspopulationen, der blev eksponeret for Spinraza, på grund af den begrænsede kommunikation, der er mulig med denne aldersgruppe.

Immunogenicitet

Det immunogene respons på nusinersen blev bestemt hos 346 patienter med plasmaprøver ved *baseline* og efter *baseline*, der blev evalueret for antistoffer mod lægemidlet (anti-drug antibodies, ADA). Samlet var forekomsten af ADA'er lav, idet i alt 15 (4 %) patienter blev klassificeret som ADA-positive, heraf havde 4 forbigående respons, 5 vedvarende respons, og 6 patienter havde et respons, der ikke kunne klassificeres som hverken forbigående eller vedvarende på tidspunktet for data cut-off. Immunogenicitets virkning på sikkerheden blev ikke analyseret formelt, eftersom antallet af patienter med ADA'er var lavt. De individuelle sikkerhedsdata for de ADA-positive tilfælde, der opstod under behandlingen, blev dog gennemgået, og der blev ikke fundet bivirkninger af interesse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke blevet indberettet tilfælde af overdosering forbundet med bivirkninger i de kliniske studier.

I tilfælde af en overdosering skal der gives støttende medicinsk behandling, herunder konsultation med sundhedspersoner og nøje observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre midler mod lidelser i muskler, led og knogler, ATC-kode: M09AX07

Virkningsmekanisme

Nusinersen er et antisense-oligonukleotid (ASO), som øger andelen af exon 7-inklusion i *survival motor neuron 2* (SMN2)-messenger-ribonukleinsyre (mRNA)-transkripter ved at binde til et intronsplejnings-inaktiveringssted (*intronic splice silencing site*, ISS-N1), der findes i intron 7 af SMN2 præ-messenger ribonukleinsyre (præ-mRNA). Ved bindingen fortrænger ASO splejningsfaktorer, som normalt undertrykker splejsning. Fortrængningen af disse faktorer fører til retention af exon 7 i SMN2-mRNA, og når SMN2-mRNA dannes, kan det dermed translateres til det funktionelle SMN-protein i fuld længde.

SMA er en progressiv neuromuskulær sygdom, der skyldes mutationer i kromosom 5q i SMN1-genet. Et andet gen SMN2, der er placeret tæt på SMN1, er ansvarlig for produktion af en lille mængde SMN-protein. SMA er et klinisk sygdomsspektrum, hvor sygdommens sværhedsgrad er koblet til lavere antal af SMN2-genkopier og en yngre alder ved symptomdebut.

Klinisk virkning og sikkerhed

Symptomatiske patienter

Debut i spædbarnsalderen

Studie CS3B (ENDEAR) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet studie med sham (imiteret) kontrol, der blev udført hos 121 symptomatiske spædbørn i alderen ≤ 7 måneder med en SMA-diagnose (symptomdebut før 6-måneders-alderen). CS3B var designet til at vurdere virkningen af Spinraza på den motoriske funktion og overlevelse. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten Spinraza (ifølge den godkendte administrationsplan) eller sham-kontrol med en behandlingstid fra 6 til 442 dage.

Medianalderen for debut af kliniske tegn og symptomer på SMA var hhv. 6,5 uger og 8 uger for Spinraza-behandlede patienter versus sham-kontrolpatienter, hvor 99 % af patienterne havde 2 kopier af SMN2-genet, og derfor var blevet vurderet til at have den største sandsynlighed for at udvikle type 1 SMA. Medianalderen, da patienterne fik deres første dosis, var 164,5 dage for behandlede patienter og 205 dage for sham-kontrol. Sygdoms karakteristika ved *baseline* var i det store og hele tilsvarende for Spinraza-behandlede patienter og sham-kontrolpatienterne, bortset fra at Spinraza-behandlede patienter havde en større procentdel af paradoks vejrtrækning (89 % vs. 66 %), pneumoni eller vejrtrækningssymptomer (35 % vs. 22 %), synke- eller spisebesvær (51 % vs. 29 %) og behov for hjælp til at trække vejret (26 % vs. 15 %) sammenlignet med sham-kontrolpatienterne.

Ved den endelige analyse opnåede en statistisk signifikant større procentdel af patienter definitionen på motorisk milepæl-respons i Spinraza-gruppen (51 %) sammenlignet med sham-kontrolgruppen (0 %) ($p < 0,0001$). Tidsperioden til død eller permanent ventilering (≥ 16 timers ventilering/dag kontinuerligt i > 21 dage ved fraværet af akutte reversible hændelser eller trakeostomi) blev vurderet som det primære endepunkt. Statistisk signifikante virkninger på hændelsesfri overlevelse, samlet overlevelse, andelen af patienter, der opnåede definitionen på motorisk milepæl-respons, og procentdelen af patienter med en forbedring på mindst 4 point fra *baseline* i Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND)-score blev observeret hos patienter i Spinraza-gruppen sammenlignet med patienter i sham-kontrolgruppen (tabel 3).

I gruppen for effektevaluering havde 18 patienter (25 %) i Spinraza-gruppen og 12 patienter (32 %) i sham-kontrolgruppen behov for permanent ventilering. Ud af disse patienter opfyldte 6 (33 %) i

Spinraza-gruppen og 0 (0 %) i sham-kontrolgruppen de definerede kriterier i protokollen for et motorisk milepæl-respons.

Tabel 3: Primære og sekundære endepunkter ved den endelige analyse – studie CS3B

Effekt	Spinraza-behandlede patienter	Sham-kontrolpatienter
Overlevelse		
Hændelsesfri overlevelse²		
Antal patienter, der døde eller fik permanent ventilering	31 (39 %)	28 (68 %)
Hazard ratio (95 % CI)	0,53 (0,32; 0,89)	
p-værdi ⁶	p=0,0046	
Samlet overlevelse²		
Antal patienter, der døde	13 (16 %)	16 (39 %)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,37 (0,18; 0,77)	
p-værdi ⁶	p=0,0041	
Motorisk funktion		
Motoriske milepæle³		
Andel, der opnåede prædefinerede kriterier for motorisk milepæl-respons (HINE afsnit 2) ^{4,5}	37 (51 %) ¹ p<0,0001	0 (0 %)
Andel ved dag 183 ⁷	41 %	5 %
Andel ved dag 302 ⁷	45 %	0 %
Andel ved dag 394 ⁷	54 %	0 %
Andel med forbedring i total motorisk milepæl-score	49 (67 %)	5 (14 %)
Andel med forværring i total motorisk milepæl-score	1 (1 %)	8 (22 %)
CHOP INTEND³		
Andel, der opnåede en forbedring på 4 point	52 (71 %) p<0,0001	1 (3 %)
Andel, der opnåede en forværring på 4 point	2 (3 %)	17 (46 %)
Andel med forbedring	53 (73 %)	1 (3 %)
Andel med forværring	5 (7 %)	18 (49 %)

¹CS3B blev stoppet efter en positiv statistisk analyse af det primære endepunkt ved interimanalysen (statistisk signifikant større procentdel af patienter, der opnåede definitionen på et motorisk milepæl-respons i Spinraza-gruppen (41 %), sammenlignet med sham-kontrolgruppen (0 %), p<0,0001).

²Ved den endelige analyse blev hændelsesfri overlevelse og samlet overlevelse vurderet ved hjælp af *intent-to-treat*-populationen (ITT Spinraza n=80, sham-kontrol n=41).

³ Ved den endelige analyse blev der udført analyser af CHOP INTEND og motoriske milepæle ved hjælp af gruppen for effektevaluering (Spinraza n=73, sham-kontrol n=37).

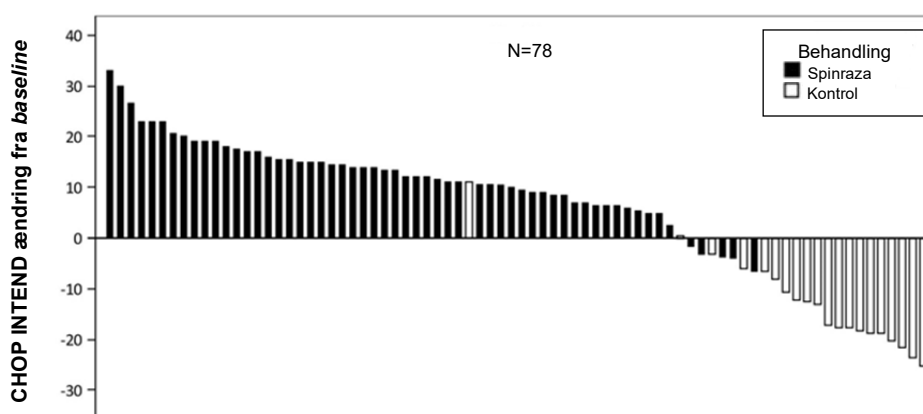
⁴Vurderet ved det senere dag 183, dag 302 og dag 394 studiebesøg.

⁵I henhold til Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) pkt. 2: ≥ 2 point forbedring [eller maksimal score] i evne til at sparke, ELLER ≥ 1 point forbedring i de motoriske milepæle hovedkontrol, rulle, sidde, kravle, stå eller gå OG forbedring i flere kategorier af motoriske milepæle end forværring, defineret som respons i denne primære analyse.

⁶Baseret på log-rank-test stratificeret efter sygdomsvarighed

Graden af forbedring i CHOP INTEND er vist på figur 1 (ændring fra *baseline*-score for hver forsøgsperson).

Figur 1: Ændring i CHOP INTEND fra *baseline* til det senere studiebesøg ved dag 183, dag 302 og dag 394– Endear-studiet /CS3B gruppen for effektevaluering (efficacy set, ES)



Note 1: Korteste bjælker ved 0-linje indikerer en 0-værdi.

Note 2: Ud af de 110 patienter i virkningssættet døde 29 (13 (18 %) for Spinrazagruppen og 16 (43 %) for kontrolgruppen) og 3 trak sig af andre årsager end død (2 (3 %) for Spinrazagruppen and 1 (3 %) for kontrolgruppen). De var derfor ikke inkluderet i denne analyse af ES.

For at muliggøre langsigtet opfølgning af disse patienter blev 89 patienter (Spinraza: n=65; sham-kontrol: n=24) inkluderet i studie CS11 (SHINE) ved slutningen af studie CS3B. Studie CS11 er et åbent forlængelsesstudie for SMA-patienter, der tidligere har deltaget i andre kliniske studier med Spinraza. I studie CS11 fik alle patienterne Spinraza med en behandlingstidslængde, der varierede fra 65 til 592 dage (median 289 dage) på tidspunktet for interimanalysen. Motoriske forbedringer blev observeret hos patienter, der fortsatte med Spinraza fra studie CS3B, samt dem, der startede med Spinraza i studie CS11 (figur 3), hvor den største fordel blev observeret hos dem, der havde startet behandlingen tidligere. Blandt patienter uden permanent ventilering ved *baseline* i studie CS11 var de fleste i live og uden permanent ventilering på tidspunktet for interimanalysen.

For patienter, der blev randomiseret til Spinraza i studie CS3B og inklusive erfaringerne fra studie CS11, var mediantiden til død eller permanent ventilering 73 uger. På tidspunktet for en interimanalyse i studie CS11 var 61 ud af 65 patienter (94 %) i live. Af de 45 patienter, der ikke havde opfyldt definitionen på permanent ventilering i studie CS3B, var 38 patienter (84 %) i live uden permanent ventilering i studie CS11 på tidspunktet for interimanalysen. Yderligere forbedring i gennemsnitlige totale motoriske milepæl-scorer (HINE afsnit 2) (2,1; SD 4,36; n=22) og CHOP INTEND (4,68; SD 3,993; n=22) blev observeret fra *baseline* til dag 304 i studie CS11.

De patienter, der først startede behandling med Spinraza i studie CS11 (n=24; sham-kontrol i studie CS3B), havde en medianalder på 17,8 måneder (interval 10-23 måneder) samt en gennemsnitlig CHOP INTEND-score på 17,25 (interval 2,0-46,0) ved *baseline* i studie CS11. På tidspunktet for interimanalyse var 22 ud af 24 patienter (92 %) i live. Af de 12 patienter (50 %), der ikke havde opfyldt definitionen på permanent ventilering i studie CS3B, var 7 patienter (58 %) i live uden permanent ventilering i studie CS11. Mediantiden til død eller permanent ventilering var 50,9 uger efter opstart af behandling med Spinraza i studie CS11. Der blev observeret forbedring i gennemsnitlige totale motoriske milepæl-scorer (HINE afsnit 2) (1,2; SD 1,8; n=12) og CHOP INTEND (3,58; SD 7,051; n=12) fra *baseline* til dag 304 i studie CS11.

Disse resultater støttes af et åbent fase 2-studie hos symptomatiske patienter diagnosticeret med SMA (CS3A). Medianalderen for debut af kliniske tegn og symptomer var 56 dage, og patienterne havde enten 2 SMN2-genkopier (n=17) eller 3 SMN2-genkopier (n=2) (antallet af SMN2-genkopier var ukendt for 1 patient). Patienterne i dette studie blev vurderet til at have størst sandsynlighed for at udvikle type 1-SMA. Medianalderen ved første dosis var 162 dage.

Det primære endepunkt var andelen af patienter, der oplevede forbedring i en eller flere kategorier af motoriske milepæle (i henhold til HINE afsnit 2: ≥ 2 point forbedring [eller maksimal score] i evnen til at sparke eller gribe frivilligt ELLER ≥ 1 point forbedring i de motoriske milepæle hovedkontrol, rulle,

sidde, kravle, stå eller gå). 12 ud af 20 patienter (60 %) i studiet opfyldte det primære endepunkt med en forbedring i gennemsnitlige resultater for motoriske milepæle over tid. En forbedring i gennemsnitlig CHOP INTEND-score over tid blev observeret fra *baseline* til dag 1072 (gennemsnitlig ændring 21,30). Samlet opfyldte 11 ud af 20 patienter (55 %) endepunktet med en forbedring i samlet CHOP INTEND-score på ≥ 4 point ved det sidste studiebesøg. Af de 20 inkluderede forsøgspersoner var 11 (55 %) i live og fri for permanent ventilering ved sidste besøg. 4 patienter opfyldte kriterierne for permanent ventilering, og 5 patienter døde i løbet af studiet.

Senere debut

Studie CS4 (CHERISH) var et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet studie med sham-kontrol, der blev udført hos 125 symptomatiske patienter med en senere debut af SMA (symptomdebut efter 6-måneders-alderen). Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten Spinraza (doseret med 3 støddoser og vedligeholdelsesdoser hver 6. måned) eller sham-kontrol med en behandlingstid fra 324 til 482 dage. Medianalderen ved screening var 3 år, og medianalderen for debut af kliniske tegn og symptomer på SMA var 11 måneder. Hovedparten af patienterne (88 %) har 3 kopier af SMN2-genet (8 % har 2 kopier, 2 % har 4 kopier og 2 % har et ukendt antal kopier). Ved *baseline* havde patienterne en gennemsnitlig HFMSE-score (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) på 21,6, en gennemsnitlig RULM-score (Revised Upper Limb Module) på 19,1, alle havde opnået at sidde uden støtte, og ingen af patienterne havde opnået at gå uden støtte. Patienterne i dette studie blev vurderet til at have størst sandsynlighed for at udvikle type II- eller III-SMA. Sygdomskaraktistika ved *baseline* var generelt sammenlignelige, med undtagelse af en ubalance i andelen af patienter, som havde opnået evnen til at stå op uden støtte (13 % af patienterne i Spinraza-gruppen og 29 % i sham-kontrolgruppen) eller gå med støtte (24 % af patienterne i Spinraza-gruppen og 33 % i sham-kontrolgruppen).

Ved den endelige analyse sås en statistisk signifikant forbedring i HFMSE-scoren fra *baseline* til måned 15 i Spinraza-gruppen sammenlignet med sham-kontrolgruppen (tabel 4, figur 2). Analysen blev udført for ITT-populationen (Spinraza: n=84, sham-kontrol: n=42), og HFMSE-data post-*baseline* for patienter uden et besøg ved måned 15 blev beregnet ved hjælp af den multiple imputeringsmetode. En analyse af en undergruppe af patienter i ITT-populationen med værdier observeret ved måned 15 viste konsistente, statistisk signifikante resultater. Af patienterne med værdier observeret ved måned 15 havde en højere andel af de Spinraza-behandlede forsøgspersoner en forbedring (henholdsvis 73 % vs. 41 %), og en lavere andel af de Spinraza-behandlede forsøgspersoner havde en forværring (henholdsvis 23 % vs. 44 %) i samlet HFMSE-score sammenlignet med sham-kontrol. De sekundære endepunkter, omfattede funktionelle målinger og WHO motoriske milepæl-resultater, blev formelt statistisk testet og er beskrevet i tabel 4.

En hurtigere behandlingsstart efter symptomdebut førte til tidligere og større forbedringer i motorisk funktion end for personer med en senere behandlingsstart. Begge grupper oplevede imidlertid fordele sammenlignet med sham-kontroller.

Tabel 4: Primære og sekundære endepunkter ved den endelige analyse – studie CS4¹

	Spinraza-behandlede patienter	Sham-kontrolpatienter
HFMSE-score Ændring fra <i>baseline</i> i total HFMSE-score efter 15 måneder ^{1,2,3}	3,9 (95 % CI: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95 % CI: 2,5; 0,5)
Andelen af patienter, der opnåede en forbedring på mindst 3 point fra <i>baseline</i> til måned 15 ² .	56,8 % (95 % CI:45,6; 68,1) P=0,0006 ⁵	26,3 % (95 % CI: 12,4; 40,2)
RULM Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> til måned 15 i total RULM-score ^{2,3}	4,2 (95 % CI: 3,4; 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95 % CI: -0,6; 1,6)

	Spinraza-behandlede patienter	Sham-kontrolpatienter
WHO motoriske milepæle Andelen af patienter, der opnåede nye motoriske milepæle ved 15 måneder ⁴	19,7 % (95 % CI: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9 % (95 % CI: 0,7; 19,7)

¹CS4 blev stoppet efter en positiv statistisk analyse af det primære endepunkt ved interimanalysen (statistisk signifikant forbedring fra *baseline*-HFMSE-score blev observeret hos Spinraza-behandlede patienter sammenlignet med sham-kontrolpatienterne (Spinraza vs. sham-kontrol: 4,0 vs. -1,9; p=0,000002))

²Vurderet ved hjælp af Intent to Treat-populationen (Spinraza n=84; Sham-kontrol n=42); data for patienter uden et besøg ved måned 15 blev beregnet ved hjælp af den multiple imputeringsmetode

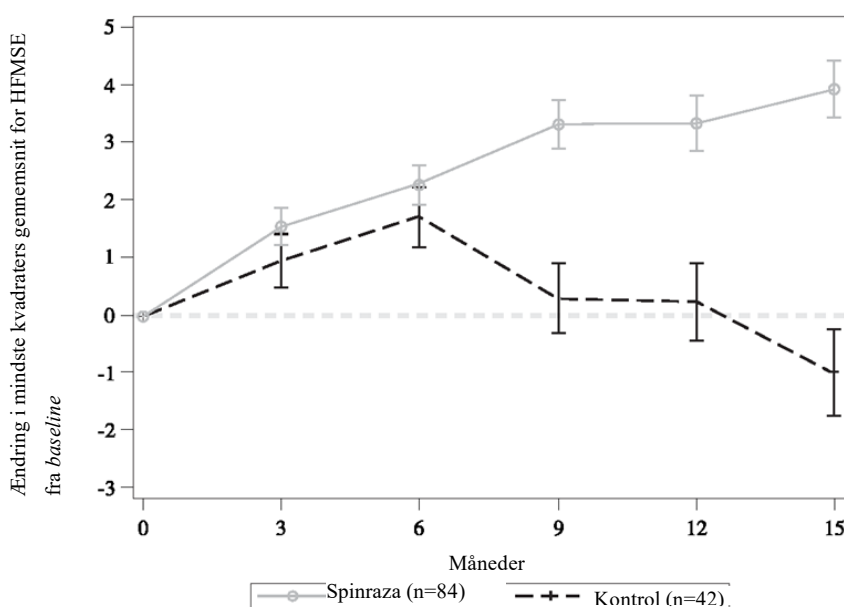
³Mindste kvadraters gennemsnit

⁴Vurderet ved hjælp af måned 15-gruppen for effektevaluering (Spinraza n=66; Sham-kontrol n=34); analyser baseret på imputerede data, når data mangler.

⁵Baseret på logistisk regression med behandlingseffekt og justering for hver forsøgspersons alder ved screeningen og HFMSE-score ved *baseline*

⁶Nominal p-værdi

Figur 2: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i HFMSE-score over tid ved den endelige analyse (ITT) – studie CS4 ^{1,2}



¹Data for patienter uden et besøg ved måned 15 blev beregnet ved hjælp af den multiple imputeringsmetode

²Error bars angiver +/- standardfejl

Ved afslutningen af studie CS4 (CHERISH) blev 125 patienter inkluderet i studie CS11 (SHINE), hvor alle patienterne fik Spinraza. Behandlingslængden varierede fra 74 til 474 dage (median 250 dage) på tidspunktet for interimanalysen. Størstedelen af de patienter, der blev behandlet med Spinraza, oplevede stabilisering eller forbedring af de motoriske funktioner; den største forbedring blev observeret hos dem, der havde startet behandlingen tidligere.

For de patienter, der startede på behandling med Spinraza i studie CS4 (n=39), blev der observeret stabilisering eller yderligere forbedringer i gennemsnitlig HFMSE-score (0,2; SD 3,06) og RULM-score (0,7; SD 2,69) fra *baseline* til dag 265 i studie CS11.

De patienter, der startede behandling med Spinraza i studie CS11 (n=20), havde en medianalder på 4,0 år (interval 3-8 år). For disse patienter blev der observeret stabilisering eller forbedring i gennemsnitlig HFMSE-score (1,4; SD 4,02) og RULM-score (2,1; SD 2,56) fra *baseline* til dag 265 i studie CS11.

Disse resultater støttes af 2 åbne studier (studie CS2 og studie CS12). Analysen omfattede 28 patienter, der fik deres første dosis i studie CS2, og dernæst overgik til forlængelsesfasen,

studie CS12. Studierne inkluderede patienter, der var fra 2 til 15 år ved den første dosis. Ud af de 28 patienter var 3 mindst 18 år på tidspunktet for deres sidste studiebesøg. 1 ud af 28 patienter havde 2 SMN2-genkopier, 21 havde 3 kopier og 6 havde 4 kopier.

Patienterne blev vurderet i løbet af en 3-års behandlingsperiode. Der blev observeret en vedvarende forbedring hos patienter med type II SMA, som havde en gennemsnitlig forbedring fra *baseline* i HFMSE-score på 5,1 (SD 4,05, n=11) på dag 253 og 9,1 (SD 6,61, n=9) på dag 1050. Den gennemsnitlige totale score var 26,4 (SD 11,91) på dag 253 og 31,3 (SD 13,02) på dag 1050. Der blev ikke observeret noget plateau. Patienter med type III SMA viste en gennemsnitlig forbedring fra *baseline* HFMSE-score på 1,3 (SD 1,87, n=16) på dag 253 og 1,2 (SD 4,64, n=11) på dag 1050. Den gennemsnitlige totale score var 49,8 (SD 12,46) på dag 253 og 52,6 (SD 12,78) på dag 1050.

Hos patienter med Type II SMA blev Upper Limb Module-testen udført med en gennemsnitlig forbedring på 1,9 (SD 2,68, n=11) på dag 253 og 3,5 (SD 3,32, n=9) på dag 1050. Den gennemsnitlige totale score var 13,8 (SD 3,09) på dag 253 og 15,7 (SD 1,92) på dag 1050.

6MWT (6 minutters gangtest) blev kun udført for patienter der kunne gå. Hos disse patienter blev der observeret en gennemsnitlig forbedring på 28,6 meter (SD 47,22, n=12) på dag 253 og 86,5 meter (SD 40,58, n=8) på dag 1050. Den gennemsnitlige 6MWT-afstand var 278,5 meter (SD 206,46) på dag 253 og 333,6 meter (SD 176,47) på dag 1050. To patienter, der tidligere kunne gå med støtte (type III) opnåede at kunne gå uden støtte, og én patient, der tidligere ikke kunne gå (type II) opnåede at kunne gå uden støtte.

Der blev givet adgang til et yderligere klinisk studie, CS7 (EMBRACE), for patienter, der ikke var egnede til at deltage i studie CS3B eller CS4 som følge af deres alder på screeningstidspunktet eller antallet af SMN2-kopier. CS7 er et fase 2, randomiseret, dobbeltblindet, sham-procedure studie med symptomatiske patienter, der er diagnosticeret med debut af SMA i spædbarnsalderen (≤ 6 måneder) eller senere debut af SMA (>6 måneder) samt 2 eller 3 kopier af SMN2 (del 1), efterfulgt af en længerevarende åben forlængelsesfase (del 2). I del 1 af dette studie blev patienterne fulgt i en medianperiode på 302 dage.

Alle de patienter, der fik Spinraza, var i live ved den tidlige afslutning af del 1. En af patienterne i kontrolarmen døde dog ved dag 289 i studiet. Derudover havde ingen af patienterne i hverken Spinraza- eller sham-kontrolgruppen brug for permanent ventilering. Af de 13 patienter, der debuterede med SMA i spædbørnsalderen, opfyldte 7 ud af 9 patienter (78 %; 95 % CI: 45, 94) i Spinraza-gruppen og 0 ud af 4 patienter (0 %; 95 % CI: 0, 60) i sham-gruppen kriterierne for motorisk milepæl-respons (i henhold til HINE afsnit 2: ≥ 2 point forbedring [eller maksimal score] i evne til at sparke ELLER ≥ 1 point forbedring i de motoriske milepæle hovedkontrol, rulle, sidde, kravle, stå eller gå og forbedring i flere kategorier af motoriske milepæleend forværring). Af de 8 patienter med senere debut af SMA opfyldte 4 ud af 5 patienter (80 %; 95 % CI: 38, 96) i Spinraza-gruppen og 2 ud af 3 (67 %; 95 % CI: 21, 94) i sham-kontrolgruppen denne definition på respons.

Voksne

Kliniske fund i den virkelige verden understøtter nusinersens virkning til at stabilisere eller forbedre motoriske funktioner hos voksne patienter med SMA type II og III. Ved måned 14 af nusinersen-behandlingen var antallet af patienter med en klinisk betydningsfuld forbedring fra *baseline* af HFMSE (≥ 3 point) 53 ud af 129 patienter, antallet af patienter med klinisk betydningsfuld forbedring af RULM (≥ 2 point) var 28 ud af 70 og blandt gående 25 ud af 49 for 6MWT (≥ 30 meter).

Sikkerhedsdataene i voksenpopulationen er i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for nusinersen og med co-morbiditeter associeret med SMA's underliggende sygdom.

Præsymptomatiske spædbørn

Studie CS5 (NURTURE) er et åbent studie hos præsymptomatiske spædbørn, der er genetisk diagnosticeret med SMA, som blev inkluderet i 6-ugers-alderen eller tidligere. Patienterne i dette studie blev vurderet til at have størst sandsynlighed for at udvikle type I eller II SMA. Medianalderen ved den første dosis var 22 dage.

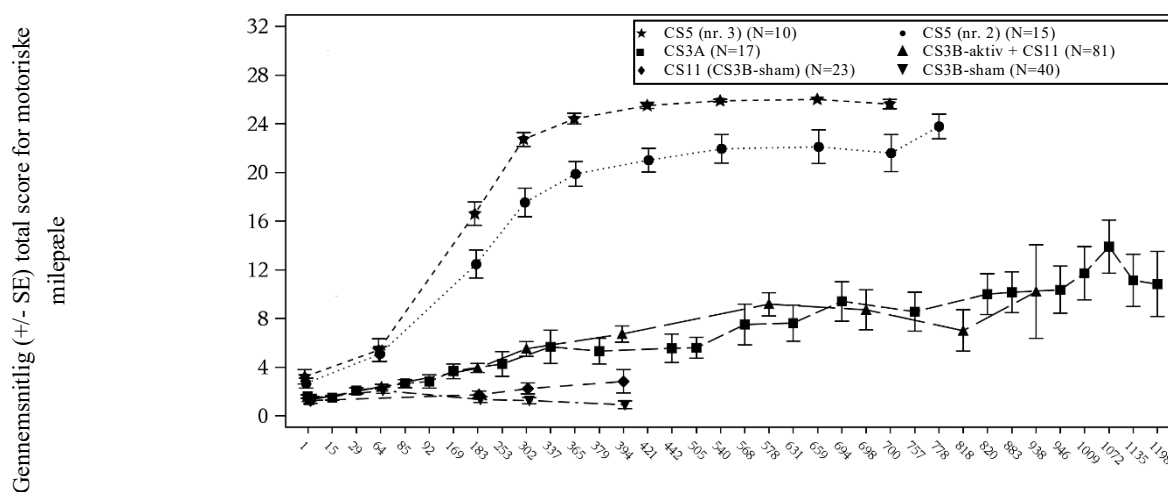
Der blev gennemført en interimanalyse, da patienterne havde deltaget i studiet i en medianperiode på 27,1 måneder (15,1-35,5 måneder) og havde en medianalder ved det sidste besøg på 26,0 måneder (14,0-34,3 måneder). Ved interimanalysen var alle 25 patienter (2 SMN2-genkopier, n=15, 3 SMN2-genkopier, n=10) i live uden permanent ventilering. Det primære endepunkt, tidsperioden til død eller respirationsintervention (defineret som invasiv eller ikke-invasiv ventilering i ≥ 6 timer/dag kontinuerligt i ≥ 7 på hinanden følgende dage ELLER trakeostomi), kunne ikke estimeres, da der var for få tilfælde. 4 patienter (2 SMN2-kopier) krævede respirationsintervention >6 timer/dag kontinuerligt i ≥ 7 dage, og for dem alle blev der indledt ventilering under en akut reversibel sygdom.

Patienterne opnåede milepæle, der var uventede for type I eller II SMA, og mere i overensstemmelse med normal udvikling. Ved interimanalysen havde alle 25 (100 %) patienter opnået den motoriske WHO-milepæl at sidde uden støtte, og 22 (88 %) af patienterne kunne gå med hjælp. Blandt de patienter, der var ældre end det WHO-definerede vindue for forventet alder for præstation (den 95. percentil), kunne 17 ud af 22 (77 %) gå alene.

Den gennemsnitlige CHOP INTEND-score ved den sidste vurdering var 61,0 (46-64) blandt patienter med 2 SMN2-kopier og 62,6 (58-64) blandt patienter med 3 SMN2-kopier. Alle patienter kunne sutte og synke ved den sidste vurdering, og 22 (88 %) af spædbørnene opnåede en maksimal score på HINE afsnit 1.

Andelen af patienter, der udviklede klinisk manifestation af SMA, blev vurderet blandt patienter, der var nået til besøget ved dag 700 ved interimanalysen (n=16). Protokoldefinerede kriterier for klinisk manifestation af SMA omfattede aldersjusteret vægt under det femte WHO-percentil, en reduktion på 2 eller flere større vægt/vækstkurvepercentiler, anlæggelse af en perkutan gastrisk slange og/eller manglende evne til at opnå forventede alderssvarende WHO-milepæle (sidde uden støtte, stå med hjælp, kravle på hænder og knæ, gå med hjælp, stå alene og gå alene). Ved dag 700 opfyldte 7 ud af 11 patienter (64 %) med 2 SMN2-genkopier og 0 ud af 5 patienter (0 %) med 3 SMN2-kopier de protokoldefinerede kriterier for klinisk manifestation af SMA. Disse patienter tog dog på i vægt og opnåede WHO-milepæle, hvilket ikke er i overensstemmelse med type I SMA. En sammenligning af opnåede motoriske milepæle blandt patienter med symptomatisk SMA med debut i spædbarnsalderen og præsymptomatisk SMA vises på figur 3.

Figur 3: Ændring i HINE motoriske milepæle over tid for studie CS3B (behandlede og sham-kontrol), CS3A, CS5 og CS11



	Besøgsdag																						
CS5 (nr. 3)	10	10	10	10	10	10	9	6	5														
CS5 (nr. 2)	15	15	15	15	15	15	13	11	10	9													
CS3A	17	17	16	17	16	15	15	12	13	11	12	10	13	13	13	13	13	11	10	9	9	9	6
CS3B-aktiv + CS11	81	70	65	51	48					31				17		10	5						
CS11 (CS3B-sham)	23		19	12	6																		
CS3B-sham	40	32	24	16	11																		

Anvendt population i figur: CS5-forsøgspersoner i ITT-sæt med antal SMN2-kopier angivet i parentes, CS3A: forsøgspersoner m/SMN2 2-kopier, CS3B: forsøgspersoner m/SMN2 2-kopier i ITT-sæt.

For CS3B blev dataene opdelt i intervaller ud fra tid fra *baseline*.

Besøg med n <5 er ikke plottet for noget studie.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken efter en enkelt og flere doser af nusinersen administreret via intratekal injektion blev bestemt hos pædiatriske patienter diagnosticeret med SMA.

Absorption

Intratekal injektion af nusinersen i CSF gør nusinersen fuldkommen tilgængelig for fordeling fra CSF til målvævet i centralnervesystemet (CNS). Gennemsnitlige minimale CSF-koncentrationer af nusinersen akkumulerede ca. 1,4 til 3 gange efter flere stød- og vedligeholdelsesdoser og nåede et *steady-state* i løbet af ca. 24 måneder. Efter intratekal administration var minimale plasmakoncentrationer af nusinersen relativt lave sammenlignet med den minimale CSF-koncentration. Mediane T_{max} -værdier i plasma var i intervallet fra 1,7 til 6,0 timer. Gennemsnitlige C_{max} - og AUC-værdier blev ca. dosisproportionalt forøget over det evaluerede dosisinterval. Der er ingen akkumulation i målinger af plasmakoncentration (C_{max} og AUC) efter flere doser.

Fordeling

Obduktionsdata fra patienter (n=3) viser, at nusinersen, der administreres intratekalt, fordeles vidt i CNS og opnår terapeutiske niveauer i målvævene i rygmarven. Det blev også vist, at nusinersen var til stede i neuroner og andre celletyper i rygmarven og hjernen, og i det perifere væv, såsom skeletmuskulaturen, leveren og nyrerne.

Biotransformation

Nusinersen metaboliseres langsomt og hovedsageligt ved exonuklease (3' og 5')-medieret hydrolyse, og det er ikke et substrat for eller en hæmmer eller induktor for CYP450-enzymet.

Elimination

Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid i CSF er estimeret til at være 135 til 177 dage. Den primære eliminationsvej forventes at være via udskillelse af nusinersen og dens metabolitter i urinen.

Interaktioner

In vitro-studier indikerede, at nusinersen ikke er en induktor eller hæmmer af den CYP450-medierede oxidativt metabolisme og derfor ikke skulle påvirke andre lægemidler for disse metaboliske veje. Nusinersen er ikke et substrat for eller en hæmmer af humane BCRP-, P-gp-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3- eller BSEP-transportere.

Karakteristika i specifikke patientpopulationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Nusinersens farmakokinetik hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Virkningen af nedsat lever- eller nyrefunktion som kovariater kunne ikke evalueres grundigt i den populationsfarmakokinetiske model, da patienter med en klinisk relevant nedsat lever- eller nyrefunktion var sjældne. Populationsfarmakokinetiske analyser viste ingen tilsyneladende korrelation mellem kliniske kemimarkører for lever og nyrer og variationen fra forsøgsperson til forsøgsperson.

Race

Hovedparten af patienterne i studierne var kaukasiske. Den populationsfarmakokinetiske analyse tyder på, at racen ikke påvirker farmakokinetikken for nusinersen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenese

Der er ikke udført langvarige dyrestudier for at evaluere karcinogeniciteten af nusinersen.

Mutagenese

Nusinersen viste ikke evidens for genotoksicitet.

Reproduktionstoksicitet

Der er udført toksikologistudier af reproduktion med subkutan administration af nusinersen hos mus og kaniner. Der blev ikke observeret nogen påvirkning af fertiliteten hos hanner eller hunner, embryoføtal udvikling eller præ/postnatal udvikling.

Toksikologi

I toksicitetsstudier med gentagne doser (efter 14 uger og 53 uger) med intratekal administration til unge cynomolgus-aber var nusinersen veltolereret. Undtagelsen var en akut, forbigående mangel på reflekser i den nedre spinale region, som opstod ved de højeste dosisniveauer i hvert studie (3 eller 4 mg pr. dosis svarende til 30 eller 40 mg pr. intratekal dosis hos patienterne). Disse virkninger blev observeret i løbet af flere timer efter dosis og gik normalt væk i løbet af 48 timer.

I det 53-ugers studie med intratekal dosering blev der ikke observeret nogen toksicitetsvirkning hos cynomolgus-aber ved niveauer op til 14 gange den anbefalede, årlige kliniske vedligeholdelsesdosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphat
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Calciumchloriddihydrat
Magnesiumchloridhexahydrat
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Hvis der ikke er et tilgængeligt køleskab, kan Spinraza opbevares i den originale yderkarton beskyttet mod lys ved eller under 30 °C i op til 14 dage.

Før administration kan uåbnede hætteglas med Spinraza tages ud af og sættes tilbage i køleskabet om nødvendigt. Hvis Spinraza tages ud af den originale yderkarton, bør den totale, kombinerede tid ude af køleskabet ikke overskride 30 timer ved en temperatur, der ikke overskrider 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml i et type I glas-hætteglas med en brombutyl-gummiprop og en overforsegling af aluminium og et plasticlåg.

Pakningsstørrelse med et hætteglas pr. karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug.

Instruktioner til klargøring af lægemidlet før administration

1. Hætteglasset med Spinraza skal inspiceres for partikler før administration. Hvis der observeres partikler, og/eller væsken i hætteglasset ikke er klar og farveløs, må hætteglasset ikke bruges.
2. Der bør anvendes aseptisk teknik ved klargøring af Spinraza-opløsning til intratekal administration.
3. Hætteglasset skal tages ud af køleskabet og nå stuetemperatur (25 °C) uden at anvende eksterne varmekilder før administration.
4. Hvis hætteglasset ikke åbnes, og opløsningen ikke bruges, skal det sættes tilbage i køleskabet (se pkt. 6.4).
5. Plasticlåget fjernes umiddelbart før administration, og kanylen på sprøjten indføres i hætteglasset gennem midten af overforseglingen for at udtage det relevante volumen. Spinraza må ikke fortyndes. Det er ikke nødvendigt at anvende eksterne filtre.

6. Når opløsningen er trukket op i sprøjten, skal den bortskaffes, hvis den ikke anvendes inden for 6 timer.

7. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1188/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. maj 2017

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Danmark

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For at evaluere langtidsvirkningen og -sikkerheden af nusinersen hos symptomatiske patienter med spinal muskelatrofi skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og fremsende resultaterne af det åbne fase 3-forlængelsesstudie (SHINE, CS11)	Fremsendelse af studieresultater: 2. kvartal 2024
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For at evaluere langtidsvirkningen og sikkerheden af nusinersen hos præsymptomatiske patienter med spinal muskelatrofi skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og fremsende resultaterne af det åbne fase 2-studie (SM201)	Fremsendelse af studieresultater: April 2026

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spinraza 12 mg injektionsvæske, opløsning
nusinersen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 5 ml hætteglas indeholder nusinersennatrium svarende til 12 mg nusinersen (2,4 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphat, natriumchlorid, kaliumchlorid, calciumchloriddihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, natriumhydroxid, saltsyre, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intratekal anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderkarton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1188/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Spinraza 12 mg injektionsvæske, opløsning
nusinersen
Intratekal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Spinraza 12 mg injektionsvæske, opløsning

nusinersen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at få Spinraza
3. Sådan gives Spinraza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Spinraza indeholder det aktive stof *nusinersen*, som tilhører en gruppe lægemidler kaldet *antisense-oligonukleotider*. Spinraza anvendes til at behandle en genetisk sygdom, der kaldes *spinal muskelatrofi* (SMA).

Spinal muskelatrofi forårsages af mangel på et protein, der kaldes *survival motor neuron* (SMN) i kroppen. Dette resulterer i et tab af nerveceller i rygmargen og fører til muskelsvaghed i skuldre, hofter, lår og den øvre del af ryggen. Det kan også svække de muskler, der anvendes for at trække vejret og synke.

Spinraza virker ved at hjælpe kroppen med at danne mere SMN-protein, som personer med SMA mangler. Dette nedsætter tabet af nerveceller og kan forbedre muskelstyrken.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at få Spinraza

Spinraza må ikke gives

- Hvis du eller dit barn er **allergisk over for nusinersen** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Spinraza (angivet i punkt 6).

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du eller dit barn får Spinraza, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er en risiko for, at der kan forekomme bivirkninger efter indgivelse af Spinraza ved en lumbalpunkturprocedure (se punkt 3). Dette kan omfatte hovedpine, opkastning og rygsmerter. Der kan også være vanskeligheder ved at give en medicin ved hjælp af denne metode hos meget unge patienter og hos patienter med skoliose (skæv eller krum rygøjle).

Andre produkter, der tilhører den samme gruppe af lægemidler som Spinraza, har vist sig at påvirke de celler i blodet, der medvirker til styrkning. Før du eller dit barn får Spinraza, kan din læge beslutte at lave en blodanalyse for at kontrollere, at dit eller dit barns blod kan styrkne. Dette er muligvis ikke nødvendigt, hver gang du eller dit barn får Spinraza.

Andre produkter, der tilhører den samme gruppe af lægemidler som Spinraza, har vist sig at påvirke nyrerne. Før du eller dit barn får Spinraza kan din læge beslutte at lave en urinanalyse for at kontrollere, at dine eller dit barns nyrer fungerer normalt. Dette er muligvis ikke nødvendigt, hver gang du eller dit barn får Spinraza.

Der har været et lille antal rapporter om patienter, der har udviklet hydrocephalus (en ophobning af for meget væske omkring hjernen) efter behandling med Spinraza. Hos nogle af disse patienter var det nødvendigt at implantere en anordning, der kaldes en ventrikulo-peritoneal shunt, til behandling af hydrocephalus. Hvis du bemærker symptomer som øget hovedstørrelse, nedsat bevidsthedsniveau, vedvarende kvalme, opkastning eller hovedpine eller andre symptomer, der gør dig bekymret, skal du informere din eller dit barns læge for at få den nødvendige behandling. Fordelene og risiciene ved at fortsætte behandling med Spinraza, mens der er implanteret en 'ventrikulo-peritoneal shunt', kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Kontakt lægen, før du eller dit barn får Spinraza.

Brug af anden medicin sammen med Spinraza

Fortæl det altid til lægen, hvis du eller dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel. Det anbefales at undgå at bruge Spinraza under graviditet og amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Spinraza påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Spinraza indeholder en lille mængde natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit og kan anvendes til patienter på en natriumbegrænset diæt.

Spinraza indeholder en lille mængde kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. 5 ml hætteglas, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

3. Sådan gives Spinraza

Den almindelige dosis af Spinraza er 12 mg.

Spinraza gives:

- På den første behandlingsdag, dag 0
- Dernæst omkring dag 14, dag 28 og dag 63
- Dernæst én gang hver 4. måned.

Spinraza gives som en injektion i lænden. Denne injektion, som kaldes en lumbalpunktur, foretages ved at indføre en kanyle i rummet rundt om rygmarven. Dette udføres af en læge med erfaring i at lægge lumbalpunkture. Du eller dit barn kan også få et lægemiddel, der får dig/dit barn til at slappe af eller sove under proceduren.

Hvor længe skal Spinraza bruges

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du eller dit barn skal have Spinraza. Hold ikke op med Spinraza-behandlingen, medmindre lægen fortæller dig det.

Hvis du eller dit barn har sprunget over en injektion

Hvis du eller dit barn har sprunget over en dosis Spinraza, skal du tale med lægen, så Spinraza kan gives snarest muligt.

Spørg lægen, hvis der er noget du er i tvivl om med hensyn til, hvordan Spinraza gives.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger, der er forbundet med lumbalpunkturen, kan forekomme, mens Spinraza gives eller senere. Størstedelen af disse bivirkninger indberettes inden for 72 timer efter proceduren.

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Rygsmerter
- Hovedpine
- Opkastning

Yderligere bivirkninger

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige data)

- Alvorlig infektion i forbindelse med lumbalpunktur (f.eks. meningitis)
- Hydrocephalus (en ophobning af for meget væske omkring hjernen)
- Meningitis, der ikke er forårsaget af en infektion (inflammation af membranen omkring rygmærven og hjernen, der kan vise sig som nakkestivhed, hovedpine, feber, kvalme og opkastning).
- Overfølsomhed (en allergisk eller allergilignende reaktion, som kan omfatte hævelse af ansigt, læber eller tunge, udslæt eller kløe)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og yderkartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Hvis der ikke er noget tilgængeligt køleskab, kan Spinraza opbevares i den originale yderkarton beskyttet mod lys ved eller under 30 °C i op til 14 dage.

Uåbnede hætteglas med Spinraza kan fjernes fra og sættes tilbage i køleskabet, hvis det er nødvendigt. Hvis det fjernes fra den originale karton, bør den totale tid ude af køleskabet ikke overskride 30 timer ved en temperatur, der ikke overskrider 25 °C.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Spinraza indeholder:

- Aktivt stof: nusinersen.
- Hvert 5 ml hætteglas indeholder nusinersennatrium svarende til 12 mg nusinersen.
- Hver ml indeholder 2,4 mg nusinersen.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphat, natriumchlorid (se punkt 2 ”Spinraza indeholder en lille mængde natrium”), kaliumchlorid (se punkt 2 ”Spinraza indeholder en lille mængde kalium”), calciumchloriddihydrat, magnesiumchloridhexahydrat, natriumhydroxid, saltsyre, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Spinraza er en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning.

Hver yderkarton med Spinraza indeholder ét hætteglas.

Hvert hætteglas er til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

Fremstiller

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Danmark

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

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

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

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 22765715

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

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

Portugal
Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România
Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

1. Hætteglasset med Spinraza skal inspiceres for partikler før administration. Hvis der observeres partikler, og/eller væsken i hætteglasset ikke er klar og farveløs, må hætteglasset ikke bruges.
2. Der bør anvendes aseptisk teknik ved klargøring af Spinraza-opløsning til intratekal administration.
3. Hætteglasset skal tages ud af køleskabet og nå stuetemperatur (25 °C) uden at anvende eksterne varmekilder før administration.
4. Hvis hætteglasset ikke åbnes, og opløsningen ikke bruges, skal det sættes tilbage i køleskabet.
5. Plasticlåget fjernes umiddelbart før administration, og kanylen på sprøjten indføres i hætteglasset gennem midten af overforseglingen for at udtage det relevante volumen. Spinraza må ikke fortyndes. Det er ikke nødvendigt at anvende eksterne filtre.
6. Spinraza administreres som en intratekal bolusinjektion i løbet af 1 til 3 minutter med en kanyle til spinalanæstesi.
7. Injektionen må ikke administreres på hudområder med tegn på infektion eller inflammation.
8. Det anbefales, at et volumen af CSF, der svarer til det volumen Spinraza, der skal injiceres, udtages før administration af Spinraza.
9. Når opløsningen er trukket op i sprøjten, skal den bortskaffes, hvis den ikke anvendes inden for 6 timer.
10. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.