

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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 SMN-proteinmangel.

Dosering

Spinraza er til intratekal anvendelse ved lumbalpunktur.

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 revurderes regelmæssigt og overvejes individuelt afhængig af patientens kliniske billede og respons på behandlingen.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis en støddosis er forsinket eller glemt, skal Spinraza administreres snarest muligt med mindst 14 dage mellem doserne, og doseringen skal fortsætte med den ordinerede hyppighed. Hvis en vedligeholdelsesdosis er forsinket eller glemt, skal Spinraza administreres snarest muligt, og doseringen skal fortsætte hver 4. måned.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Spinraza 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

Spinraza er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Spinraza metaboliseres ikke af CYP450-enzymet 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

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

Spinraza administreres som en intratekal bolusinjektion i løbet af 1 til 3 minutter med en kanyler 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. Der bør anvendes aseptisk teknik under forberedelse og administration af Spinraza. 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, rygsmerte, 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 koagulationsanomaliteter

Koagulationsanomaliteter og trombocytopeni, herunder akut svær trombocytopeni, er observeret efter administration af andre subkutant 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 subkutant eller intravenøst administrerede antisense-oligonukleotider. Hvis det er klinisk indiceret, anbefales urinproteinanalyse (fortrinvis 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.

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 Spinraza 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 Spinraza 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

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Sikkerhedsvurderingen for Spinraza var baseret på to fase 3 kliniske studier hos spædbørn (CS3B) og børn (CS4) med SMA sammen med åbne studier, der inkluderede præsymptomatiske spædbørn, der var genetisk diagnosticeret med SMA, og spædbørn og børn med SMA. Ud af de 260 patienter, der fik Spinraza i maksimalt 4 år, fik 154 patienter behandlingen i mindst 1 år.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende hyppighedsdata:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel 1: Bivirkninger i forbindelse med lumbalpunkturproceduren indberettet i CS4 (senere debut af SMA) med en forekomst, der er mindst 5 % højere hos patienter behandlet med Spinraza versus sham-kontrol

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Foretrukken term i henhold til MedDRA	Spinraza-hyppighedskategori, n = 84
Nervesystemet	Hovedpine*	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning*	Meget almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmærter*	Meget almindelig

*Bivirkninger, der betragtes som relateret til lumbalpunkturproceduren. Disse hændelser kan betragtes som manifestationer af post-lumbalpunktursyndrom.

Erfaring efter markedsføring

Der er blevet identificeret bivirkninger ved brug af Spinraza efter godkendelse. Blandt patienter behandlet med Spinraza ved lumbalpunktur er der blevet observeret alvorlig infektion, såsom meningitis. Der er også blevet rapporteret kommunikerende hydrocephalus og aseptisk meningitis. Hyppigheden af disse reaktioner er ikke kendt, da de er blevet indberettet efter markedsføring.

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 rygsmærter), 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 229 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 13 (6 %) patienter udviklede ADA under behandlingen, hvoraf 2 var forbigående, og 5 blev anset for at være vedvarende, og 6 tilfælde var ikke bekræftet. Udviklingen af ADA havde tilsyneladende ikke effekt på klinisk respons, uønskede hændelser eller den farmakokinetiske profil af nusinersen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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 sundhedspersonale 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 2).

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 2: 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).

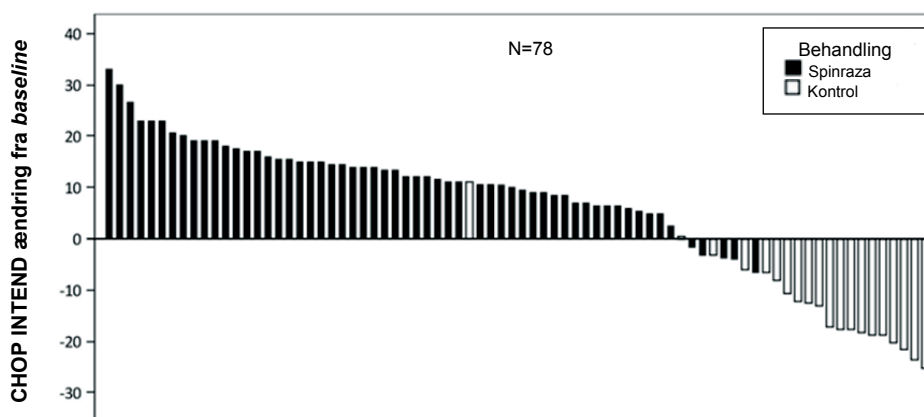
⁴Vurderet ved det senere dag 183, dag 302 og dag 394 studiebesøg.

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 person).

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.

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.

På tidspunktet for den planlagte interimanalyse havde patienterne i studiet en mediantid i studiet på 670 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). På dette tidspunkt havde 13 ud af 20 patienter (65 %) opfyldt det primære endepunkt med en vedvarende forbedring i gennemsnitlige resultater for motoriske milepæle over tid. En vedvarende forbedring i gennemsnitlig CHOP INTEND-score blev observeret fra *baseline* til dag 694 (gennemsnitlig ændring 16,90). Samlet opfyldte 11 ud af 20 patienter (55 %) endepunktet med en forbedring i samlet CHOP INTEND-score på ≥ 4 point ved deres sidste studiebesøg før datalukning.

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 behandlingslængde 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 3, 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 patienter en forbedring (henholdsvis 73 % vs. 41 %), og en lavere andel af de Spinraza-behandlede patienter havde en forværring (henholdsvis 23 % vs. 44 %) i samlet HFMSE-score sammenlignet med sham-kontrol. De sekundære endepunkter, omfattende funktionelle målinger og WHO motoriske milepæl-resultater, blev formelt statistisk testet og er beskrevet i tabel 3.

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 3: 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)
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=0,0000002))

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

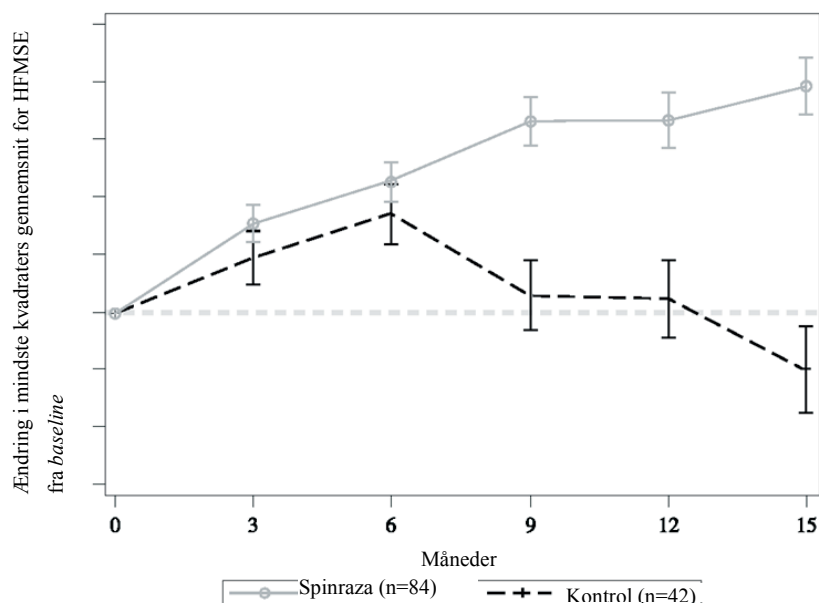
³Mindste kvadraters gennemsnit

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 patients 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

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.

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 19 dage.

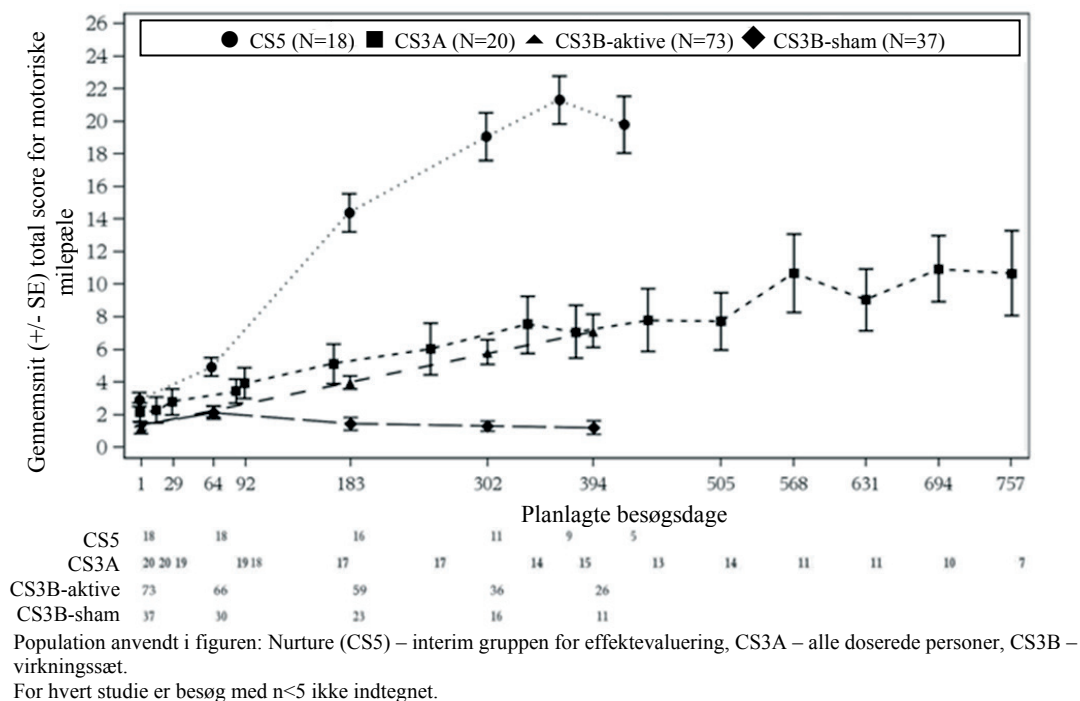
Ved interimanalysen havde 18 ud af de 20 patienter gennemført besøget ved dag 64 og dannede derved gruppen for effektevaluering (2 SMN2-genkopier, n=13, 3 SMN2-genkopier, n=5). Mediantiden i studiet var 317,5 dage. Det primære endepunkt, der blev vurderet på tidspunktet for interimanalysen, var tidsperioden til død eller respirationsintervention (defineret som invasiv eller ikke-invasiv ventilering i ≥ 6 timer/dag kontinuerligt i ≥ 7 på hinanden følgende dage ELLER trakeostomi). Ved den planlagte interimanalyse havde ingen patienter nået det primære endepunkt på død eller respirationsintervention.

Patienterne opnåede milepæle, der var uventede for type I eller II SMA, og mere i overensstemmelse med normal udvikling. Sammenlignet med *baseline* blev der opnået forbedringer i HINE motoriske milepæle hos 16 patienter (89 %) i gruppen for effektevaluering ved interimanalysen. Tolv patienter kunne sidde selv, 9 kunne stå med eller uden støtte, og 6 kunne gå med eller uden støtte. Seksten patienter (89 %) viste en forbedring på ≥ 4 point i CHOP INTEND total score, hvoraf 7 opnåede den maksimale totale CHOP INTEND-score på 64. Én person (6 %) oplevede en ≥ 4 point reduktion i CHOP INTEND total score.

Andelen af patienter, der udviklede klinisk manifestation af SMA, blev vurderet blandt patienter, der var nået til besøget ved dag 365 ved interimanalysen (n=9). 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 og kravle på hænder og knæ). Fem (56 %) af patienter tog på i vægt og opnåede WHO-milepæle i overensstemmelse med normal udvikling. Selvom 4 patienter (44 %) (hver med 2 SMN2-genkopier) opfyldte de protokoldefinerede kriterier, tog disse patienter på i vægt og opnåede WHO-milepæle, herunder sidde uden støtte, 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 og CS5



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 oxidative 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 nyre og variationen fra person til person.

Race

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

5.3 Prækliniske 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

3 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

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

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

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

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
Virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PAES): For at evaluere langtidsvirkningen og -sikkerheden af nusinersen hos symptomatiske patienter med spinal musklatrofi skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og fremsende resultaterne af det åbne fase 3-forlængelsesstudie (SHINE, CS11)	Fremsendelse af studieresultater: 2. kvartal 2024
Virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PAES): For at evaluere langtidsvirkningen og sikkerheden af nusinersen hos præsymptomatiske patienter med spinal musklatrofi skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og fremsende resultaterne af det åbne fase 2-studie (SM201)	Fremsendelse af studieresultater: April 2023

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. FREMSTILLERENS 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, STYRKE OG/ELLER 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 ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Spinraza 12 mg injektionsvæske, opløsning

nusinersen

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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 sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

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 muskeltrofi* (SMA).

Spinal muskeltrofi forårsages af mangel på et protein, der kaldes *survival motor neuron* (SMN) i kroppen. Dette resulterer i et tab af nerveceller i rygmærven 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 sundhedspersonalet, 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 rygsojle).

Andre produkter, der tilhører den samme gruppe af lægemidler som Spinraza, har vist sig at påvirke de celler i blodet, der medvirker til størkning. 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 størkne. 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, har gjort det for nylig eller måske vil gøre det i fremtiden.

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

Spinraza indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri og kan anvendes til patienter på en natriumbegrænset diæt.

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 lumbalpunkturer. 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 al anden medicin 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, der ikke er set i kliniske studier:

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 rygmarven og hjernen, der kan vise sig som nakkestivhed, hovedpine, feber, kvalme og opkastning).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. 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 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, kaliumchlorid, 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

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

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

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

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

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

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

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

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

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

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

Biogen Idec 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 kanylen 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.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for nusinersen er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Der blev indberettet 3 tilfælde af aseptisk meningitis (hos børn på 3, 11 og 13 år), som udviste kliniske tegn og symptomer svarende til meningitis kort efter behandling med nusinersen. Rutinemæssige undersøgelser af bakteriekulturer og virale polymerasekædereaktioner (indberettet i 2 tilfælde) var negative. Behandlingen omfattede symptombehandling samt behandling med antibiotika eller steroider. Hændelserne gik over, uden at der blev indberettet følgesygdomme, og behandling med nusinersen fortsatte for alle 3 børn. Ud af i alt 439 personårs eksponering for nusinersen efter markedsføring er indberetningen af de 3 tilfælde af meningitis mere end forventet sammenlignet med børn i befolkningen i almindelighed (6-70 tilfælde pr. 100.000 blandt mindre børn og 3-5 tilfælde pr. 100.000 blandt ældre børn). Selvom den underliggende mekanisme for lægemiddelinduceret aseptisk meningitis (DIAM) fortsat er uklar, har der været fremsat den hypotese, at det kan afspejle en overfølsomhedsreaktion (selvom anamnesen for de 3 børn ikke omfattede allergier eller overfølsomhedsreaktioner), eller at DIAM kan være en følge af umiddelbar irritation af meninges i forbindelse med intratekal indgivelse af lægemidlet. I betragtning af den tidsmæssige sammenhæng, fraværet af andre forklaringer på meningitissen samt den epidemiologiske dokumentation kan kausaliteten være en rimelig forklaring. Opdateringen af produktoplysningerne, som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, er således godkendt.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for nusinersen er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder nusinersen, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.