

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spinraza 12 mg injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Spinraza on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän spinaalisen lihasatrofian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

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

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

Hoidon kesto

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

Annoksen unohtuminen tai myöhästyminen

Jos jokin lataus- tai ylläpitoannoksista unohtuu tai myöhästyy, Spinrazaa pitää antaa alla olevan taulukon 1 mukaisesti.

Taulukko 1: Suositukset koskien myöhästynyttä tai unohtunutta annosta

Myöhästynyt tai unohtunut annos	Annoksen ajoittaminen
Latausannos	
<ul style="list-style-type: none">Anna myöhästynyt tai unohtunut latausannos mahdollisimman pian siten, että annosten väli on vähintään 14 vuorokautta; anna seuraavat annokset määrätyllä aikavälillä edellisestä annoksesta	

laskien.	
Esim. jos kolmas latausannos on annettu 30 päivää myöhässä päivänä 58 (eikä alkuperäisen suunnitelman mukaisesti päivänä 28), neljäs latausannos pitää antaa 35 päivää myöhemmin päivänä 93 (eikä alkuperäisen suunnitelman mukaisesti päivänä 63) ja ylläpitoannos 4 kuukautta sen jälkeen.	
Ylläpitoannos	Annoksen ajoittaminen
> 4 – < 8 kuukautta edellisestä annoksesta	<ul style="list-style-type: none"> • Anna myöhästynyt ylläpitoannos mahdollisimman pian; sitten • Seuraava ylläpitoannos alkuperäisen aikataulun mukaisena päivänä, kunhan nämä kaksi annosta annetaan vähintään 14 päivän välein.*
≥ 8 – < 16 kuukautta edellisestä annoksesta	<ul style="list-style-type: none"> • Anna unohtunut annos niin pian kuin mahdollista ja seuraava annos 14 päivää myöhemmin.*
≥ 16 – < 40 kuukautta edellisestä annoksesta	<ul style="list-style-type: none"> • Anna unohtunut annos niin pian kuin mahdollista ja sitten seuraava annos 14 päivää myöhemmin, minkä jälkeen kolmas annos 14 päivää myöhemmin.*
≥ 40 kuukautta edellisestä annoksesta	<ul style="list-style-type: none"> • Anna kaikki latausannokset määrätyn aikataulun mukaisesti (päivinä 0, 14, 28 ja 63).*
*edellä mainittujen suositusten jälkeen annetaan ylläpitoannos 4 kuukauden kuluttua edellisestä annoksesta ja sen jälkeen toistetaan 4 kuukauden välein.	

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Nusinerseeniä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailta. Nusinerseeni ei metaboloitu maksan sytokromi P450 (CYP450) -entsyymijärjestelmän kautta, joten maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Antotapa

Spinraza annetaan lannepistolla selkäydinnesteeseen.

Hoitoa saavat antaa vain lannepiston tekemiseen perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lannepistotoimenpide

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

Trombosytopenia ja veren hyytymiseen liittyvät poikkeavuudet

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

Munuaistoksisuus

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

Hydrokefalus

Ahtaumattoman hydrokefaluksen tapauksia, jotka eivät liittyneet meningiittiin tai verenvuotoon, on markkinoille tulon jälkeisessä käytössä raportoitu nusinerseenihoitoa saaneilla potilailla. Joillekin potilaille oli asennettu ventrikuloperitoneaalinen suntti. Potilaille, joiden tajunnan taso on alentunut, on harkittava tutkimuksia hydrokefaluksen poissulkemiseksi. Nusinerseenihoidon hyötyjä ja riskejä potilaille, joilla on ventrikuloperitoneaalinen suntti, ei tällä hetkellä tunneta ja hoidon ylläpidon tarve on huolellisesti arvioitava.

Apuaineet

Natrium

Tämä läkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml:n injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kalium

Tämä läkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per 5 ml:n injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden läkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nusinerseeni/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nusinerseenillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Spinrazan antoon liittyneet haittavaikutukset olivat päänsärky, oksentelu ja selkäkipu. Spinrazan turvallisuutta arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa perustuen kahteen faasin 3 tutkimukseen, joissa oli mukana SMA:ta sairastavia vauvoja (CS3B) ja lapsia (CS4), yhteen faasin 2 tutkimukseen, jossa oli mukana SMA:ta sairastavia vauvoja ja lapsia (CS7), sekä avoimiin tutkimuksiin, joissa oli mukana vielä oireettomia geneettisen SMA-diagnoosin saaneita vauvoja (CS5) sekä SMA:ta sairastavia vauvoja ja lapsia. Tutkimukseen CS11 otettiin mukaan imeväisiässä ja myöhemmin sairastuneita potilaita, mukaan lukien potilaita, jotka olivat suorittaneet tutkimukset CS3B, CS4 ja CS12. Spinrazaa enintään 5 vuoden ajan saaneista 352 potilaasta 271 sai hoitoa vähintään 1 vuoden ajan.

Haittavaikutustaulukko

Spinrazan turvallisuuden arviointi perustuu kliinisissä tutkimuksissa olleiden potilaiden tietoihin sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen lääketurvatoimintaan. Spinrazan antoon liittyneet haittavaikutukset on esitetty taulukossa 2.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukko 2: Spinrazan antoon liittyvät haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheysluokka
Infektiot	Meningiitti	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys**	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky* Aseptinen meningiitti	Hyvin yleinen Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu*	Hyvin yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu*	Hyvin yleinen

*Lannepistotoimenpiteeseen liittyviksi katsotut haittavaikutukset. Näiden haittavaikutusten voidaan katsoa olevan lannepiston jälkeisen oireyhtymän ilmentymiä. Nämä haittavaikutukset on raportoitu tutkimuksessa CS4 (myöhemmin alkaneet SMA-oireet) Spiranza-hoitoa saaneilla tutkittavilla (n = 84) vähintään 5 % yleisemmin kuin lumetoimenpiteitä saaneilla verrokeilla.

** esim. angioedeema, urtikaria ja ihottuma.

Ahtaumattoman hydrokefaluksen tapauksia on havaittu valmisteon markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Immunogeenisuus

Immunogeeninen vaste nusinerseeniin määritettiin 346 potilaalla, joiden lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen otetuista plasmanäytteistä analysoitiin lääkevasta-aineet. Lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus oli pieni: lääkevasta-ainepositiviseksi luokiteltiin vain 15 potilasta (4 %), joista neljällä vasteet olivat ohimeneviä, viidellä pitkäkestoiseksi katsottuja ja kuudella potilaalla todettiin vasteita, joita ei voitu luokitella ohimeneviksi eikä pitkäkestoiseksi tiedonkeruun lopetusajankohtana. Immunogeenisuuden vaikutusta turvallisuuteen ei virallisesti analysoitu, koska lääkevasta-aineita havaittiin vain pienellä määrällä potilaita. Niiden yksittäisten potilaiden kohdalla, joille ilmaantui lääkevasta-aineita, tiedot turvallisuudesta kuitenkin tutkittiin eikä erityisesti seurattavia haittatapahtumia havaittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia, joihin liittyi haittavaikutuksia, ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: M09AX07

Vaikutusmekanismi

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

SMN2-geenin mRNA:ssa, jolloin tuotettu SMN2-geenin mRNA voidaan kääntää toimivaksi, normaalipituiseksi SMN-proteiiniksi.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Oireiset potilaat

Sairastuminen imeväisiässä

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

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

Loppuanalyysissa tilastollisesti merkitsevästi suurempi prosenttiosuus Spinraza-ryhmän potilaista täytti motorisen kehitystason saavuttamisen määritelmän verrattuna lumetoimenpideryhmän potilaisiin (51 % vs. 0 %) ($p < 0,0001$). Ensisijaisena päätetapahtumana arvioitiin aika kuolemaan tai jatkuvaan ventilaatioon (≥ 16 tuntia ventilaatiota/vrk yhtäjaksoisesti > 21 vuorokauden ajan ilman akuuttia, korjautuvaa tapahtumaa tai trakeostomiaa). Spinraza-ryhmässä havaittiin lumetoimenpideryhmään verrattuna tilastollisesti merkitseviä vaikutuksia elossaoloaikaan ilman tapahtumia, kokonaiselossaoloaikaan, motorisen kehitystason saavuttamisen määritelmän täyttäneiden potilaiden osuuteen sekä niiden potilaiden prosenttiosuuteen, joiden CHOP INTEND -testin (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) pisteet paranivat lähtötilanteesta vähintään 4 pistettä (taulukko 3).

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

Taulukko 3: Ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat loppuanalyyseissa - tutkimus CS3B

Tehon muuttuja	Spinraza-hoitoa saaneet potilaat	Lumetoimenpiteitä saaneet potilaat
Elossaoloaika		
Elossaoloaika ilman tapahtumia²		
Kuolleiden tai jatkuvaa ventilaatiota saaneiden potilaiden lukumäärä	31 (39 %)	28 (68 %)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,53 (0,32–0,89)	
p-arvo ⁶	p = 0,0046	
Kokonaiselossaoloaika²		
Kuolleiden potilaiden lukumäärä	13 (16 %)	16 (39 %)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,37 (0,18–0,77)	
p-arvo ⁶	p = 0,0041	
Motoriset toiminnot		
Motoriset kehitystasot³		
Niiden potilaiden osuus, jotka täyttivät motorisen kehitystason saavuttamisen etukäteen määritellyt kriteerit (HINE-testin osa 2) ^{4,5}	37 (51 %) ¹ p < 0,0001	0 (0 %)
Osuus päivänä 183	41 %	5 %
Osuus päivänä 302	45 %	0 %
Osuus päivänä 394	54 %	0 %
Niiden potilaiden osuus, joiden motorisen kehitystason saavuttamisen kokonaispisteet paranivat	49 (67 %)	5 (14 %)
Niiden potilaiden osuus, joiden motorisen kehitystason saavuttamisen kokonaispisteet huononivat	1 (1 %)	8 (22 %)
CHOP INTEND³		
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat 4 pistettä	52 (71 %) p < 0,0001	1 (3 %)
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet huononivat 4 pistettä	2 (3 %)	17 (46 %)
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat	53 (73 %)	1 (3 %)
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet huononivat	5 (7 %)	18 (49 %)

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

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

³CHOP INTEND -pisteitä ja motorisia kehitystasoja koskevat analyytit tehtiin loppuanalyyseissä käyttämällä tehoa koskenutta potilasjoukkoa (Spinraza n = 73, lumetoimenpiteet n = 37).

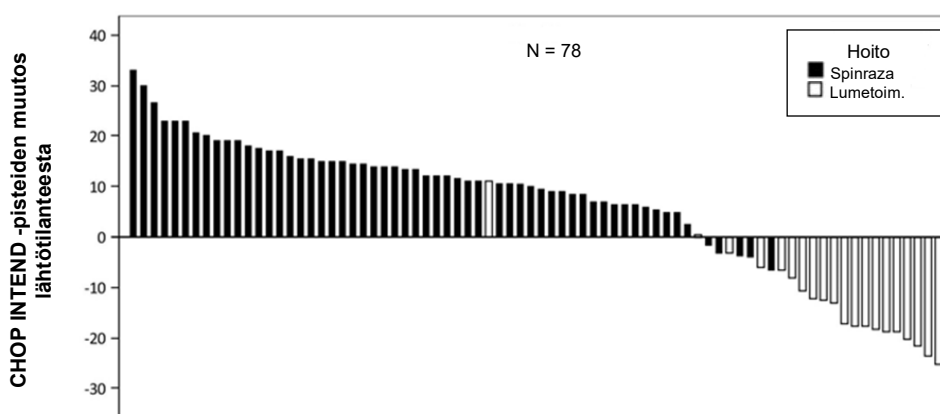
⁴Arvioitiin viimeisellä päivien 183, 302 ja 394 tutkimuskäynneistä.

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

⁶Perustuu sairauden keston mukaan stratifioituun log-rank-testiin

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

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



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

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

Näiden potilaiden pitkäkestoisen seurannan mahdollistamiseksi tutkimuksen CS3B lopussa 89 potilasta (Spinraza: n = 65, lumetoimenpiteet: n = 24) otettiin mukaan tutkimukseen CS11 (SHINE). Tutkimus CS11 on avoin jatkotutkimus SMA-potilaille, jotka ovat aiemmin osallistuneet muihin Spinraza-tutkimuksiin. Tutkimuksessa CS11 kaikki potilaat saivat Spinraza-hoitoa. Hoidon kesto oli 65–592 päivää (mediaani 289 päivää) välianalyysin ajankohtana. Motoristen toimintojen paranemista havaittiin potilailla, jotka jatkoivat Spinraza-hoidon saamista tutkimuksesta CS3B, sekä potilailla, joille aloitettiin Spinraza-hoito tutkimuksessa CS11 (kuva 3). Suurin hyöty havaittiin potilailla, joiden hoito alkoi aiemmin. Niistä potilaista, jotka eivät tarvitse jatkuvaa ventilaatiota tutkimuksen CS11 lähtötilanteessa, suurin osa oli elossa ja ilman jatkuvaa ventilaatiota välianalyysin ajankohtana.

Potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Spinraza-hoitoa tutkimuksessa CS3B, ja ottaen huomioon tutkimuksesta CS11 saadut tiedot, kuoleman tai jatkuvan ventilaation alkamisen ajankohtaan kuluneen ajan mediaani oli 73 viikkoa. Tutkimuksen CS11 välianalyysin ajankohtana 65 potilaasta 61 (94 %) oli elossa. Niistä 45 potilaasta, jotka eivät täyttäneet jatkuvan ventilaation määritelmää tutkimuksessa CS3B, 38 potilasta (84 %) oli elossa ja ilman jatkuvaa ventilaatiota tutkimuksessa CS11 välianalyysin ajankohtana. Keskimääräisen motorisen kehitystason saavuttamisen (HINE-testin 2. osa) (2,1; keskihajonta 4,36; n = 22) ja CHOP INTEND -pisteiden (4,68; keskihajonta 3,993, n = 22) havaittiin parantuneen lisää lähtötilanteesta tutkimuspäivään 304 tutkimuksessa CS11.

Spinraza-hoidon ensin tutkimuksessa CS11 aloittaneiden potilaiden (n = 24, lumetoimenpiteet tutkimuksessa CS3B) iän mediaani oli 17,8 kuukautta (vaihteluväli 10–23 kuukautta) ja keskimääräiset CHOP INTEND -pisteet 17,25 (vaihteluväli 2,0–46,0) tutkimuksen CS11 lähtötilanteessa. Välianalyysin ajankohtana 24 potilaasta oli elossa 22 (92 %). Niistä 12 potilaasta (50 %), jotka eivät täyttäneet jatkuvan ventilaation määritelmää tutkimuksessa CS3B, 7 potilasta (58 %) oli elossa ja ilman jatkuvaa ventilaatiota tutkimuksessa CS11. Kuoleman tai jatkuvan ventilaation alkamisen ajankohtaan kuluneen ajan mediaani oli 50,9 viikkoa Spinraza-hoidon aloittamisen jälkeen tutkimuksessa CS11. Keskimääräisen motorisen kehitystason saavuttamisen (HINE-testin 2. osa) (1,2; keskihajonta 1,8; n = 12) ja CHOP INTEND (3,58; keskihajonta 7,051, n = 12) -pisteiden havaittiin parantuneen lähtötilanteesta tutkimuspäivään 304 tutkimuksessa CS11.

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

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat yhdessä tai useammassa motorisen kehitystason kategoriassa [HINE-testin 2. osan mukaan eli ≥ 2 pisteen paraneminen (tai enimmäispisteet) potkimiskyvyssä tai tahdonalaisessa tarttumisessa TAI ≥ 1 pisteen paraneminen jossakin seuraavista motorisista kehitystasoista: pään hallinta, kääntyminen, istuminen, ryömiminen, seisominen tai käveleminen]. Tutkimuksen 20 potilaasta 12 (60 %) saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, joka oli ajan kuluessa tapahtunut paraneminen keskimääräisen motorisen kehitystason saavuttamisessa. Keskimääräiset CHOP INTEND -pisteet paranivat ajan kuluessa lähtötilanteesta päivään 1072 (keskimääräinen muutos oli 21,30). Viimeisellä tutkimuskäynnillä 20 potilaasta 11 (55 %) saavutti CHOP INTEND -pisteitä koskevan päätetapahtuman eli kokonaispisteiden paranemisen ≥ 4 pistettä. Tutkimukseen otetusta 20 tutkittavasta 11 (55 %) oli elossa eikä tarvinnut jatkuvaa ventilaatiota viimeisellä käynnillä. Neljä potilasta täytti jatkuvan ventilaation kriteerit ja viisi potilasta kuoli tutkimuksen aikana.

Sairastuminen myöhemmin

Tutkimus CS4 (CHERISH) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumetoimenpiteillä kontrolloitu faasin 3 tutkimus 126 oireisella potilaalla, joiden SMA-oireet olivat alkaneet myöhemmin (6 ikäkuukauden jälkeen). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Spinrazaa (3 latausannosta ja niiden jälkeen ylläpitoannoksia 6 kuukauden välein) tai lumetoimenpiteitä 324 - 482 päivän hoidon ajan. Seulonnessa iän mediaani oli 3 vuotta, ja SMA:n kliinisten oireiden ja löydösten ilmaantuessa iän mediaani oli 11 kuukautta. Suurimmalla osalla potilaista (88 %) on kolme SMN2-geenin kopiota (8 %:lla on kaksi kopiota, 2 %:lla neljä kopiota ja 2 %:lla tuntematon määrä kopioita). Lähtötilanteessa potilaiden keskimääräinen Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) -pisteluku oli 21,6 ja muutetun yläraajan moduulitestin (RULM) keskimääräinen pisteluku 19,1. Kaikki potilaat kykenivät istumaan ilman tukea, mutta yksikään potilaista ei kyennyt kävelemään ilman tukea. Tämän tutkimuksen potilaille pidettiin todennäköisimpänä tyyppiä II tai III SMA:n kehittymistä. Sairauden piirteet olivat lähtötilanteessa yleisesti ottaen samankaltaisia. Poikkeuksen muodosti epätasapaino niiden potilaiden osuudessa, jotka olivat jossakin vaiheessa kyenneet seisomaan ilman tukea (13 % potilaista Spinraza-ryhmässä ja 29 % lumetoimenpideryhmässä) tai kävelemään tuettuna (24 % potilaista Spinraza-ryhmässä ja 33 % lumetoimenpideryhmässä).

Loppuanalyyseissä havaittiin tilastollisesti merkitsevää paranemista HFMSSE-pisteissä lähtötilanteesta kuukauteen 15 Spinraza-hoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna lumetoimenpideryhmään (taulukko 4, kuva 2). Analyysi tehtiin ITT-potilasjoukosta (Spinraza: $n = 84$; lumetoimenpiteet: $n = 42$), ja niiden potilaiden lähtötilanteen jälkeiset HFMSSE-tiedot, jotka eivät olleet käyneet kuukauden 15 tutkimuskäynnillä, korvattiin käyttämällä useiden puuttuvien tietojen korvausmenetelmää. Niiden ITT-potilasjoukon potilaiden analyyseissä, joista kuukauden 15 arvot olivat olemassa, tulokset olivat yhdenmukaisia ja tilastollisesti merkitseviä. Niistä potilaista, joista kuukauden 15 arvot olivat olemassa, suuremmalla osuudella Spinraza-hoitoa saaneista potilaista todettiin paranemista (73 % vs. 41 %), ja pienemmällä osuudella Spinraza-hoitoa saaneista potilaista todettiin huononemista (23 % vs. 44 %) HFMSSE-kokonaispistemäärässä verrattuna lumetoimenpiteitä saaneisiin potilaisiin. Toissijaiset päätetapahtumat, mukaan lukien toimintakyvyn mittaukset ja WHO:n määrittelemien motoristen kehitystasojen saavuttamista koskeva arviointi, testattiin muodollisesti tilastollisesti ja tulokset on esitetty taulukossa 4.

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

Taulukko 4: Ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat loppuanalyyseissa - tutkimus CS4¹

	Spinraza-hoitoa saaneet potilaat	Lumetoimenpiteitä saaneet potilaat
HFMSE-pisteet HFMSE-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta kuukauden 15 kohdalla ^{1,2,3}	3,9 (95 %:n luottamusväli: 3,0–4,9) p = 0,0000001	-1,0 (95 %:n luottamusväli: -2,5; 0,5)
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat vähintään 3 pistettä lähtötilanteesta kuukauteen 15 ²	56,8 % (95 %:n luottamusväli: 45,6; 68,1) p = 0,0006 ⁵	26,3 % (95 %:n luottamusväli: 12,4; 40,2)
RULM RULM-kokonaispisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta kuukauteen 15 ^{2,3}	4,2 (95 %:n luottamusväli: 3,4; 5,0) p = 0,0000001 ⁶	0,5 (95 %:n luottamusväli: -0,6; 1,6)
WHO:n määrittelemät motoriset kehitystasot Niiden potilaiden osuus, jotka olivat kuukauden 15 kohdalla saavuttaneet uusia motorisia kehitystasoja ⁴	19,7 % (95 %:n luottamusväli: 10,9; 31,3) p = 0,0811	5,9 % (95 %:n luottamusväli: 0,7; 19,7)

¹ Tutkimus CS4 lopetettiin, kun ensisijaisen päätetapahtuman tilastollisessa välianalyysissä saatiin positiivinen tulos (tilastollisesti merkitsevää paranemista lähtötilanteen HFMSE-pistemäärästä havaittiin Spinraza-hoitoa saaneissa potilaissa verrattuna lumetoimenpiteitä saaneisiin potilaisiin (Spinraza vs. lumetoimenpiteet: 4,0 vs. -1,9; p = 0,0000002))

² Arvioitu käyttämällä ITT-potilasjoukkoa (Spinraza n = 84; lumetoimenpiteet n = 42); tiedot potilaista, jotka eivät olleet käyneet kuukauden 15 tutkimuskäynnillä, korvattiin käyttämällä useiden puuttuvien tietojen korvausmenetelmää

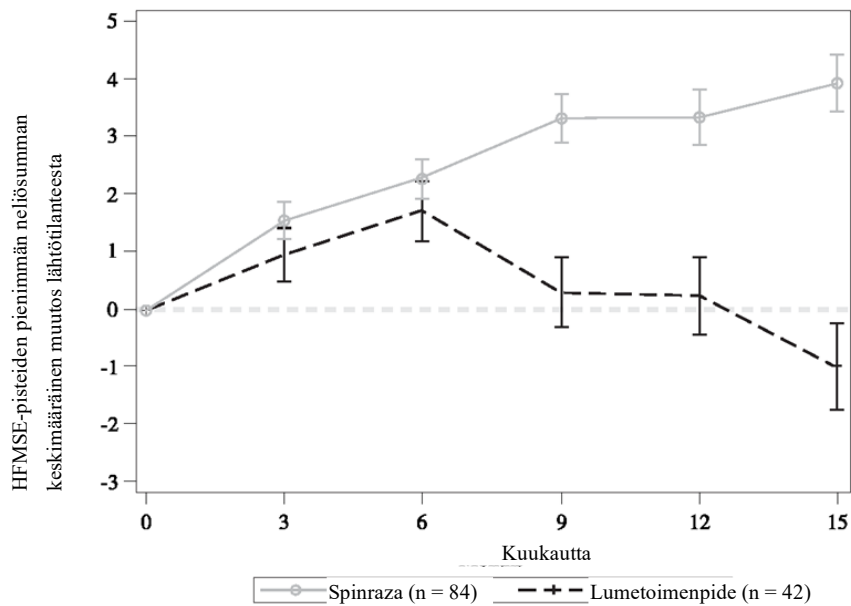
³ Pienimmän neliösumman keskiarvo

⁴ Arvioitu käyttämällä kuukauden 15 tehoa koskevaa potilasjoukkoa (Spinraza n = 66; lumetoimenpiteet n = 34); tietojen puuttuessa analyysit perustuvat korvattuihin tietoihin.

⁵ Perustuu logistiseen regressioon: hoidon teho ja säätö kunkin potilaan iän mukaan seulontavaiheessa ja HFMSE-pisteiden mukaan lähtötilanteessa

⁶ Nimellinen p-arvo

Kuva 2: Keskimääräinen muutos HFMSE-pisteissä ajan kuluessa lähtötilanteesta loppuanalyysiin (ITT) – CS4-tutkimus^{1,2}



¹ Tiedot niistä potilaista, jotka eivät olleet käyneet kuukauden 15 tutkimuskäynnillä, korvattiin käyttämällä useiden puuttuvien tietojen korvausmenetelmää

² Virhepalkit merkitsevät +/- keskiarvo

Tutkimuksen CS4 (CHERISH) päätyttyä 125 potilasta otettiin mukaan tutkimukseen CS11 (SHINE), jossa kaikki potilaat saivat Spinraza-hoitoa. Hoidon kesto oli 74–474 päivää (mediaani 250 päivää) välianalyysin ajankohtana. Suurimmalla osalla Spinraza-hoitoa saaneista potilaista motoriset toiminnot vakaantuivat tai paranivat. Suurin hyöty havaittiin potilailla, joiden hoito alkoi aiemmin.

Niiden potilaiden, joille aloitettiin Spinraza-hoito tutkimuksessa CS4 (n = 39), keskimääräiset HFMSE-pisteet (0,2; keskihajonta 3,06) ja RULM-pisteet (0,7; keskihajonta 2,69) vakaantuivat tai paranivat lähtötilanteesta tutkimuspäivään 265 tutkimuksessa CS11.

Niiden potilaiden, joille aloitettiin Spinraza-hoito tutkimuksessa CS11 (n = 20), iän mediaani oli 4,0 vuotta (vaihteluväli 3–8 vuotta). Näiden potilaiden keskimääräiset HFMSE-pisteet (1,4; keskihajonta 4,02) ja RULM-pisteet (2,1; keskihajonta 2,56) vakaantuivat tai paranivat lähtötilanteesta tutkimuspäivään 265 tutkimuksessa CS11.

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

Potilaita arvioitiin 3 vuoden hoitajakson ajan. Jatkuvaa parantumista todettiin niillä tyyppin II SMA:ta sairastavilla, joiden HFMSE-pisteet olivat parantuneet lähtötilanteesta keskimäärin 5,1 pistettä (keskihajonta 4,05; n = 11) päivänä 253 ja 9,1 pistettä (keskihajonta 6,61; n = 9) päivänä 1 050. Kokonaispisteiden keskiarvo oli 26,4 (keskihajonta 11,91) päivänä 253 ja 31,3 (keskihajonta 13,02) päivänä 1 050 ja tasannevaiheita ei havaittu. Tyyppin III SMA:ta sairastavien potilaiden HFMSE-pisteet olivat 1 050 päivän hoidon jälkeen parantuneet lähtötilanteesta keskimäärin 1,3:lla (keskihajonta 1,87; n = 16) päivänä 253 ja 1,2:lla (keskihajonta 4,64; n = 11) päivänä 1 050. Kokonaispisteiden keskiarvo oli 49,8 (keskihajonta 12,46) päivänä 253 ja 52,6 (keskihajonta 12,78) päivänä 1 050.

Tyyppin II SMA:ta sairastavilla potilailla tehdyssä yläraajan moduulitestissä pisteiden todettiin parantuneen keskimäärin 1,9:llä (keskihajonta 2,68, n = 11) tutkimuspäivänä 253 ja 3,5:llä (keskihajonta 3,32, n = 9) tutkimuspäivänä 1 050. Keskimääräiset kokonaispisteet olivat 13,8 (keskihajonta 3,09) tutkimuspäivänä 253 ja 15,7 (keskihajonta 1,92) tutkimuspäivänä 1 050.

Vain kävelykykyisille potilaille tehtiin 6 minuutin kävelytesti (6MWT). Kävelytestin tulos oli parantunut näillä potilailla keskimäärin 28,6 metriä (keskihajonta 47,22; n = 12) päivänä 253 ja 86,5 metriä (keskihajonta 40,58; n = 8) päivänä 1 050. 6MWT-kävelytestin keskimääräinen tulos oli 278,5 metriä (keskihajonta 206,46) päivänä 253 ja 333,6 metriä (keskihajonta 176,47) päivänä 1 050. Kaksi aiemmin itsenäiseen kävelyyhin kykenemätöntä potilasta (tyyppi III) saavutti itsenäisen kävelykyvyn, ja yksi aiemmin kävelykyvytön potilas (tyyppi II) saavutti itsenäisen kävelykyvyn.

Kliininen lisätutkimus CS7 (EMBRACE) avattiin potilaille, jotka eivät soveltuneet osallistumaan tutkimukseen CS3B eivätkä tutkimukseen CS4 seulontaiän tai SMN2-geenin kopioluvun perusteella. CS7 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumetoimenpiteillä kontrolloitu faasin 2 tutkimus oireisilla potilailla, joilla on diagnosoitu imeväisiässä alkanut SMA (≤ 6 kuukautta) tai myöhemmin alkanut SMA (> 6 kuukautta) ja 2 tai 3 SMN2-geenin kopiota (osa 1), jota seuraa pitkäkestoinen avoin jatkovaihe (osa 2). Tutkimuksen 1. osassa potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 302 päivää.

Kaikki Spinraza-hoitoa saaneet potilaat olivat elossa tutkimuksen 1. osan ennenaikaisen lopettamisen ajankohtana, yksi kontrolliryhmän potilas kuitenkin kuoli tutkimuspäivänä 289. Lisäksi yksikään potilas Spinraza- tai lumetoimenpideryhmässä ei tarvinnut jatkuvaa ventilaatiota. Niistä 13 potilaasta, joilla oli imeväisiässä alkanut SMA, 9 potilaasta 7 (78 %, 95 %:n luottamusväli: 45–94) Spinraza-ryhmässä ja 4 potilaasta 0 (0 %, 95 %:n luottamusväli: 0–60) lumetoimenpideryhmässä täyttivät motorisen kehitystason saavuttamisen vasteen kriteerit (HINE-testin 2. osan mukaan: ≥ 2 pisteen paraneminen (tai enimmäispisteet) potkimiskyvyssä TAI ≥ 1 pisteen paraneminen jossakin seuraavista motorisista kehitystasoista: pään hallinta, kääntyminen, istuminen, ryömiminen, seisominen tai käveleminen ja useammassa motorisen kehitystason kategoriassa paranemista kuin huonontumista). Niistä 8 potilaasta, joilla oli myöhemmin alkanut SMA, 5 potilaasta 4 (80 %, 95 %:n luottamusväli: 38–96) Spinraza-ryhmässä ja 3 potilaasta 2 (67 %, 95 %:n luottamusväli: 21–94) lumetoimenpideryhmässä täytti tämän vasteen määritelmän.

Aikuiset

Tosielämän (real world, RW) kliiniset havainnot tukevat nusinerseenin tehoa motorisen toiminnan vakauttamisessa ja parantamisessa joillakin tyyppin II ja III SMA-aikuispotilailla. Nusinerseenihoidon 14. kuukauteen mennessä potilaiden määrä, joilla oli kliinisesti merkittävä parannus lähtötilanteesta HFMSE-pisteissä (≥ 3 pistettä) oli 53 potilasta 129:stä sekä potilaiden määrä, joilla oli kliinisesti merkittävä parannus RULM-pisteissä (≥ 2 pistettä) oli 28 potilasta 70:stä ja kävelevien potilaiden osalta 25 potilasta 49:stä 6MWT-testissä (≥ 30 metriä).

Aikuisväestön turvallisuustiedot ovat yhdenmukaiset nusinerseenin tunnetun turvallisuusprofiilin ja SMA:n perussairauteen liittyvien liitännäissairauksien kanssa.

Oireettomat imeväisikäiset

Tutkimus CS5 (NURTURE) on avoin tutkimus, johon otettiin mukaan enintään 6 viikon ikäisiä vielä oireettomia geneettisen SMA-diagnoosin saaneita vauvoja. Tämän tutkimuksen potilaille todennäköisimpänä pidettiin tyyppin I tai II SMA:n kehittymistä. Iän mediaani ensimmäisen annoksen ajankohtana oli 22 vuorokautta.

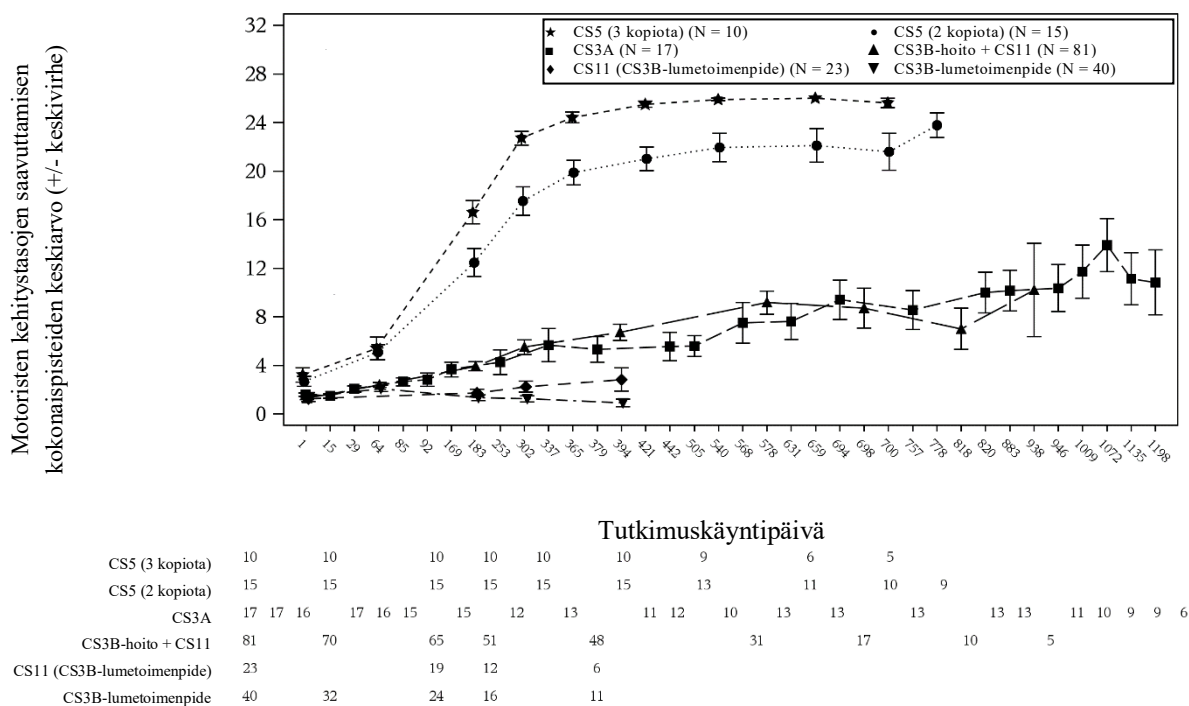
Väliallyysin ajankohtana potilaiden tutkimukseen osallistumisen mediaani oli 27,1 kuukautta (15,1–35,5 kuukautta) ja potilaiden iän mediaani viimeisellä käynnillä 26,0 kuukautta (14,0–34,3 kuukautta). Väliallyysin kohdalla kaikki 25 potilasta (kaksi SMN2-geenin kopiota n = 15, kolme SMN2-geenin kopiota n = 10) olivat elossa eivätkä tarvinneet jatkuvaa ventilaatiota. Ensisijaista päätetapahtumaa, joka oli aika kuolemaan tai hengityshoitoon (joksi määriteltiin invasiivinen tai ei-invasiivinen ventilaatio ≥ 6 tuntia/vrk ≥ 7 peräkkäisenä päivänä TAI trakeostomia), ei voitu määrittää, koska

tapauksia oli liian vähän. Neljä potilasta (kaksi SMN2-geenin kopiota) tarvitsi hengityshoitoa (> 6 tuntia/vrk \geq 7 peräkkäisenä päivänä), heistä jokaisella ventilaatiotuki aloitettiin akuutin paranevan sairauden aikana.

Potilaat saavuttivat kehitystasoja, joiden saavuttaminen on epätavallista tyypin I tai II SMA:ssa ja jotka ovat yhdenmukaisempia normaalin kehityksen kanssa. Välianalyysin kohdalla kaikki 25 potilasta (100 %) olivat saavuttaneet WHO:n määritelmän mukaisen motorisen kehitystason istuminen ilman tukea, 22 (88 %) potilasta käveli tuettuna. Niistä potilaista, jotka olivat vanhempia kuin WHO:n määritelmän mukainen odotettu ikäkausi (95. persenttiili), 22 potilaasta 17 (77 %) käveli itse. Viimeisellä arviointikäynnillä keskimääräiset CHOP INTEND -pisteet olivat 61,0 (46–64) potilailla, joilla oli kaksi SMN2-geenin kopiota, ja 62,6 (58–64) potilailla, joilla oli kolme SMN2-geenin kopiota. Viimeisellä arviointikäynnillä kaikilla potilailla oli kyky imeä ja niellä ja 22 (88 %) vauvoista sai HINE-testin 1. osassa maksimipisteet.

Potilaiden osuus, joille kehittyi kliinisesti ilmeinen SMA, arvioitiin välianalyysissä niistä potilaista, jotka olivat käyneet päivän 700 tutkimuskäynnillä (n = 16). Tutkimussuunnitelmassa määritellyt kliinisesti ilmeisen SMA:n kriteerit olivat viidennen WHO:n persenttiilin alittava iän mukaan korjattu paino, painokehityskäyrän kahden tai useamman persenttiilin lasku, perkutaanisen mahaletkun asettaminen ja/tai kyvyttömyys saavuttaa iän mukaan odotettuja WHO:n määrittelemiä motorisia kehitystasoja (istuminen ilman tukea, seisominen tuettuna, käsien ja polvien avulla ryöminen, käveleminen tuettuna, seisominen itsenäisesti ja käveleminen itsenäisesti). Päivänä 700 kliinisesti ilmeisen SMA:n kriteerit täyttivät 7 potilasta niistä 11 potilaasta (64 %), joilla oli kaksi SMN2-geenin kopiota, ja 0 potilasta niistä 5 potilaasta (0 %), joilla oli kolme SMN2-geenin kopiota. Nämä potilaat saivat kuitenkin lisää painoa ja saavuttivat WHO:n määrittelemiä motorisia kehitystasoja, mikä ei ole yhdenmukaista tyypin I SMA:n kanssa. Vertailu SMA:han imeväisiässä sairastuneiden oireisten potilaiden ja vielä oireettomien SMA-diagnoosin saaneiden potilaiden motoristen kehitystasojen saavuttamisesta esitetään kuvassa 3.

Kuva 3: HINE-testin mukaisten motoristen kehitystasojen saavuttaminen suhteessa tutkimuspäiviin tutkimuksissa CS3B (hoito ja lumetoimenpiteet), CS3A, CS5 ja CS11



Kuvassa esitetyt potilasjoukot: CS5-tutkimuksen ITT-potilasjoukon tutkittavat, joiden SMN2-geenin kopioiden määrä esitetty sulkeissa; CS3A: tutkittavat, joilla kaksi SMN2-geenin kopiota; CS3B: ITT-potilasjoukon tutkittavat, joilla kaksi SMN2-geenin kopiota. CS3B-tutkimuksen tiedot jaettiin ajanjaksoihin lähtötilanteesta kuluneen ajan perusteella. Kunkin tutkimuksen käyntejä, joiden n < 5, ei ole merkitty kuvaan.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Yhteisvaikutukset

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

Ominaisuudet erityisryhmillä

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Rotu

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Nusinerseenin karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty pitkäkestoisia eläinkokeita.

Mutageenisuus

Nusinerseenin geenitoksisuudesta ei ole näyttöä.

Lisääntymistoksisuus

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

Toksisuus

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoko: yhden injektiopullon pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Ohjeet lääkevalmisteiden käyttökuntoon saattamiseen ennen antoa

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1188/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. toukokuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Tanska

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Nusinerseenin	Tutkimustulosten

pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi potilailla, joilla on oireinen spinaalinen lihasatrofia, myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa faasin 3 avoin jatkotutkimus (SHINE, CS11) ja toimittaa sen tulokset.	toimitus: vuoden 2024 toinen vuosineljännes.
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Nusinersenin pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi potilailla, joilla on vielä oireeton spinaalinen lihasatrofia, myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa faasin 2 avoin tutkimus (NURTURE, SM201) ja toimittaa sen tulokset.	Tutkimustulosten toimitus: huhtikuu 2026.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spinraza 12 mg injektioneste, liuos
nusinerseeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Selkäydinnesteeseen.
Vain kertakäyttöön.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1188/001

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Spinraza 12 mg injektioneste, liuos
nusinerseeni
Selkäydinnesteeseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Spinraza 12 mg injektioneste, liuos

nusinerseeni

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Spinraza on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Spinraza-valmistetta

Spinraza-valmistetta ei saa antaa

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

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

Pieni lukumäärä ilmoituksia on saatu potilaista, joille on kehittynyt hydrokefalus (liiallinen nesteen kertyminen aivojen ympärille) Spinraza-hoidon saamisen jälkeen. Joillekin näistä potilaista oli tarpeellista asentaa ventrikuloperitoneaaliseksi suntiksi kutsuttu laite hydrokefaluksen hoitoa varten. Tarpeelliseen hoitoon pääsyä varten kerro omalle tai lapsesi lääkärille, jos havaitset mitä tahansa seuraavista oireista: pään koon suureneminen, tajunnan tason aleneminen, pitkään jatkuva pahoinvointi, oksentelu tai päänsärky, taikka muita sinua huolestuttavia oireita. Spinraza-hoidon jatkamisen hyötyjä ja riskejä ventrikuloperitoneaalisen suntin asentamisen jälkeen ei tällä hetkellä tunneta.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Spinraza-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja Spinraza

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Spinraza-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Spinraza sisältää pienen määrän natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml:n injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton” ja sitä voidaan käyttää henkilöille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

Spinraza sisältää pienen määrän kaliumia

Tämä lääke sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per 5 ml:n injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

3. Miten Spinraza-valmistetta annetaan

Tavanomainen Spinraza-annos on 12 mg.

Spinrazaa annetaan:

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

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

Kuinka kauan Spinraza-valmistetta käytetään

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

Jos sinulta tai lapseltasi jää injektio saamatta

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- selkäkipu
- päänsärky
- oksentelu

Lisähaittavaikutukset:

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- lannepistoon liittyvä vakava infektio (esim. aivokalvotulehdus)
- hydrokefalus (liiallinen nesteen kerääntyminen aivojen ympärille)
- meningiitti, joka ei johdu infektiosta (selkäydintä ja aivoja ympäröivän kalvon tulehdus, jonka oireita voivat olla niskajäykkyys, päänsärky, kuume, pahoinvointi ja oksentelu)
- yliherkkyys (allerginen tai allergistyyppinen reaktio, johon voi liittyä kasvojen, huulten tai kielen turpoamista, ihottumaa tai kutinaa)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Spinraza-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Spinraza sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Spinraza on kirkas, väritön injektioneste, liuos.

Yksi Spinraza-pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöä varten.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Tanska

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Nederland

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

1. Spinraza-injektiopullo pitää tarkistaa ennen antoa, ettei liuoksessa ole hiukkasia. Jos hiukkasia havaitaan ja/tai injektiopullossa oleva neste ei ole kirkasta ja väritöntä, injektiopulloa ei saa käyttää.
2. Selkäydinnesteeseen annettavan Spinrazan valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

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