

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spinraza 12 mg injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Spinraza on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän spinaalisen lihasatrofian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

Spinraza annetaan lannepistolla selkäydinnesteeseen.

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

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

Hoidon kesto

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

Annoksen unohtuminen tai myöhästyminen

Jos jokin latausannoksista unohtuu tai myöhästyy, Spinrazaa pitää antaa mahdollisimman pian, minkä jälkeen antoa jatketaan määrättyllä tiheydellä (annosten väli vähintään 14 vuorokautta). Jos ylläpitoannos unohtuu tai myöhästyy, Spinrazaa pitää antaa mahdollisimman pian, minkä jälkeen antoa jatketaan 4 kuukauden välein.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Hoitoa saavat antaa vain lannepiston tekemiseen perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lannepistotoimenpide

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

Trombosytopenia ja veren hyytymiseen liittyvät poikkeavuudet

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

Munuaistoksisuus

Muiden antisense-oligonukleotidien ihon alle ja laskimoon tapahtuneen annon jälkeen on havaittu munuaistoksisuutta. Virtsan proteiinipitoisuus suositellaan tarkistamaan laboratoriokokeen

avulla (suositeltavin näyte on aamun ensimmäinen virtsa) kliinisen tarpeen mukaan. Jos virtsan proteiinipitoisuus on jatkuvasti koholla, on harkittava lisätutkimuksia.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nusinerseeni/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

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

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	MedDRA:n suositeltu termi	Spinrazan esiintymistiheysluokka, n = 84
Hermosto	Päänsärky*	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu*	Hyvin yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu*	Hyvin yleinen

*Lannepistotoimenpiteeseen liittyviksi katsotut haittavaikutukset. Näiden tapahtumien voidaan katsoa olevan lannepiston jälkeisen oireyhtymän ilmentymiä.

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Haittavaikutuksia on havaittu Spinrazan myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä. Spinraza-hoitoa lannepistona saaneilla potilailla on havaittu vakavia infektioita, kuten meningiittiä. Myös ahtaumattoman hydrokefaluksen ja aseptisen meningiitin tapauksia on raportoitu. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta, koska niistä on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Immunogeenisuus

Immunogeeninen vaste nusinerseeniin määritettiin 229 potilaalla, joiden lähtötilanteessa ja lähtötilanteen jälkeen otetuista plasmanäytteistä analysoitiin lääkevasta-aineet. Lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus oli pieni: hoidon aikana ilmaantuneita lääkevasta-aineita havaittiin vain 13 potilaalla (6 %), joista kahdella ne olivat ohimeneviä, viidellä pitkäkestoisiksi katsottuja ja kuudella varmistamattomia. Lääkevasta-aineiden kehitymisellä ei havaittu olevan vaikutusta kliiniseen vasteeseen, haittatapahtumiin tai nusinerseenin farmakokineettiseen profiiliin.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 inklusion 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 (intronic 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 Spinrazan 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 %).

Loppuanalyyseissä 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 prosentiosuuteen, joiden CHOP INTEND -testin (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) pisteet paranivat lähtötilanteesta vähintään 4 pistettä (taulukko 2).

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

Taulukko 2: Ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat loppuanalyyysissa - 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 %)

Tehon muuttuja	Spinraza-hoitoa saaneet potilaat	Lumetoimenpiteitä saaneet potilaat
CHOP INTEND³		
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat 4 pistettä	52 (71 %)	1 (3 %)
Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet huononivat 4 pistettä	p < 0,0001 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 välianalyysissä saatiin positiivinen tulos (tilastollisesti merkittävästi 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 loppuanalyysissä käyttämällä hoitoaikeneen mukaista potilasjoukkoa (ITT-populaatiota) (Spinraza n = 80, lumetoimenpiteet n = 41).

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

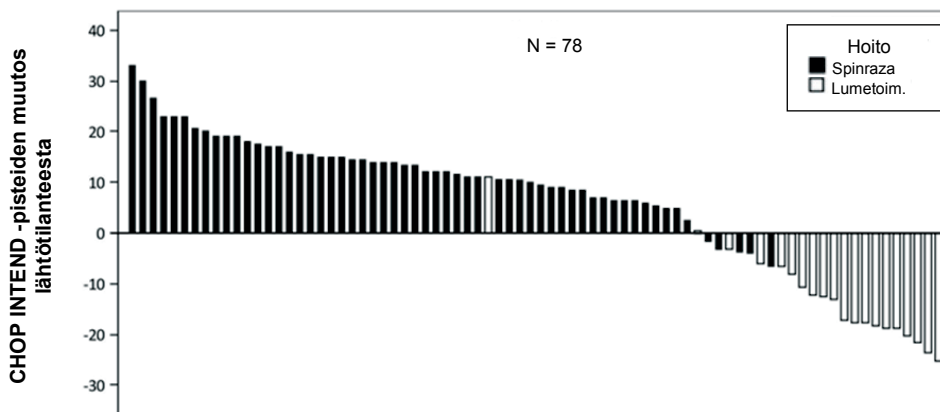
⁴Arvioitiin viimeisellä päivien 183, 302 ja 394 tutkimuskäynneistä.

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 analyysissä.

⁶Perustuu sairauden keston mukaan stratifioituihin 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.

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

Suunnitellun välianalyysin ajankohtana potilaiden tutkimukseen osallistumisajan mediaani oli 670 päivää. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden pisteet paranivat yhdessä tai useammassa motorisen kehitystason kategoriassa [HINE-testin 2. osan mukaan eli ≥ 2 pisteen

paraneminen (tai enimmäispisteet) potkimiskyvyssä tai tahdonalaisessa tarttumisessa $TAI \geq 1$ pisteen paraneminen jossakin seuraavista motorisista kehitystasoista: pään hallinta, kääntyminen, istuminen, ryömiminen, seisominen tai käveleminen]. Tässä vaiheessa 20 potilaasta 13 (65 %) oli saavuttanut ensisijaisen päätetapahtuman, joka oli ajan kuluessa tapahtunut pitkäkestoinen paraneminen keskimääräisen motorisen kehitystason saavuttamisessa. Keskimääräiset CHOP INTEND -pisteet paranivat pitkäkestoisesti lähtötilanteesta päivään 694 (keskimääräinen muutos oli 16,90). Viimeisellä tutkimuskäynnillä ennen tiedonkeruun katkaisupistettä 20 potilaasta 11 (55 %) saavutti CHOP INTEND -pisteitä koskevan päätetapahtuman eli kokonaispisteiden paranemisen ≥ 4 pistettä.

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. Sairausten 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 3, 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 analyysissä, 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 3.

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

Taulukko 3: Ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat loppuanalyyseissä - tutkimus CS4¹

	Spinraza-hoitoa saaneet potilaat	Lumetoimenpiteitä saaneet potilaat
HFMSSE-pisteet		
HFMSSE-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)

	Spinraza-hoitoa saaneet potilaat	Lumetoimenpiteitä saaneet potilaat
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

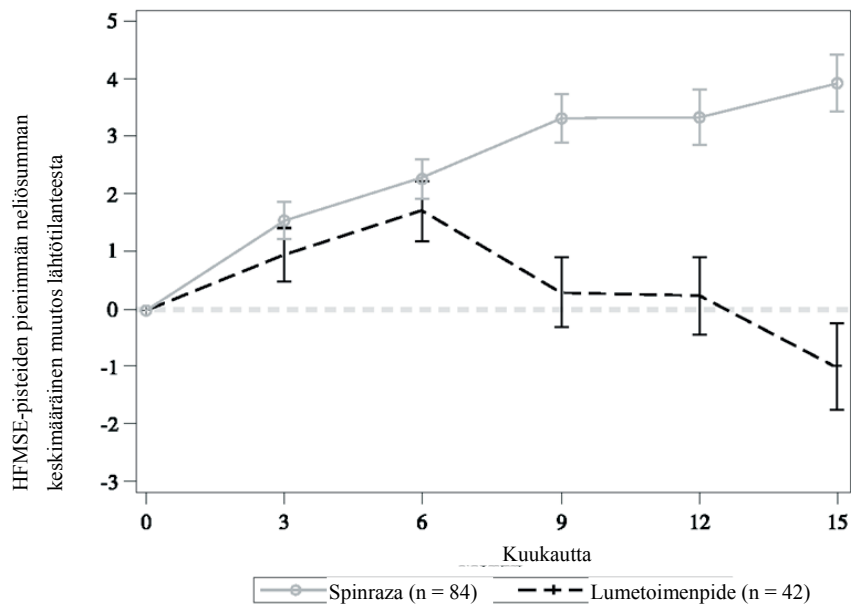
³ Pienimmän neliösumman keskiarvo

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 +/- keskivirhe

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 kävelyyseen kykenemätöntä potilasta (tyyppi III) saavutti itsenäisen kävelykyvyn, ja yksi aiemmin kävelykyvytön potilas (tyyppi II) saavutti itsenäisen kävelykyvyn.

Oireettomat imeväisikäiset

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

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

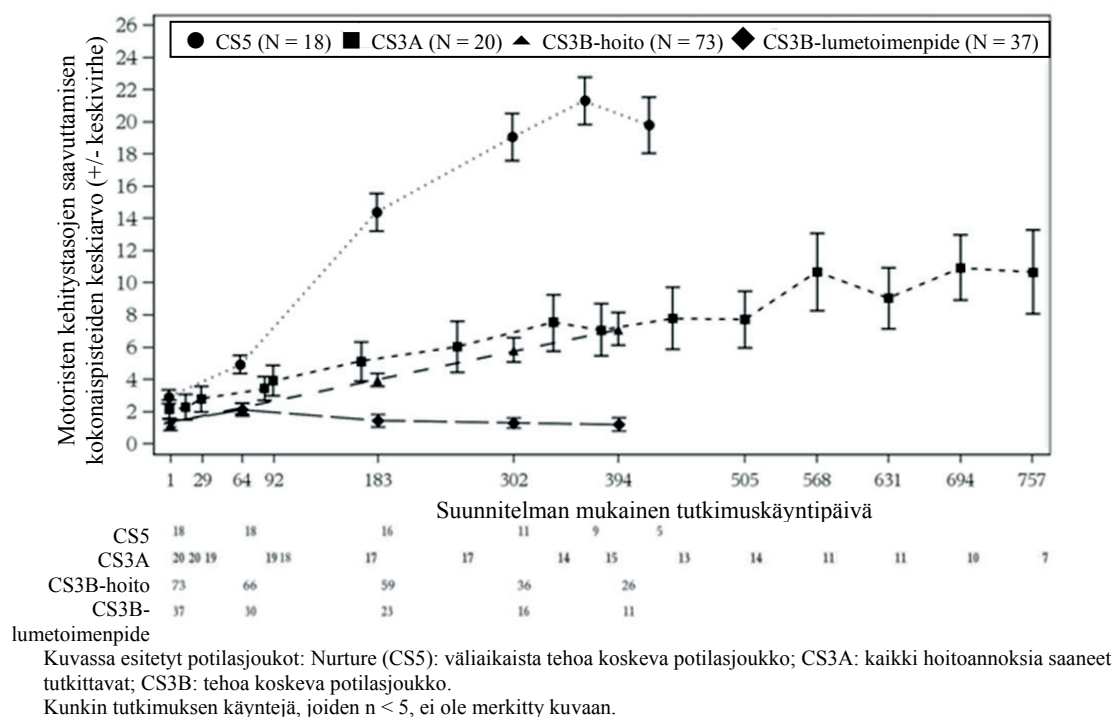
Potilaat saavuttivat kehitystasoja, joiden saavuttaminen on epätavallista tyyppi I tai II SMA:ssa ja jotka ovat yhdenmukaisempia normaalin kehityksen kanssa. Tehoa koskevan potilasjoukon potilaista 16 (89 %) oli väliallyysin ajankohtana saavuttanut paranemista HINE-testin mukaisissa motorisissa kehitystasoissa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

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

Potilaiden osuus, joille kehittyi kliinisesti ilmeinen SMA, arvioitiin väliallyyissä niistä potilaista, jotka olivat käyneet päivän 365 tutkimuskäynnillä ($n = 9$). Tutkimussuunnitelmassa määritellyt kliinisesti ilmeisen SMA:n kriteerit olivat viidennen WHO:n persentiilin alittava iän mukaan korjattu paino, painokehityskäyrän kahden tai useamman persentiilin lasku, perkutaanisen mahaletkun asettaminen ja/tai kyvyttömyys saavuttaa iän mukaan odotettuja WHO:n määrittelemiä motorisia kehitystasoja (istuminen ilman tukea, seisominen tuettuna ja käsien ja polvien avulla ryömiminen). Viisi (56 %) potilasta sai lisää painoa ja saavutti WHO:n määrittelemiä motorisia kehitystasoja normaalin kehityksen mukaisesti. Neljä potilasta (44 %), jotka täyttivät tutkimussuunnitelmassa määritellyt kriteerit (jokaisella potilaalla kaksi SMN2-geenin kopiota), sai kuitenkin lisää painoa ja saavutti WHO:n määrittelemiä motorisia kehitystasoja, mukaan lukien istumisen ilman tukea, mikä ei ole yhdenmukaista tyyppi 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 ja CS5



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 annetun 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 annetun 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-selkäydinnesteessä arvioidaan olevan 135–177 vuorokautta. Ensisijaisen eliminaatioreitin oletetaan olevan nusinerseenin ja sen metaboliittien erittyminen virtsaan.

Yhteisvaikutukset

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

Ominaisuudet erityisryhmillä

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Rotu

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Nusinerseenin karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty pitkäkestoisia eläinkokeita.

Mutageenisuus

Nusinerseenin geenitoksisuudesta ei ole näyttöä.

Lisääntymistoksisuus

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

Toksisuus

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullo 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-injektio pullo voidaan ennen antoa poistaa jääkaapista ja tarvittaessa palauttaa sinne. Jos injektio pullo 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 injektio pullossa, jossa on bromobutylikumitulppa, alumiinisineti ja muovikorkki.

Pakkauskoko: yhden injektio pullon pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamiseen ennen antoa

1. Spinraza-injektio pullo pitää tarkistaa ennen antoa, ettei liuoksessa ole hiukkasia. Jos hiukkasia havaitaan ja/tai injektio pullossa oleva neste ei ole kirkasta ja väritöntä, injektio pulloa ei saa käyttää.
2. Intratekaalisesti annettavan Spinrazan valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.
3. Ennen antoa injektio pullo otetaan jääkaapista, ja sen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi (25 °C) ulkoisia lämmönlähteitä käyttämättä.
4. Jos liuosta ei käytetä eikä injektio pulloa avata, se pitää palauttaa jääkaappiin (ks. kohta 6.4).
5. Poista muovikorkki juuri ennen antoa, työnnä ruiskun neula injektio pulloon 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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus (PAES): Nusinereenin pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi potilailla, joilla on oireinen spinaalinen lihasatrofia, myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa faasin 3 avoin jatkotutkimus (SHINE, CS11) ja toimittaa sen tulokset.	Tutkimustulosten toimitus: vuoden 2024 toinen vuosineljännes.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus (PAES): Nusineseenin 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 2023.
---	---

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

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Spinraza on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

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

Spinrazaa ei saa antaa:

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

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

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 Spinrazaa.

Muut lääkevalmisteet ja Spinraza

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Spinraza sisältää pienen määrän natriumia

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

3. Miten Spinrazaa annetaan

Tavanomainen Spinraza-annos on 12 mg.

Spinrazaa annetaan:

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

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

Kuinka kauan Spinrazaa käytetään

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

Jos sinulta tai lapseltasi jää injektio saamatta

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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, joita ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa:

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)

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. Spinrazan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Spinraza sisältää

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

1. Spinraza-injektiopullo pitää tarkistaa ennen antoa, ettei liuoksessa ole hiukkasia. Jos hiukkasia havaitaan ja/tai 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 lämmitä 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.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Otaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt nusinerseeniä koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

On raportoitu kolme aseptisen meningiitin tapausta (3-, 11- ja 13-vuotiailla lapsilla), joissa meningiittiin sopivat kliiniset merkit ja oireet ilmenivät pian nusinerseenihoidon jälkeen. Tavanmukaisten bakteeriviljelyjen ja virus-PCR-tutkimusten (raportoitu 2 tapauksessa) tulokset olivat negatiiviset. Annettu hoito oli oireenmukaista sekä antibiootti- tai steroidihoitoa. Tapahtumat hävisivät ilman raportoituja jälkiseurauksia, ja nusinerseenihoitoa jatkettiin kaikilla 3 lapsella. Nusinerseenialtistuksen kokonaisaika myyntiluvan myöntämisen jälkeen on yhteensä 439 henkilövuotta, ja 3 raportoidun meningiittitapauksen esiintyminen on enemmän kuin odotettua, kun verrataan tilannetta lapsiin yleensä (6–70 tapausta 100 000 nuorta lasta kohden ja 3–5 tapausta 100 000 vanhempaa lasta kohden). Vaikka lääkkeen aiheuttaman aseptisen meningiitin (drug-induced aseptic meningitis, DIAM) mekanismi ei ole tunnettu, on esitetty hypoteesit, että DIAM voi liittyä yliherkkyysoireeseen (vaikkakaan näillä 3 lapsella ei ollut aiemmin raportoituja allergioita tai yliherkkyysoireita) tai että DIAM voi liittyä aivokalvojen suoraan ärsytykseen lääkkeen intratekaalisen antamisen yhteydessä. Kun otetaan huomioon ajallinen yhteys, muiden meningiittia selittävien syiden puuttuminen sekä epidemiologinen näyttö, kausaliteetti on perustellusti mahdollista. Sen vuoksi myyntiluvan haltijan ehdottamasta valmistetietojen päivityksestä ollaan yhtä mieltä.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Nusinerseeniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että nusinerseeniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.