

**VIÐAUKI**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Spinraza 12 mg stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur nusinersennatríum sem jafngildir 12 mg nusinersen. Hver ml inniheldur 2,4 mg af nusinersen

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær og litlaus lausn með pH-gildi u.þ.b. 7,2.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Spinraza er ætlað til meðferðar á 5q mænuhrörnunarsjúkdómi (*spinal muscular atrophy*, (SMA)).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Spinraza skal eingöngu hafin af lækni með reynslu í meðhöndlun á SMA.

Ákvörðun um að hefja meðferð skal byggjast á einstaklingsbundnu sérfræðimati á því hvort væntanlegur ávinningur af meðferðinni fyrir hvern einstakling vegi á móti hugsanlegri áhættu af meðferð með nusinersen. Ekki er víst að sjúklingar með alvarlega vöðvaslekju og öndunarbílun við fæðingu finni fyrir klínískt marktækum ávinningi vegna alvarlegs skorts á SMN-próteini en hjá þeim hefur Spinraza ekki verið rannsakað.

#### Skammtar

Spinraza er til notkunar í mænuvökva með mænustungu.

Ráðlagður skammtur er 12 mg (5 ml) í hverri gjöf.

Hefja skal meðferð með Spinraza eins fljótt og auðið er eftir greiningu, með 4 hleðsluskömmtum á dögum 0, 14, 28 og 63. Eftir það skal gefa viðhaldsskammt einu sinni á 4 mánaða fresti.

#### *Lengd meðferðar*

Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaverkun lyfsins. Reglulega skal endurskoða þörf hvers einstaklings fyrir áframhaldandi meðferð og meta samkvæmt klínískum einkennum sjúklingsins og svörum við meðferðinni.

#### *Skammtar sem gleymast eða teFAST*

Ef hleðsluskammtur teFAST eða gleymist skal gefa Spinraza eins fljótt og auðið er þannig að a.m.k. 14 dagar líði á milli skammta og halda skömmtun síðan áfram með ávísadri tíðni. Ef

viðhaldsskammtur tefst eða gleymist skal gefa Spinraza eins fljótt og auðið er og halda skömmtun síðan áfram á 4 mánaða fresti.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Spinraza hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hafa skal náði eftirlit með þeim.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Spinraza hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Spinraza umbrotar ekki fyrir tilstilli sýtókróm P450 ensímkerfisins í lifrinni, því er ólíklegt að þörf sé á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.5 og 5.2).

### Lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmenn með reynslu í framkvæmd mænustungu skulu veita meðferðina.

Spinraza er gefið sem stakur skammtur (bolus) með inndælingu í mænuvökva á 1 til 3 mínútum með mænuðeyfingarnál. Ekki má gefa inndælinguna á húðsvæðum þar sem merki eru um sýkingu eða bólgu. Ráðlagt er að fjarlægja það magn af heila- og mænuvökva sem jafngildir því magni Spinraza sem gefa skal áður en Spinraza er gefið.

Nauðsynlegt kann að vera að gefa róandi lyf fyrir gjöf Spinraza í samræmi við klínískt ástand sjúklingsins.

Íhuga má ómskoðun (eða aðrar myndgreiningaraðferðir) til leiðbeiningar við gjöf Spinraza í mænuvökva, sérstaklega hjá yngri sjúklingum og hjá sjúklingum með hryggskekkju. Smitgát skal viðhöfð við undirbúning og gjöf Spinraza, sjá leiðbeiningar um notkun í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Mænustunga

Hætta er á að aukaverkanir komi fram sem tengjast mænustungunni (t.d. höfuðverkur, bakverkur, uppköst, sjá kafla 4.8). Hugsanleg vandamál við þessa íkomuleið geta komið fram hjá mjög ungum sjúklingum og sjúklingum með hryggskekkju. Íhuga má notkun ómskoðunar eða annarra myndgreiningaraðferða til aðstoðar við gjöf Spinraza í mænuvökva samkvæmt ákvörðun læknisins.

#### Blóðflagnafæð og óeðlileg blóðstorknun

Blóðflagnafæð og blóðstorknun, þ.m.t. bráð alvarleg blóðflagnafæð, hafa komið fram eftir gjöf annarra tjáningarhindra undir húð eða í bláæð. Mælt er með rannsóknarstofumælingu á blóðflögum og blóðstorku fyrir gjöf Spinraza ef klínísk ábending er til staðar.

#### Eiturverkanir á nýru

Eiturverkanir á nýru hafa komið fram eftir gjöf á öðrum tjáningarhindrum undir húð og í bláæð. Við klíníska ábendingu er mælt með próteinmælingu á þvagi (helst með því að nota sýni af morgunþvagi). Ef um er að ræða viðvarandi hækkun á próteini í þvagi skal íhuga frekara mat.

## Vatnshöfuð

Tilkynnt hefur verið um tengivatnshöfuð (communicating hydrocephalus) sem ekki tengist heilahimnubólgu eða blæðingu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nusinerseni eftir markaðssetningu. Sumir sjúklingar fengu ígrædda heilahols- og skínusamveitu (ventriculo-peritoneal shunt). Hjá sjúklingum með minnkaða meðvitund skal íhuga mat með tilliti til vatnshöfuðs. Áhætta og ávinningur af meðferð með nusinerseni hjá sjúklingum með heilahols- og skínusamveitu eru enn ekki þekkt og íhuga þarf vandlega framhald meðferðar.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. *In vitro* rannsóknir benda til þess að nusinersen sé ekki hvati né hemill á CYP450-miðluð umbrot. *In vitro* rannsóknir benda til þess að líkur á milliverkunum við nusinersen vegna samkeppni um plasmapróteinbindingu eða samkeppni við eða hömlun á flutningspróteinum séu litlar.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun nusinersen á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Spinraza á meðgöngu.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort nusinersen/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Spinraza.

#### Frjósemi

Í rannsóknum á eiturveikunum hjá dýrum komu engin áhrif fram á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif á frjósemi hjá mönnum.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Spinraza hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Mat á öryggi Spinraza var byggt á tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum hjá ungbörnum (CS3B) og börnum (CS4) með SMA, ásamt opnum rannsóknum hjá ungbörnum án einkenna sem voru erfðafræðilega greind með SMA og börnum með SMA. Af sjúklingunum 260 sem fengu Spinraza í að hámarki 4 ár, fengu 154 sjúklingar meðferð í a.m.k. 1 ár.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Mat á aukaverkunum er byggt á eftirfarandi tíðniupplýsingum:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Tafla 1: Aukaverkanir sem tengjast mænustungu og tilkynnt var um í CS4 (síðbúið upphaf SMA) með tíðni sem er a.m.k. 5% hærri hjá sjúklingum sem fengu Spinraza heldur en hjá þeim sem fengu sýndarmeðferð

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA kjörheiti	Spinraza tíðniflokkur, n=84
Taugakerfi	Höfuðverkur*	Mjög algengar
Meltingarfæri	Uppköst*	Mjög algenga
Stoðkerfi og stoðvefur	Bakverkur*	Mjög algengar

\*Aukaverkanir sem talið er að tengist mænustungu. Þessi tilvik geta talist einkenni heilkennis eftir mænustungu (post lumbar puncture syndrome).

### Reynsla eftir markaðssetningu

Aukaverkanir hafa komið fram við notkun Spinraza eftir að notkun þess var samþykkt. Hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með Spinraza með mænustungu hefur alvarleg sýking eins og heilahimnubólga komið fyrir. Einnig hefur verið tilkynnt um tengivatnshöfuð og heilahimnubólgu án sýkingar. Tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt, þar sem tilkynnt var um þær eftir markaðssetningu.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Komið hafa fram aukaverkanir í tengslum við gjöf Spinraza með mænustungu. Tilkynnt var um meirihluta þeirra innan 72 klst. frá meðferðinni. Tíðni og alvarleiki þessara aukaverkana voru í samræmi við aukaverkanir sem gert var ráð fyrir að kæmu fram eftir mænustungu. Engir alvarlegir fylgikvillar mænustungu, eins og alvarlegar sýkingar, hafa komið fram í klínískum rannsóknum með Spinraza.

Ekki var hægt að meta sumar aukaverkanir sem oft koma fram í tengslum við mænustungu (t.d. höfuðverk og bakverk) hjá ungbörnum sem fengu Spinraza vegna takmarkaðra samskipta sem eiga við um þann aldurshóp.

### Ónæmissvörun

Ónæmissvörun gegn nusinersen var metin hjá 229 sjúklingum með því að meta plasmásýni við grunnildi og eftir grunnildi með tilliti til mótefnamyndunar gegn lyfinu. Almenn var tíðni mótefnamyndunar gegn lyfinu lág, mótefnamyndun gegn lyfinu kom fram hjá 13 (6%) sjúklingum vegna meðferðarinnar (treatment-emergent) og reyndist skammvinn hjá 2, var talin viðvarandi hjá 5 og óstaðfest hjá 6. Ekki komu fram nein augljós áhrif af þróun mótefnamyndunar gegn lyfinu á klíníska svörun, aukaverkanir eða lyfjahvarfafræðileg einkenni nusinersens.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Ekki var tilkynnt um tilvik ofskömmunar í tengslum við aukaverkanir í klínískum rannsóknum.

Í tilviki ofskömmunar skal veita stuðningsmeðferð í samráði við heilbrigðisstarfsmann og hafa náðið eftirlit með klínísku ástandi sjúklingsins.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við sjúkdómum í stoðkerfi, ATC-flokkur: M09AX07

#### Verkunarháttur

Nusinersen er tjáningarhindri (antisense oligonucleotide) sem eykur hlutfall innfellingar á táknröð 7 í mRNA fyrir survival motor neuron 2 próteinið (SMN2) með því að bindast ISS-N1 setinu (intronic splice silencing site) í innröð 7 í pre-mRNA fyrir SMN2. Þegar tjáningarhindrinn binst ryður hann burt splæsiþáttum sem venjulega bæla splæsinguna. Þetta leiðir til þess að táknröð 7 varðveitist í mRNA fyrir SMN2, þannig að þegar mRNA fyrir SMN2 er myndað er hægt að þýða það yfir í starfhæft SMN-prótein í fullri lengd.

SMA er framsækinn tauga- og vöðvasjúkdómur sem orsakast af stökkbreytingum í litningi 5q í SMN1-geninu. Annað SMN2-gen sem staðsett er nálægt SMN1, stendur fyrir litlum hluta af framleiðslu SMN-próteins. SMA er klínískt sjúkdómsröf þar sem alvarleiki sjúkdóms tengist færri SMN2 genaeyntökum og yngri aldri við upphaf einkenna.

#### Verkun og öryggi

##### Sjúklingar með einkenni

###### *Upphaf á barnsaldri*

Rannsókn CS3B (ENDEAR) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með sýndarmeðferð (sham-procedure) sem gerð var hjá 121 ungbarni með einkenni,  $\leq 7$  mánaða aldri, sem greint hafði verið með SMA (upphaf einkenna fyrir 6 mánaða aldur). CS3B var hönnuð til að meta áhrif Spinraza á hreyfivirkni og lifun. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá Spinraza (samkvæmt samþykktri skammtaáætlun) eða sýndarmeðferð og meðferðarlengd var frá 6 til 442 daga.

Miðgildi aldurs við upphaf klínískra einkenna SMA var 6,5 vikur og 8 vikur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Spinraza samanborið við sjúklinga sem fengu sýndarmeðferð, í þeirri röð, þar sem 99% sjúklinga voru með 2 eintök af SMN2-geninu og voru því taldir líklegastir til að þróa SMA af tegund I. Miðgildi aldurs þegar sjúklingar fengu fyrsta skammtinn var 164,5 dagar hjá sjúklingum sem fengu meðferð og 205 dagar hjá sjúklingum sem fengu sýndarmeðferð. Sjúkdómseinkenni við grunnildi voru að mestu leyti sambærileg hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Spinraza og sjúklingum sem fengu sýndarmeðferð, nema að því leyti að sjúklingar sem fengu Spinraza höfðu hærra hlutfall af öfugu öndunarmynstri (paradoxical breathing) (89% samanborið við 66%), lungnabólgu eða einkennum frá öndunarfærum (35% samanborið við 22%), erfiðleikum við kyngingu eða fæðuinntöku (51% samanborið við 29%) og þörf á öndunarstuðningi (26% samanborið við 15%).

Við lokagreiningu hafði tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga náð skilgreindu viðmiði fyrir áfanga í hreyfivörum í Spinraza hópnum (51%) samanborið við sýndarmeðferðarhópinn (0%) ( $p < 0,0001$ ). Tími fram að dauðsfalli eða varanlegri öndunaraðstoð ( $\geq 16$  klst. öndunaraðstoð / sólarhring samfleytt í  $> 21$  dag án bráðra afturkræfra tilvika eða barkaraufunar) var metinn sem aðalendapunktur. Tölfræðilega marktæk áhrif á lifun án meintilvika (event-free survival), heildarlifun, hlutfall sjúklinga sem náðu skilgreindum áfanga í hreyfivörum og hlutfall sjúklinga með a.m.k. 4 stiga framför frá grunnildi á stigafjölda í prófinu Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND) komu fram hjá sjúklingum í Spinraza-hópnum samanborið við sjúklinga í sýndarmeðferðarhópnum (tafla 2).

Í virknihópnum þurftu 18 sjúklingar (25%) í Spinraza-hópnum og 12 sjúklingar (32%) í sýndarmeðferðarhópnum að fá varanlega öndunaraðstoð. Af þessum sjúklingum náðu 6 (33%) sjúklingar í Spinraza-hópnum og 0 (0%) í sýndarmeðferðarhópnum viðmiðinu fyrir áfanga í hreyfivörum samkvæmt rannsóknaráætlun.

**Tafla 2: Aðal- og aukaendapunktur við lokagreiningu – rannsókn CS3B**

<b>Virknibreyta</b>	<b>Sjúklingar sem fengu meðferð með Spinraza</b>	<b>Sjúklingar sem fengu sýndarmeðferð (sham-control)</b>
<b>Lifun</b>		
<b>Lifun án meintilvika (event-free survival)<sup>2</sup></b> Fjöldi sjúklinga sem lést eða fékk öndunaraðstoð til frambúðar	31 (39%)	28 (68%)
Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi <sup>6</sup>	0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	
<b>Heildarlifun<sup>2</sup></b> Fjöldi sjúklinga sem lést	13 (16%)	16 (39%)
Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi <sup>6</sup>	0,37 (0,18 – 0,77) p=0,0041	
<b>Hreyfivirkni</b>		
<b>Áfangar í hreyfifærni<sup>3</sup></b> Hlutfall sem náði fyrirfram skilgreindu viðmiði fyrir áfanga í hreyfisvörun (HINE kafli 2) <sup>4,5</sup>	37 (51%) <sup>1</sup> p<0,0001	0 (0%)
Hlutfall á degi 183	41%	5%
Hlutfall á degi 302	45%	0%
Hlutfall á degi 394	54%	0%
Hlutfall með framför í heildarstigum fyrir áfanga í hreyfifærni	49 (67%)	5 (14%)
Hlutfall með versnun í heildarstigum fyrir áfanga í hreyfifærni	1 (1%)	8 (22%)
<b>CHOP INTEND<sup>3</sup></b> Hlutfall sem náði 4 stiga framför	52 (71%) p<0,0001	1 (3%)
Hlutfall sem náði 4 stiga versnun	2 (3%)	17 (46%)
Hlutfall með einhverja framför	53 (73%)	1 (3%)
Hlutfall með einhverja versnun	5 (7%)	18 (49%)

<sup>1</sup>CS3B var hætt í kjölfar jákvæðrar tölfræðilegrar greiningar á aðalendapunkti í milligreiningu (tölfræðilega marktækt herra hlutfall sjúklinga náði skilgreindu viðmiði fyrir áfanga í hreyfisvörun í Spinraza-hópnum (41%) samanborið við sýndarmeðferðarhópinn (0%), p < 0,0001).

<sup>2</sup>Við lokagreiningu var lifun án meintilvika og heildarlifun metin hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (Intent to Treat Population) (ITT Spinraza n = 80; sýndarmeðferð n = 41).

<sup>3</sup>Við lokagreiningu voru gerðar greiningar á CHOP INTEND og áföngum í hreyfifærni með því að nota virkniþópinn (Efficacy Set) (Spinraza n = 73; sýndarmeðferð n = 37).

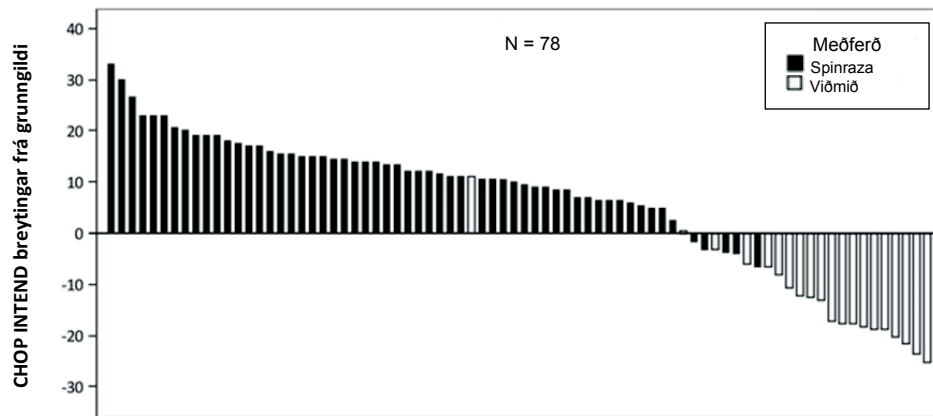
<sup>4</sup>Metið í seinni rannsóknarheimsóknum á degi 183, degi 302 og degi 394.

<sup>5</sup>Samkvæmt Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) kafli 2:  $\geq 2$  stiga aukning [eða hámarksstigafjöldi] í getu til að sparka, EÐA  $\geq 1$  stigs aukning fyrir áfanga í hreyfifærni við að stjórna höfði, velta sér, sitja, skriða, standa eða ganga OG framför í fleiri flokkum af áföngum í hreyfifærni en versnun), skilgreind sem svörun í þessari frumgreiningu.

<sup>6</sup>Byggt á log-rank prófi sem er lagskipt eftir sjúkdómslengd

Umfang framfara á CHOP INTEND er sýnt á mynd 1 (breyting frá stigafjölda við grunnildi fyrir hvern þáttakanda).

Mynd 1: Breytingar á CHOP INTEND frá grunnildi að síðustu rannsóknarheimsókn á degi 183, degi 302 og degi 394 - Endear rannsókn / CS3B (virknissett, ES)



Athugasemd 1: Stystu stikurnar við 0 línu gefa til kynna 0 gildi.

Athugasemd 2: Af sjúklingunum 110 í virknihópnum létust 29 (13 (18%) í Spinraza-hópnum og 16 (43%) í viðmiðunarhópnum) og 3 hættu þátttöku af annarri ástæðu en dauðfalli (2 (3%) í Spinraza-hópnum og 1 (3%) í viðmiðunarhópnum) og voru því ekki teknir með í þessa greiningu á virknisettinu.

Þessar niðurstöður eru studdar af opinni 2. stigs rannsókn hjá sjúklingum með einkenni sem greindir hafa verið með SMA (CS3A). Miðgildi aldurs við upphaf klínískra einkenna var 56 dagar og sjúklingar voru annaðhvort með 2 SMN2 genaeyntök (n=17) eða 3 SMN2 genaeyntök (n=2) (fjöldi SMN2 genaeyntaka var óþekktur hjá 1 sjúklingi). Sjúklingar í þessari rannsókn voru taldir líklegastir til að þróa SMA af tegund I. Miðgildi aldurs við fyrsta skammt var 162 dagar.

Við áformaða milligreiningu var miðgildi tíma sjúklinganna í rannsókninni 670 dagar.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu framför í einum eða fleiri flokkum hvað varðar áfanga í hreyfifærni (skv. HINE kafla 2:  $\geq 2$  stiga aukning [eða hámarksstig] í getu til að sparka eða grípa sjálfrátt í eitthvað EÐA  $\geq 1$  stiga aukning hvað varðar áfanga í hreyfifærni við að stjórna höfði, velta sér, sitja, skriða, standa eða ganga). Á þessum tíma höfðu 13 af 20 sjúklingum (65%) náð aðalendapunktinum með viðvarandi framför hvað varðar meðalgildi áfanga í hreyfifærni á tímabilinu. Viðvarandi framför hvað varðar meðalgildi CHOP INTEND stiga kom fram frá grunnildi og fram að degi 694 (meðalbreyting 16,90). Alls náðu 11 af 20 sjúklingum (55%) endapunkti fyrir aukningu á heildarfjölda CHOP INTEND stiga sem var  $\geq 4$  stig í síðustu rannsóknarheimsókninni fyrir lok gagnasöfnunar.

#### Síðbúið upphaf

Rannsókn CS4 (CHERISH) var 3. stigs, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með sýndarmeðferð (sham-procedure) sem gerð var á 126 sjúklingum með einkenni og síðbúið upphaf SMA (upphaf einkenna eftir 6 mánaða aldur). Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá Spinraza (gefið með 3 hleðsluskömmtum og viðhaldsskömmtum á 6 mánaða fresti) eða sýndarmeðferð, meðferðarlengd var 324 til 482 dagar. Miðgildi aldurs við skimun var 3 ár og miðgildi aldurs við upphaf klínískra einkenna SMA var 11 mánuðir. Flestir sjúklingarnir (88%) eru með 3 eintök af SMN2-geninu (8% er með 2 eintök, 2% er með 4 eintök og 2% er með óþekktan fjölda eintaka). Við grunnildi var meðalstigafjöldi sjúklinga á Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) kvarðanum 21,6; meðalgildi á endurskoðuðu einingarprófi á efri útlím (revised upper limb module, RULM) var 19,1; allir höfðu náð að sitja án aðstoðar og enginn sjúklingur hafði náð að ganga án aðstoðar. Sjúklingar í þessari rannsókn voru taldir líklegastir til að þróa SMA af tegund II eða III. Sjúkdómseinkenni við grunnildi voru almennt sambærileg að undanskildu ójafnvægi í hlutfalli sjúklinga sem höfðu ekki náð getu til að standa án stuðnings (13% sjúklinga í Spinraza-hópnum og 29% í sýndarmeðferðarhópnum) eða ganga með stuðningi (24% sjúklinga í Spinraza-hópnum og 33% í sýndarmeðferðarhópnum).

Í lokagreiningunni kom fram tölfræðilega marktæk framför frá grunnildi í stigafjölda á HFMSE-kvarðanum í 15. mánuði í Spinraza hópnum samanborið við sýndarmeðferðarhópinn (tafla 3, mynd 2). Greiningin var gerð hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) (Spinraza: n=84;



sýndarmeðferð: n=42) og niðurstöður úr HFMSE eftir grunnildi hjá sjúklingum án heimsóknar í 15. mánuði voru tilreiknaðar með því að nota tilreikningsaðferðina (multiple imputation method). Greining á undirhópi sjúklinga í ITT-þýðinu sem hafði greinanleg gildi í 15. mánuði sýndi stöðugar, tölfræðilega marktækar niðurstöður. Af þeim sem höfðu greinanleg gildi í 15. mánuði hafði hærra hlutfall þátttakenda sem fengu meðferð með Spinraza sýnt framför (73% samanborið við 41%, í sömu röð) og lægra hlutfall þátttakenda sem fengu Spinraza sýnt versnun (23% samanborið við 44%, í sömu röð) á heildarstigafjölda á HFMSE-kvarðanum samanborið við sýndarmeðferð. Gerðar voru formlegar tölfræðilegar prófanir á aukaendapunktum, þ.m.t. á virknimælingum og áfanga í hreyfifærni samkvæmt Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO) og þeim er lýst í töflu 3.

Meðferð sem hafin var fljótlega eftir að einkenni komu fram leiddi til þess að framfarir hvað varðar hreyfivirkni komu fyrir fram og voru meiri heldur en þegar meðferð var hafin síðar, hins vegar upplifðu báðir hópar ávinning samanborið við sýndarmeðferðarhópinn.

**Tafla 3: Aðal- og aukaendapunktur við lokagreiningu – rannsókn CS4<sup>1</sup>**

	<b>Sjúklingar sem fengu meðferð með Spinraza</b>	<b>Sjúklingar sem fengu sýndarmeðferð (sham-control)</b>
<b>HFMSE-stig</b> Breytingar frá grunnildi á heildar HFMSE-stigi í 15. mánuði <sup>1,2,3</sup>	3,9 (95% CI: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95% CI: -2,5; 0,5)
Hlutfall sjúklinga sem náði a.m.k. 3 stiga framför frá grunnildi að 15. mánuði <sup>2</sup>	56,8% (95% CI:45,6; 68,1) P=0,0006 <sup>5</sup>	26,3% (95% CI: 12,4; 40,2)
<b>RULM</b> Meðalbreyting frá grunnildi að 15. mánuði á heildar RULM-stigi <sup>2,3</sup>	4,2 (95% CI: 3,4; 5,0) p=0,0000001 <sup>6</sup>	0,5 (95% CI: -0,6; 1,6)
<b>WHO áfangar í hreyfifærni</b> Hlutfall sjúklinga sem náði nýjum áföngum í hreyfifærni í 15. mánuði <sup>4</sup>	19,7% (95% CI: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9% (95% CI: 0,7; 19,7)

<sup>1</sup>CS4 var hætt í kjölfar jákvæðrar tölfræðigreiningar á aðalendapunkti í milligreiningu (tölfræðilega marktækar framfarir frá grunnildi á HFMSE-stigi kom fram hjá sjúklingum sem fengu Spinraza samanborið við sjúklingana sem fengu sýndarmeðferð (Spinraza samanborið við sýndarmeðferð: 4,0 samanborið við -1,9; p=0,0000002))

<sup>2</sup>Metið hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (Intent to Treat Population, ITT) (Spinraza n=84; sýndarmeðferð n=42); niðurstöður hjá sjúklingum án heimsóknar í 15. mánuði voru tilreiknaðar með því að nota tilreikningsaðferðina (multiple imputation method)

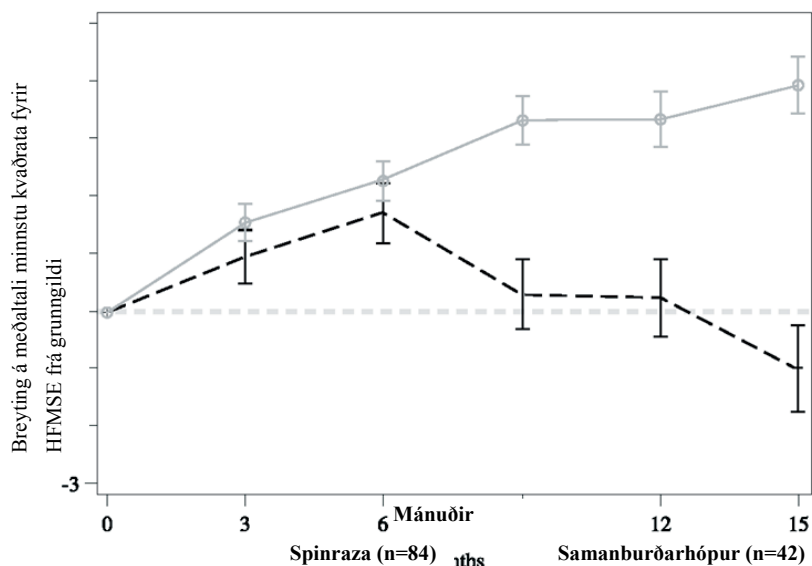
<sup>3</sup>Meðaltal minnstu kvaðrata.

<sup>4</sup>Metið með því að nota virknissetið í 15. mánuði (Spinraza n=66; sýndarmeðferð n=34); greiningar eru byggðar á tilreiknuðum gögnum þegar gögn eru ekki til staðar

<sup>5</sup>Byggt á tviundargreiningu (logistic regression) með meðferðaráhrifum og aðlögun fyrir aldur hvers þátttakanda við skimun og stigafjölda á HFMSE-kvarðanum við grunnildi

<sup>6</sup>Nafngildi p (nominal p-value)

**Mynd 2: Meðalbreyting frá grunnildi á stigafjölda á HFMSE-kvarðanum á tímabilinu við lokagreiningu (ITT) – Rannsókn CS4 <sup>1,2</sup>**



<sup>1</sup>Niðurstöður hjá sjúklingum án heimsóknar í 15. mánuði voru tilreiknaðar með því að nota tilreikningsaðferðina

<sup>2</sup>Villusúlur tákna +/-staðalskekkju

Þessar niðurstöður eru studdar af 2 opnum rannsóknum (rannsókn CS2 og rannsókn CS12). Greiningin tók til 28 sjúklinga sem fengu fyrsta skammtinn í rannsókn CS2 og voru síðan fluttir yfir í framhaldsfasann, rannsókn CS12. Rannsóknin tók til sjúklinga sem voru á bilinu 2 til 15 ára þegar þeir fengu fyrsta skammtinn. Af 28 sjúklingum voru 3 að minnsta kosti 18 ára í síðustu rannsóknarheimsókninni. Einn af 28 sjúklingum var með 2 SMN2 genaéintök, 21 var með 3 eintök og 6 voru með 4 eintök.

Sjúklingar voru metnir á 3 ára meðferðartímabili. Viðvarandi framför kom fram hjá sjúklingum með SMA af tegund II sem sýndu meðalframför frá grunnildi sem var 5,1 HFMSE-stig (SD 4,05; n=11) á degi 253 og 9,1 (SD 6,61; n=9) á degi 1050. Meðalheildarstig voru 26,4 (SD 11,91) á degi 253 og 31,3 (SD 13,02) á degi 1050, hámarkssvörun (plateau) kom ekki fram. Sjúklingar með SMA af tegund III sýndu meðalframför frá grunnildi sem var 1,3 HFMSE-stig (SD 1,87; n=16) á degi 253 og 1,2 (SD 4,64; n=11) á degi 1050. Meðalheildarstig voru 49,8 (SD 12,46) á degi 253 og 52,6 (SD 12,78) á degi 1050.

Hjá sjúklingum með SMA af tegund II var meðalframför á einingarprófi á efri útlím (Upper Limb Module test) 1,9 (SD 2,68; n=11) á degi 253 og 3,5 (SD 3,32; n=9) á degi 1050. Meðalheildarstig voru 13,8 (SD 3,09) á degi 253 og 15,7 (SD 1,92) á degi 1050.

Sex mínútna gönguprófið (6MWT) var eingöngu framkvæmt hjá göngufærum sjúklingum. Hjá þessum sjúklingum kom í ljós meðalframför sem var 28,6 metrar (SD 47,22; n=12) á degi 253 og 86,5 metrar (SD 40,58; n=8) á degi 1050. Meðalfjarlægð í 6MWT var 278,5 metrar (SD 206,46) á degi 253 og 333,6 metrar (SD 176,47) á degi 1050. Tveir sjúklingar sem áður voru ekki göngufærir án aðstoðar (tegund III) náðu að ganga án aðstoðar og einn sjúklingur sem ekki var göngufær (tegund II) náði að ganga án aðstoðar.

Ungbörn sem ekki eru komin með einkenni

Rannsókn CS5 (NURTURE) er opin rannsókn hjá ungbörnum sem ekki eru komin með einkenni en voru erfðafræðilega greind með SMA og voru skráð í rannsóknina þegar þau voru 6 vikna eða yngri. Sjúklingar í þessari rannsókn voru taldir líklegastir til að þróa SMA af tegund I eða II. Miðgildi aldurs við fyrsta skammt var 19 dagar.

Við milligreininguna höfðu 18 af 20 sjúklingum farið í heimsóknina á degi 64 og þar með myndað virkniþóp (2 SMN2 genaeyntök, n=13; 3 SMN2 genaeyntök, n=5). Miðgildi tímans í rannsókninni var 317,5 dagar. Aðalendapunkturinn sem metinn var í milligreiningunni var tíminn fram að dauðsfalli eða öndunarihlutun (skilgreind sem ífarandi eða ekki ífarandi öndunaraðstoð í  $\geq 6$  klst./sólurhring stöðugt í  $\geq 7$  daga samfelld EDA barkaraufun). Í áætluðu milligreiningunni hafði enginn sjúklingur náð fyrsta endapunktinum sem var dauðsfall eða öndunarihlutun.

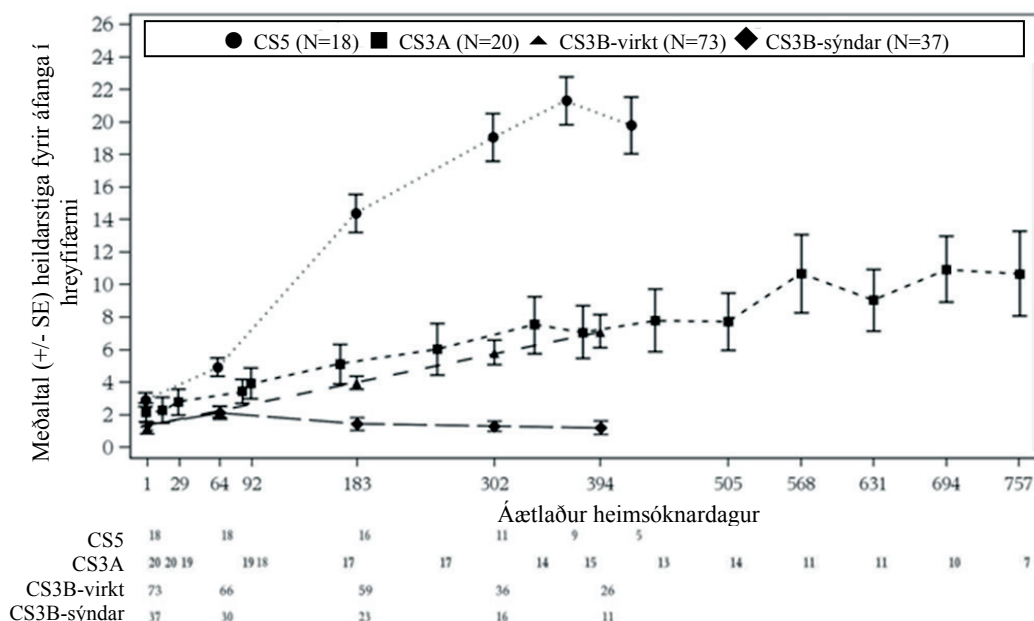
Sjúklingar með SMA af tegund I eða II náðu áföngum óvænt og í samræmi við eðlilegan þroska. Framför hvað varðar HINE-áfanga í hreyfifærni náðist hjá 16 sjúklingum (89%) í virkniþópnum í milligreiningunni, samanborið við grunnildi. Tólf sjúklingar sátu án aðstoðar, 9 stóðu með eða án stuðnings og 6 gengu með eða án stuðnings.

Sextán sjúklingar (89%) sýndu  $\geq 4$  stiga framfarir samkvæmt heildarstigi á CHOP INTEND, af þeim náðu 7 hámarksheildarstiginu 64 á CHOP INTEND. Einn þátttakandi (6%) fékk  $\geq 4$  stiga lækkun heildarstiga á CHOP INTEND.

Hlutfall sjúklinga sem þróuðu SMA með klínískum einkennum var metið hjá sjúklingum sem náðu heimsókninni á degi 365 í milligreiningunni (n=9). Viðmiðin sem skilgreind eru í rannsóknaráætluninni fyrir SMA með klínískum einkennum voru m.a. aldursleiðrétt þyngd undir fimmta WHO-hundraðsmarkinu, lækkun um 2 eða fleiri hundraðsmörk á þyngdarkúrfu, ísetning magaslöngu um húð og/eða vanhæfni til að ná viðeigandi WHO-áföngum fyrir hvern aldur (sitja án aðstoðar, standa með aðstoð og skriða á höndum og hnjám). Þyngdaraukning kom fram hjá fimm (56%) sjúklingum og náðu þeir WHO-áföngum í samræmi við eðlilegan þroska. Þrátt fyrir að 4 sjúklingar (44%) (hver með 2 SMN2 genaeyntök) hafi náð viðmiðunum sem skilgreind voru í rannsóknaráætluninni kom þyngdaraukning fram hjá þessum sjúklingum og þeir náðu WHO-áföngum, þ.m.t. að sitja án aðstoðar, sem eru ekki í samræmi við SMA af tegund I.

Samanburður á áföngum í hreyfifærni sjúklinga með SMA með einkennum sem komu fyrst fram á barnsaldri og SMA án einkenna er sýnd á mynd 3.

Mynd 3: Breyting á HINE-áföngum í hreyfifærni á rannsóknardögum í rannsóknum CS3B (meðferð og sýndarmeðferð), CS3A og CS5



Þýði notað á mynd: Nurture (CS5) – milligreining á virkniþóp, CS3A – allir þátttakendur sem fengu skammt, CS3B – virkniþóp.

Í hverri rannsókn eru heimsóknir með n<5 ekki sýndar á grafinu.

## 5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf fyrir staka og endurtekna skammta af nusinersen sem gefið var með inndælingu í mænuvökva voru ákvörðuð hjá börnum sem greind voru með SMA.

### Frásög

Inndæling nusinersen í heila- og mænuvökva veldur því að nusinersen er aðgengilegt til dreifingar frá heila- og mænuvökva til markvefja í miðtaugakerfinu. Meðallágstyrkur uppsafnaðs nusinersen í heila- og mænuvökva er u.þ.b. 1,4- til 3-faldur eftir marga hleðslu- og viðhaldsskammta og náði jafnvægi innan u.þ.b. 24 mánaða. Eftir gjöf í mænuvökva var lágstyrkur nusinersen í plasma tiltölulega lágur miðað við lágstyrk í heila- og mænuvökva. Miðgildi  $T_{max}$  í plasma voru á bilinu 1,7 til 6,0 klst. Meðalgildi  $C_{max}$  og AUC í plasma jukust nokkurn veginn í hlutfalli við skammta yfir metið skammtabil. Engin uppsöfnun kom fram við mælingar á útsetningu í plasma ( $C_{max}$  og AUC) eftir endurtekna skammta.

### Dreifing

Krufningargögn frá sjúklingum (n=3) sýna að nusinersen sem gefið er í mænuvökva dreifist að miklu leyti innan miðtaugakerfisins og nær meðferðarþéttni í markvefjum mænu. Einnig var sýnt fram á tilvist nusinersen í taugafrumum og öðrum frumugerðum í mænu og heila, sem og í útlægum vefjum eins og beinagrindarvöðva, lifur og nýra.

### Umbrot

Nusinersen umbrotnar hægt og aðallega fyrir tilstilli exonúkleasa-miðlaðs (3' - og 5') vatnsrofs og er ekki hvarfefni, hemill né hvati fyrir CYP450-ensím.

### Brotthvarf

Meðaltal lokahelmingunartíma brotthvarfs í heila- og mænuvökva er áætlað 135 til 177 dagar. Gert er ráð fyrir að megin brotthvarfsleið sé með útskilnaði nusinersen og umbrotsefna þess í þvagi.

### Milliverkanir

In vitro rannsóknir benda til þess að nusinersen sé ekki hvati né hemill á CYP450-miðluð oxunarhlvörf og ætti því ekki að hafa áhrif á önnur lyf í þessum umbrotsferlum. Nusinersen er ekki hvarfefni eða hemill á BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eða BSEP flutningsprótein manna.

### Einkenni hjá sérstökum sjúklingahópum

#### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

Lyfjahlvörf nusinersen hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Ekki var hægt að meta áhrif skertrar lifrar- eða nýrnastarfsemi því að ekki var hægt að meta skýribreytur með fullnægjandi hætti í lyfjahlvarfalíkani þýðis vegna þess hversu fáir sjúklingar sýndu klínískt marktæka skerðingu á lifrar- eða nýrnastarfsemi. Lyfjahlvarfagreiningar á þýði leiddu ekki í ljós fylgni milli efnafræðilegra merkja í lifur og nýrum og breytileika milli einstaklinga.

#### *Kynþáttur*

Meirihluti sjúklinga í rannsókninni voru hvítir. Lyfjahlvarfagreining á þýði gaf til kynna að ólíklegt sé að kynþáttur hafi áhrif á lyfjahlvörf nusinersen.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Myndun krabbameins

Ekki hafa verið gerðar langtímarannsóknir á dýrum til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif nusinersen.

#### Framköllun stökkbreytingar

Engar vísbendingar komu fram um eiturvekanir nusinersen á erfðaeefni.

#### Eiturvekanir á æxlun

Rannsóknir á eiturvekunum á æxlun voru framkvæmdar með gjöf nusinersen undir húð hjá músum og kaninum. Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra, þroska fósturvísis-fósturs eða þroska fyrir/eftir fæðingu komu fram.

#### Eiturefnafræði

Í rannsóknum á eiturvekunum eftir gjöf á endurteknum skömmtum (14 vikur og 53 vikur) í mænuvökva hjá ungum cynomolgus öpum, reyndist nusinersen þolast vel. Undantekningin var brátt, skammvinnnt tap á viðbrögðum neðst í baki sem fram kom við hæsta skammt í hverri rannsókn (3 eða 4 mg í hverjum skammti sem jafngildir 30 eða 40 mg skammti sem gefinn er í mænuvökva hjá sjúklingum). Þessi áhrif komu fram innan nokkurra klukkustunda eftir gjöf og gengu almennt til baka innan 48 klukkustunda.

Í 53 vikna rannsókn á skömmun í mænuvökva hjá cynomolgus öpum komu engar eiturvekanir fram við skammta sem voru allt að 14-faldur ráðlagður klínískur viðhaldsskammtur á ári.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumtvíhýdrógenfosfátvíhýdrat  
Tvínatríumfosfat  
Natríumklóríð  
Kalíumklóríð  
Kalsíumklóríðtvíhýdrat  
Magnesíumklóríðhexahýdrat  
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)  
Saltsýra (til að stilla pH)  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef kæli er ekki til staðar má geyma Spinraza í upprunalegum umbúðum, varið ljósi og við eða undir 30°C í allt að 14 daga.

Fyrir gjöf má fjarlægja órofin hettuglós af Spinraza úr umbúðunum og setja þau aftur í kæli ef þörf krefur. Ef þau eru fjarlægð úr upprunalegum umbúðum, má samanlagður tími utan kælis ekki fara yfir 30 klst. við hitastig sem fer ekki yfir 25°C.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

5 ml í hettuglasi úr gleri af gerð I með brómóbútýlgúmmítappa, álinnsigli og plastloki. Pakkningastærð með einu hettuglasi í öskju.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Eingöngu einnota.

### Leiðbeiningar um undirbúning lyfsins fyrir gjöf

1. Skoða skal Spinraza hettuglasið með tilliti til agna fyrir gjöf. Ef agnir sjást og/eða vökvinn í hettuglasinu er ekki tær og litlaus, má ekki nota hettuglasið.
2. Smitgát skal viðhöfð við undirbúning Spinraza lausnar fyrir gjöf í mænuvökva.
3. Áður en lyfið er gefið skal taka hettuglasið úr kæli og láta það hitna við stofuhita (25°C) án þess að nota hitagjafa.
4. Ef hettuglasið er ekki opnað og lausnin er ekki notuð, skal setja það aftur í kæli (sjá kafla 6.4).
5. Rétt fyrir gjöf skal fjarlægja plastlokið og stinga nálinni í hettuglasið í gegnum miðjuna á innsigliinu til að fjarlægja viðeigandi magn. Ekki má þynna Spinraza. Notkun á ytri síum er ekki nauðsynleg.
6. Ef lausnin er ekki notuð innan 6 klukkustunda eftir að hún var dregin upp í sprautuna, verður að farga henni.
7. Farga þarf öllum leifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1188/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. maí 2017.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

### • Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að meta langtímaverkun og öryggi nusinersen hjá sjúklingum með SMA með einkenni, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr 3. stigs opnu framhaldsrannsókninni (SHINE, CS11)	Rannsóknar- niðurstöður lagðar fram: Annar ársfjórðungur 2024.



Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að meta langtímaverkun og öryggi núsinsersn hjá sjúklingum með SMA án einkenna, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr 2. stigs opnu rannsókninni (NURTURE (SM201))	Rannsóknar- niðurstöður lagðar fram: Apríl 2023
--	--

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Spinraza 12 mg stungulyf, lausn  
nusinersen

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur nusinersennatríum sem jafngildir 12 mg nusinersen (2,4 mg/ml)

**3. HJÁLPAREFNI**

Natríumtvíhýdrógenfosfattivíhydrat, tvínatríumfosfat, natríumklóríð, kalíumklóríð,  
kalsíumklóríðtvíhydrat, magnesíumklóríðhexahýdrat, natríumhýdroxíð, saltsýra, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í mænuvökva.  
Eingöngu einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1188/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Spinraza 12 mg stungulyf, lausn  
nusinersen  
Til notkunar í mænuvökva

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

5 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Spinraza 12 mg stungulyf, lausn

nusinersen

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið fáið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir hjá þér eða barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Spinraza og við hverju það er notað
2. Áður en þér eða barninu er gefið Spinraza
3. Hvernig Spinraza er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Spinraza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Spinraza og við hverju það er notað

Spinraza inniheldur virka efnið *nusinersen* sem tilheyrir hópi lyfja sem nefnast tjáningarhindrar. Spinraza er notað til að meðhöndla arfgengan sjúkdóm sem kallast mænuhrörnunarjúkdómur (*spinal muscular atrophy*) eða SMA.

**SMA** orsakast af skorti á próteini sem kallast *survival motor neuron* (SMN) í líkamanum. Sjúkdómurinn veldur tapi á taugafrumum í hrygg, sem leiðir til veikleika í vöðvum í öxlum, mjöðmum, lærum og efri hluta baks. Hann getur einnig veikt vöðvana sem notaðir eru við öndun og kyngingu.

Spinraza virkar með því að hjálpa líkamanum að framleiða meira af SMN-próteini sem einstaklingar með SMA hafa lítið af. Þetta dregur úr tapi á taugafrumum og getur þannig aukið vöðvastyrk.

#### 2. Áður en þér eða barninu er gefið Spinraza

##### Ekki má gefa Spinraza:

- ef þú eða barnið eruð með **ofnæmi fyrir nusinersen** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér eða barninu er gefið Spinraza.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta er á aukaverkunum eftir að Spinraza er gefið með mænustungu (sjá kafla 3). Þær geta m.a. verið höfuðverkur, uppköst og bakverkur. Einnig getur verið erfitt að gefa lyf með þessari aðferð hjá mjög ungum sjúklingum og sjúklingum með hryggskekkju (snúinn og boginn hryggur).



Sýnt hefur verið fram á að önnur lyf sem eru í sama lyfjaflokki og Spinraza hafa áhrif á frumur í blóðinu sem hjálpa til við blóðstorknun. Áður en þér eða barninu er gefið Spinraza gæti lækningin ákveðið að gera blóðrannsókn til að athuga hvort blóðið þitt eða barnsins storkni á réttan hátt. Ekki er víst að þetta sé nauðsynlegt í hvert skipti sem þér eða barninu er gefið Spinraza.

Sýnt hefur verið fram á að önnur lyf sem eru í sama lyfjaflokki og Spinraza hafa áhrif á nýrun. Áður en þér er gefið Spinraza gæti lækningin ákveðið að gera þvagrannsókn til að athuga hvort nýrun starfi eðlilega. Ekki er víst að þetta sé nauðsynlegt í hvert skipti sem þér eða barninu er gefið Spinraza.

Tilkynnt hefur verið um nokkra sjúklinga sem fengu vatnshöfuð (uppsöfnun of mikils vökvu í kringum heilann) eftir notkun Spinraza. Sumir þessara sjúklinga þurftu að fá ígrædda heilahols- og skinusamveitu (ventriculo-peritoneal shunt) til að meðhöndla vatnshöfuðið. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum um aukna höfuðstærð, minnkaða meðvitund, viðvarandi ógleði, uppköst eða höfuðverk; eða önnur einkenni sem valda því að þú hefur áhyggjur, skaltu láta lækningu eða lækni barnsins vita til að fá nauðsynlega meðferð. Ávinningur og áhætta af því að halda meðferð með Spinraza áfram eftir ígræðslu „heilahols- og skinusamveitu“ eru ekki þekkt eins og er.

Leitið ráða hjá lækningum áður en þér eða barninu er gefið Spinraza.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Spinraza**

Látið lækningu vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið notar, hefur nýlega notað eða kannt að nota.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningum áður en lyfið er gefið. Æskilegt er að forðast notkun Spinraza á meðgöngu og við brjóstgjöf.

### **Akstur og notkun véla**

Spinraza hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Spinraza inniheldur lítið magn af natríum**

Hver skammtur af Spinraza inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum. Það er nær natríumfrítt og einstaklingar á natríumskertu mataræði geta notað það.

## **3. Hvernig Spinraza er gefið**

Venjulegur skammtur af Spinraza er 12 mg.

Spinraza er gefið:

- Á fyrsta degi meðferðar, degi 0
- Síðan í kringum 14. dag, 28. dag og 63. dag
- Síðan einu sinni á 4 mánaða fresti.

Spinraza er gefið með inndælingu í neðri hluta baksins. Þessi inndæling sem kölluð er mænustunga, er framkvæmd með því að setja nál inn í holrúmið umhverfis mænuna. Þetta verður framkvæmt af lækni með reynslu í að gera mænustungur. Þér eða barninu þínu gæti einnig verið gefið lyf til að hjálpa þér að slaka á eða sofa meðan á meðferðinni stendur.

### **Hversu lengi á að nota Spinraza**

Lækningin segir þér hversu lengi þú eða barnið þarft að fá Spinraza. Ekki hætta meðferð með Spinraza nema lækningin segi þér að hætta.

### **Ef þú eða barnið sleppið inndælingu**

Ef þú eða barnið sleppið skammti af Spinraza, skaltu ræða við lækningu svo að Spinraza verði gefið eins fljótt og auðið er.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Spinraza er gefið skaltu spyrja lækningu.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem tengjast mænustungunni geta komið fram við gjöf Spinraza eða síðar. Tilkynnt er um flestar þessara aukaverkana innan 72 klst. frá meðferðinni.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Bakverkur
- Höfuðverkur
- Uppköst

#### Aðrar aukaverkanir sem ekki hafa komið fram í klínískum rannsóknum:

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Alvarleg sýking í tengslum við mænustungu (t.d. heilahimnubólga)
- Vatnshöfuð (uppsöfnun of mikils vökva í kringum heilann)
- Heilahimnubólga sem ekki er af völdum sýkingar (bólga í himnunni umhverfis mænu og heila, sem getur lýst sér sem hnakkastífleiki, höfuðverkur, hiti, ógleði og uppköst).

#### Tilkynning aukaverkana

**Látíð lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir sem þú eða barnið fáir.**

Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á Spinraza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef kæli er ekki til staðar má geyma Spinraza í upprunalegum umbúðum, varið ljósi og við eða undir 30°C í allt að 14 daga.

Fjarlægja má órofin hettuglös af Spinraza úr umbúðunum og setja þau aftur í kæli ef þörf krefur. Ef þau eru fjarlægð úr upprunalegum umbúðum, má heildartími utan kælís ekki fara yfir 30 klst. við hitastig sem fer ekki yfir 25°C.

#### 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

##### Spinraza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nusinersen.
- Hvert 5 ml hettuglas inniheldur nusinersennatríum sem jafngildir 12 mg nusinersen.
- Hver ml inniheldur 2,4 mg af nusinersen.
- Önnur innihaldsefni eru natríumtvíhýdrógenfosfóttvíhýdrat, tvínatríumfosfat, natríumklóríð, kalíumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, magnesíumklóríðhexahýdrat, natríumhýdroxíð, saltsýra, vatn fyrir stungulyf.

### **Lýsing á útliti Spinraza og pakkningastærðir**

Spinraza er tært litlaust stungulyf, lausn.  
Hver askja af Spinraza inniheldur eitt hettuglas.  
Hvert hettuglas er einnota.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **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

#### **Lietuva**

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

#### **Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

Biogen Portugal  
Tel.: +351 21 318 8450

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

<----->

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

1. Skoða skal Spinraza hettuglasið með tilliti til agna fyrir gjöf. Ef agnir sjást og/eða vökvinn í hettuglasinu er ekki tær og litlaus, má ekki nota hettuglasið.
2. Smitgát skal viðhöfð við undirbúning Spinraza lausnar fyrir gjöf í mænuvökva.
3. Áður en lyfið er gefið skal taka hettuglasið úr kæli og láta það hitna við stofuhita (25°C) án þess að nota hitagjafa.
4. Ef hettuglasið er ekki opnað og lausnin er ekki notuð, skal setja það aftur í kæli.
5. Rétt fyrir gjöf skal fjarlægja plastlokið og stinga nálinni í hettuglasið í gegnum miðjuna á innsigliinu til að fjarlægja viðeigandi magn. Ekki má þynna Spinraza. Notkun á ytri síum er ekki nauðsynleg.
6. Spinraza er gefið sem stakur skammtur (bolus) með inndælingu í mænuvökva á 1 til 3 mínútum með mænudeyfingarnál.
7. Ekki má gefa inndælinguna á húðsvæðum þar sem merki eru um sýkingu eða bólgu.
8. Ráðlagt er að fjarlægja það magn af heila- og mænuvökva sem jafngildir því magni Spinraza sem gefa skal áður en Spinraza er gefið.
9. Ef lausnin er ekki notuð innan 6 klukkustunda eftir að hún var dregin upp í sprautuna, verður að farga henni.
10. Farga þarf öllum leifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir nusinersen eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Greint hefur verið frá þremur tilvikum heilahimnubólgu án sýkingar (hjá börnum á aldrinum 3, 11 og 13 ára) sem fengu klínísk teikn og einkenni heilahimnubólgu skömmu eftir meðferð með nusinersen. Hefðbundin bakteríuræktun og rannsóknir á keðjuverkun í fjölliðun veirunnar (greint frá í 2 tilvikum) voru neikvæðar. Meðferðin fól meðal annars í sér einkenameðferð og meðferð með sýklalyfjum eða sterum. Tilvikin gengu til baka án tilkynnta afleiðinga og meðferð með nusinersen hélt áfram hjá öllum börnunum þremur. Þrjú tilkynnt tilvik um heilahimnubólgu, á þeim samtals 439 sjúklingaárum sem útsetning nusinersen hefur verið mæld eftir markaðssetningu, er meira en búist var við í samanburði við börn í almennu þýði (6 til 70 tilfelli á hver 100.000 hjá ungum börnum og 3 til 5 tilfelli á hver 100.000 hjá eldri börnum). Þó svo að undirliggjandi verkunarháttur heilahimnubólgu án sýkingar af völdum lyfja (DIAM) sé enn óþekktur hefur sú tilgáta verið sett fram að þetta kunni að endurspegla ofnæmisviðbrögð (þrátt fyrir að engin saga um ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð hafi komið fram hjá börnunum þremur) eða að heilahimnubólga án sýkingar (DIAM) kunni að vera afleiðing beinnar ertingar í heilahimnum þegar lyfið er gefið í mænuvökva. Með hliðsjón af tímatengslum, skorti á öðrum útskýringum á heilahimnubólgunni og faraldsfræðilegum vísbendingum skal orsakasambengið teljast nokkuð líklegt. Þar af leiðandi er uppfærslan á lyfjaupplýsingunum, eins og markaðsleyfishafi hefur lagt til, samþykkt.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir nusinersen telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur nusinersen, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.