

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spinraza 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett 5 ml hetteglass inneholder nusinersennatrium tilsvarende 12 mg nusinersen.

1 ml inneholder 2,4 mg nusinersen.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning med pH ca. 7,2.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Spinraza er indisert til behandling av 5q spinal muskelatrofi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Spinraza skal kun startes av lege med erfaring i behandling av spinal muskelatrofi (SMA).

Beslutning om behandling skal baseres på en individualisert ekspertvurdering av forventet nytte av behandlingen for hvert enkelt individ, balansert mot potensiell risiko ved behandling med nusinersen. Spinraza er ikke undersøkt hos pasienter med uttalt hypotoni og respirasjonssvikt ved fødselen, og på grunn av den alvorlige mangelen på SMN (survival motor neuron)-protein vil ikke disse nødvendigvis ha klinisk signifikant nytte av behandlingen.

Dosering

Anbefalt dosering er 12 mg (5 ml) per administrering.

Behandling med Spinraza bør startes så tidlig som mulig etter diagnostisering, med 4 ladningsdoser på dag 0, 14, 28 og 63. En vedlikeholdsdose bør deretter gis én gang hver 4. måned.

Behandlingsvarighet

Det foreligger ikke informasjon vedrørende langtidseffekt av dette legemidlet. Behov for videre behandling skal vurderes regelmessig og på individuelt grunnlag ut fra pasientens kliniske tilstand og behandlingsrespons.

Uteglemte eller forsinkede doser

Dersom en ladnings- eller vedlikeholdsdose er forsinket eller uteglemt, skal Spinraza gis i henhold til planen i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1: Anbefalinger ved forsinket eller uteglemt dose

Forsinket eller uteglemt dose	Tidspunkt for administrering
Ladningsdose	
<ul style="list-style-type: none"> • Gi den forsinkede eller uteglemt ladningsdosen så snart som mulig med minst 14 dager mellom dosene. Fortsett med påfølgende doser med de forskrevne intervallene fra siste dose. <p>Hvis f.eks. den tredje ladningsdosen administreres 30 dager for sent, på dag 58 (istedenfor på dag 28 i henhold til den opprinnelige planen), bør den fjerde ladningsdosen administreres 35 dager senere, på dag 93 (istedenfor på dag 63 i henhold til den opprinnelige planen), med en vedlikeholdsdose 4 måneder senere.</p>	
Vedlikeholdsdose	
> 4 til < 8 måneder fra siste dose	<ul style="list-style-type: none"> • Gi den forsinkede vedlikeholdsdosen så snart som mulig, og deretter: • Neste vedlikeholdsdose i henhold til den opprinnelig planlagte datoen, så lenge disse to dosene administreres med minst 14 dagers mellomrom*.
≥ 8 til < 16 måneder fra siste dose	<ul style="list-style-type: none"> • Gi den uteglemt dose så snart som mulig og deretter neste dose 14 dager senere*.
≥ 16 til < 40 måneder fra siste dose	<ul style="list-style-type: none"> • Gi den uteglemt dose så snart som mulig og deretter neste dose 14 dager senere, etterfulgt av en tredje dose 14 dager senere*.
≥ 40 måneder fra siste dose	<ul style="list-style-type: none"> • Gi hele ladningsregimet med de forskrevne intervallene (dag 0, 14, 28 og 63)*.
*etter at anbefalingene ovenfor er fulgt, bør en vedlikeholdsdose gis 4 måneder etter siste dose og gjentas hver 4. måned.	

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Nusinersen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og effekt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått, og disse bør observeres nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Nusinersen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nusinersen metaboliseres ikke via cytokrom P450-enzymssystemet i leveren, og det er derfor lite sannsynlig at det er behov for dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.5 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Spinraza er til intratekal bruk ved spinalpunksjon.

Behandling skal administreres av helsepersonell med erfaring i å utføre spinalpunksjon.

Spinraza administreres som en intratekal bolusinjeksjon i 1 til 3 minutter, ved hjelp av en kanyle til spinalanestesi. Injeksjonen skal ikke settes i hudområder der det er tegn på infeksjon eller inflammasjon. Det anbefales at et volum av cerebrospinalvæske (CSF) tilsvarende volumet av Spinraza som skal injiseres, tas ut før administrering av Spinraza.

Sedasjon kan være nødvendig for å administrere Spinraza, avhengig av pasientens kliniske tilstand. Ultralyd (eller andre bildeteknikker) kan vurderes for å veilede intratekal administrering av Spinraza, spesielt hos yngre pasienter og hos pasienter med skoliose, se bruksanvisning i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spinalpunksjonsprosedyre

Det er en risiko for at det oppstår bivirkninger som del av spinalpunksjonsprosedyren (f.eks. hodepine, ryggsmertor, oppkast, se pkt. 4.8). Mulige problemer med denne administrasjonsveien kan ses hos svært unge pasienter og de med skoliose. Bruk av ultralyd eller andre bildeteknikker til hjelp ved intratekal administrering av Spinraza kan vurderes ut fra legens skjønn.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Koagulasjonsforstyrrelser og trombocytopeni, inkludert akutt alvorlig trombocytopeni, er observert etter administrering av andre subkutan eller intravenøst administrerte antisense-oligonukleotider. Hvis klinisk indisert anbefales laboratorietesting av blodplater og koagulasjon før administrering av Spinraza.

Nyretoksisitet

Nyretoksisitet er observert etter administrering av andre subkutan eller intravenøst administrerte antisense-oligonukleotider. Hvis klinisk indisert anbefales måling av proteiner i urin (fortrinnsvis ved bruk av prøve fra første morgenurin). Ved vedvarende forhøyet protein i urin bør ytterligere utredning vurderes.

Hydrocephalus

Det er rapportert kommuniserende hydrocephalus som ikke er relatert til meningitt eller blødning hos pasienter som har fått behandling med nusinersen etter markedsføring. Noen pasienter fikk implantert en ventrikuloperitoneal shunt. Hydrocephalus skal vurderes som en mulig årsak hos pasienter med nedsatt bevissthet. Nytte og risiko ved behandling med nusinersen hos pasienter med en ventrikuloperitoneal shunt er per i dag ikke kjent, og fortsatt behandling må vurderes nøye.

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert 5 ml hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

Kalium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (39 mg) kalium i hvert 5 ml hetteglass, og er så godt som "kaliumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. *In vitro*-studier indikerte at nusinersen verken inducerer eller hemmer CYP450-mediert metabolisme. *In vitro*-studier indikerer at det er liten sannsynlighet for interaksjoner med nusinersen som skyldes konkurranse om binding til plasmaproteiner eller konkurranse med eller hemming av transportproteiner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av nusinersen hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av nusinersen under graviditet.

Amming

Det er ukjent om nusinersen/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med nusinersen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

I toksisitetsstudier hos dyr ble det ikke observert effekter på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3). Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende mulige effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nusinersen har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene forbundet med administrering av Spinraza var hodepine, oppkast og ryggsmarter.

Sikkerheten for Spinraza ble vurdert i kliniske studier basert på to kliniske fase 3-studier med spedbarn (CS3B) og barn (CS4) med SMA, sammen med én fase 2-studie med spedbarn og barn med SMA (CS7) samt åpne studier med presymptomatiske spedbarn (CS5) som var genetisk diagnostisert med SMA og spedbarn og barn med SMA. I studie CS11 ble det inkludert pasienter med infantil og senere symptomdebut, deriblant de som hadde fullført studiene CS3B, CS4 og CS12. Av de 352 pasientene som fikk Spinraza i opptil maksimalt 5 år, fikk 271 pasienter behandling i minst 1 år.

Tabell med bivirkninger

Sikkerhetsvurderingen av Spinraza er basert på data fra pasienter fra kliniske studier og fra overvåking etter markedsføring. Bivirkningene forbundet med administrering av Spinraza er oppsummert i tabell 2.

Vurderingen av bivirkninger er basert på følgende frekvensdata:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Tabell 2: Bivirkninger forbundet med administrering av Spinraza

MedDRA organklassesystem	Bivirkning	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Meningitt	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet**	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine* Aseptisk meningitt	Svært vanlige Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast*	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter*	Svært vanlige

*Bivirkninger ansett å være forbundet med spinalpunksjonsprosedyren. Disse bivirkningene kan anses som manifestasjoner av postspinalpunksjonssyndrom. Disse bivirkningene ble rapportert i CS4 (senere debut av SMA) med en insidens minst 5 % høyere hos pasienter behandlet med Spinraza (n=84) sammenlignet med shamkontroll.

**f.eks. angioødem, urtikaria og utslett.

Tilfeller av kommuniserende hydrocephalus er observert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger forbundet med administrering av Spinraza ved spinalpunksjon er observert. De fleste av disse ble rapportert innen 72 timer etter prosedyren. Insidensen og alvorlighetsgraden av disse hendelsene var i overensstemmelse med hendelsene som forventes å forekomme ved spinalpunksjon. Ingen alvorlige komplikasjoner av spinalpunksjon, som alvorlige infeksjoner, er observert i kliniske studier med Spinraza.

Noen av bivirkningene som vanligvis er forbundet med spinalpunksjon (f.eks. hodepine og ryggsmerter) kunne ikke vurderes i spedbarnspopulasjonen som ble eksponert for Spinraza, på grunn av begrenset mulighet for kommunikasjon i denne aldersgruppen.

Immunogenisitet

Immunrespons på nusinersen ble bestemt hos 346 pasienter der plasmaprøver fra baseline og etter baseline ble evaluert for antistoffer mot legemidlet. Samlet sett var insidensen av antistoffer mot legemidlet lav, med totalt 15 pasienter (4 %) klassifisert som antistoffpositive, hvorav 4 hadde en forbigående respons, 5 hadde en vedvarende respons og 6 pasienter hadde en respons som ikke kunne klassifiseres som verken forbigående eller vedvarende ved data cut-off. Siden antall pasienter med antistoffer mot legemidlet var lavt, ble ikke virkningen av immunogenisitet på sikkerhet formelt analysert. Individuelle sikkerhetsdata for tilfellene der antistoffer mot legemidlet ble dannet etter behandling ble imidlertid gjennomgått, uten at det ble avdekket noen bivirkninger av interesse.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering forbundet med bivirkninger ble rapportert i kliniske studier.

Ved en overdosering skal det gis støttende medisinsk behandling, inkludert konsultasjon med helsepersonell og nøye observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot muskel- og skjelettsykdommer, ATC-kode: M09A X07

Virkningsmekanisme

Nusinersen er et antisense-oligonukleotid (ASO) som øker andelen av ekson 7-inklusjon i SMN2 (survival motor neuron 2)-messenger ribonukleinsyre (mRNA)-transkripter ved binding til et ISS-N1 (intronic splice silencing)-sete som finnes i intron 7 i SMN2 pre-messenger ribonukleinsyre (pre-mRNA). Ved binding fortrenger ASO spleisefaktorer som vanligvis undertrykker spleising. Fortrenging av disse faktorene medfører retensjon av ekson 7 i SMN2-mRNA, og når SMN2-mRNA dannes kan det dermed translateres til funksjonelt SMN-protein av full lengde.

SMA er en progredierende nevro-muskulær sykdom som skyldes mutasjoner i kromosom 5q i SMN1-genet. Et annet gen, SMN2, lokalisert nær SMN1, er ansvarlig for en liten del av produksjonen av SMN-protein. SMA er et klinisk spekter av sykdom der sykdommens alvorlighetsgrad har sammenheng med lavere antall SMN2-genkopier og yngre alder ved symptomdebut.

Klinisk effekt og sikkerhet

Symptomatiske pasienter

Infantil symptomdebut

Studie CS3B (ENDEAR) var en randomisert, dobbeltblindet, shamprosedyrekontrollert fase 3-studie gjennomført med 121 symptomatiske spedbarn i alderen ≤ 7 måneder, diagnostisert med SMA (symptomdebut før 6 måneders alder). CS3B var designet for å vurdere effekten av Spinraza på motorisk funksjon og overlevelse. Pasienter ble randomisert i forholdet 2:1 til enten Spinraza (i henhold til det godkjente doseringsregimet) eller shamkontroll, med en behandlingsvarighet på 6 til 442 dager.

Median alder ved debut av kliniske tegn og symptomer på SMA var 6,5 uker og 8 uker for henholdsvis Spinraza-behandlede pasienter og pasienter i shamkontrollgruppen, der 99 % av pasientene hadde 2 kopier av SMN2-genet og derfor ble ansett å ha stor sannsynlighet for å utvikle SMA type I. Median alder når pasientene fikk sin første dose var 164,5 dager for behandlede pasienter og 205 dager for shamkontroll. Sykdomskarakteristika ved baseline var stort sett like hos Spinraza-behandlede pasienter og shamkontrollpasienter, med unntak av at Spinraza-behandlede pasienter ved baseline hadde en høyere prosentandel av paradoksal pusting (89 % mot 66 %), pneumoni eller respirasjonssymptomer (35 % mot 22 %), svelge- eller spisevansker (51 % mot 29 %) og behov for respirasjonsstøtte (26 % mot 15 %) sammenlignet med shamkontrollpasienter.

I den endelige analysen hadde en statistisk signifikant større prosentandel av pasientene oppnådd definisjonen på en motorisk milepælresponder i Spinraza-gruppen (51 %) sammenlignet med shamkontrollgruppen (0 %) ($p < 0,0001$). Tid til død eller permanent ventilering (≥ 16 timer ventilering/døgn kontinuerlig i > 21 dager i fravær av en akutt reversibel hendelse eller trakeostomi) ble vurdert som det primære endepunktet. Statistisk signifikante effekter på hendelsesfri overlevelse, total overlevelse, andelen av pasienter som oppnådde definisjonen på en motorisk milepælresponder, og prosentandelen av pasienter med minst 4 poengs forbedring fra baseline i CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease)-skår ble observert hos pasienter i Spinraza-gruppen sammenlignet med shamkontrollgruppen (tabell 3).

I effektpopulasjonen hadde 18 pasienter (25 %) i Spinraza-gruppen og 12 pasienter (32 %) i shamkontrollgruppen behov for permanent ventilering. Av disse pasientene oppfylte 6 (33 %) i Spinraza-gruppen og 0 (0 %) i shamkontrollgruppen de protokolldefinerte kriteriene for en motorisk milepælresponder.

Tabell 3: Primære og sekundære endepunkter ved endelig analyse – studie CS3B

Effektparameter	Spinraza-behandlede pasienter	Shamkontroll-pasienter
Overlevelse		
Hendelsesfri overlevelse²		
Antall pasienter som døde eller fikk permanent ventilering	31 (39 %)	28 (68 %)
Hasardratio (95 % KI)	0,53 (0,32 – 0,89)	
p-verdi ⁶	p = 0,0046	
Totaloverlevelse²		
Antall pasienter som døde	13 (16 %)	16 (39 %)
Hasardratio (95 % KI)	0,37 (0,18 – 0,77)	
p-verdi ⁶	p = 0,0041	
Motorisk funksjon		
Motoriske milepæler³		
Andel som oppnådde forhåndsdefinerte kriterier for motorisk milepælresponder (HINE del 2) ^{4,5}	37 (51 %) ¹ p < 0,0001	0 (0 %)
Andel på dag 183	41 %	5 %
Andel på dag 302	45 %	0 %
Andel på dag 394	54 %	0 %
Andel med forbedring i total motorisk milepælskår	49 (67 %)	5 (14 %)
Andel med forverring i total motorisk milepælskår	1 (1 %)	8 (22 %)
CHOP INTEND³		
Andel som oppnådde 4 poengs forbedring	52 (71 %) p < 0,0001	1 (3 %)
Andel som oppnådde 4 poengs forverring	2 (3 %)	17 (46 %)
Andel med forbedring	53 (73 %)	1 (3 %)
Andel med forverring	5 (7 %)	18 (49 %)

¹CS3B ble stoppet etter positiv statistisk analyse for det primære endepunktet i interimanalysen (statistisk signifikant høyere prosentandel av pasienter som oppnådde definisjonen på en motorisk milepælresponder i Spinraza-gruppen (41 %) sammenlignet med shamkontrollgruppen (0 %), p < 0,0001)

²I den endelige analysen ble hendelsesfri overlevelse og total overlevelse vurdert ved bruk av “Intent to Treat”-populasjonen (ITT Spinraza n=80, shamkontroll n=41)

³I den endelige analysen ble analyser av CHOP INTEND og motorisk milepæl gjennomført ved bruk av effektpopulasjonen (Spinraza n=73, shamkontroll n=37)

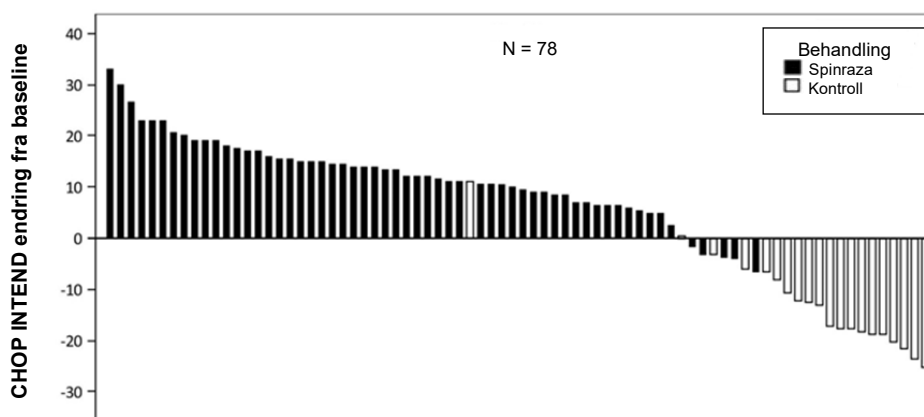
⁴Vurdert ved det siste av pasientens studiebesøk på dag 183, dag 302 eller dag 394

⁵I henhold til HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) del 2: ≥ 2 poengs økning (eller maksimal skår) i evne til å sparke, ELLER ≥ 1 poengs økning i motoriske milepæler for hodekontroll, rulle, sitte, krabbe, stå eller gå, OG forbedring i flere kategorier av motoriske milepæler enn forverring, definert som en responder for denne primære analysen

⁶Basert på log-rank-test stratifisert etter sykdomsvarighet

Graden av forbedring i CHOP INTEND er vist i figur 1 (endring fra baselineskår for hver forsøksperson).

Figur 1: Endring i CHOP INTEND fra baseline til det siste av pasientens studiebesøk på dag 183, dag 302 eller dag 394 – Endear-studien /CS3B (effektpopulasjon)



Merk 1: Korteste søyler ved 0-linje indikerer 0-verdi.

Merk 2: Av de 110 pasientene i effektpopulasjonen døde 29 (13 (18 %) med Spinraza og 16 (43 %) med kontroll) og 3 gikk ut av studien av andre årsaker enn død (2 (3 %) med Spinraza og 1 (3 %) med kontroll) og ble derfor ikke inkludert i denne analysen av effektpopulasjonen.

For å kunne gjennomføre en langvarig oppfølging av disse pasientene ble 89 pasienter (Spinraza n=65, shamkontroll n=24) inkludert i studie CS11 (SHINE) etter avsluttet studie CS3B. Studie CS11 er en åpen forlengelsesstudie for SMA-pasienter som tidligere hadde deltatt i andre kliniske studier med Spinraza. I studie CS11 fikk alle pasientene Spinraza, og behandlingsvarigheten varierte fra 65 til 592 dager (median 289 dager) på tidspunktet for interimanalysen. Forbedringer i motorisk funksjon ble observert hos pasienter som fortsatte med Spinraza fra studie CS3B, samt hos de som startet med Spinraza i studie CS11 (figur 3). Den største nytten ble observert hos de med tidligere oppstart av behandling. Blant pasienter uten permanent ventilering ved baseline av studie CS11 var de fleste i live og uten permanent ventilering på tidspunktet for interimanalysen.

Hos pasienter som var randomisert til Spinraza i studie CS3B og med erfaringen fra studie CS11 inkludert, var median tid til død eller permanent ventilering 73 uker. På tidspunktet for en interimanalyse i studie CS11 var 61 av 65 pasienter (94 %) i live. Av de 45 pasientene som ikke hadde oppnådd definisjonen på permanent ventilering i studie CS3B, var 38 pasienter (84 %) i live uten permanent ventilering i studie CS11 på tidspunktet for interimanalysen. Ytterligere forbedring i gjennomsnittlig total motorisk milepælskår (HINE del 2) (2,1; SD 4,36; n=22) og CHOP INTEND-skår (4,68; SD 3,993, n=22) ble observert fra baseline til studiedag 304 i studie CS11.

Pasienter som startet med Spinraza-behandling først i studie CS11 (n=24, shamkontroll i studie CS3B), hadde en median alder på 17,8 måneder (intervall 10–23 måneder) og en gjennomsnittlig CHOP INTEND-skår på 17,25 (intervall 2,0–46,0) ved baseline i studie CS11. På tidspunktet for interimanalysen var 22 av 24 pasienter (92 %) i live. Av de 12 pasientene (50 %) som ikke hadde oppnådd definisjonen på permanent ventilering i studie CS3B, var 7 pasienter (58 %) i live uten permanent ventilering i studie CS11. Median tid til død eller permanent ventilering var 50,9 uker etter oppstart av behandling med Spinraza i studie CS11. Forbedring i gjennomsnittlig total motorisk milepælskår (HINE del 2) (1,2; SD 1,8; n=12) og CHOP INTEND-skår (3,58; SD 7,051, n=12) ble observert fra baseline til studiedag 304 i studie CS11.

Disse resultatene støttes av en åpen fase 2-studie med symptomatiske pasienter diagnostisert med SMA (CS3A). Median alder ved debut av kliniske tegn og symptomer var 56 dager, og pasientene hadde enten 2 SMN2-genkopier (n=17) eller 3 SMN2-genkopier (n=2) (SMN2-genkopitall ukjent for 1 pasient). Pasientene i denne studien ble ansett å ha stor sannsynlighet for å utvikle SMA type I. Median alder ved første dose var 162 dager.

Det primære endepunktet var andelen av pasienter med forbedring i én eller flere kategorier av motoriske milepæler (i henhold til HINE del 2: ≥ 2 poengs økning (eller maksimal skår) i evne til å sparke eller frivillig gripe ELLER ≥ 1 poengs økning i motoriske milepæler for hodekontroll, rulle,

sitte, krabbe, stå eller gå). Tolv av 20 pasienter (60 %) i studien oppfylte det primære endepunktet med forbedring i oppnåelse av gjennomsnittlige motoriske milepæler over tid. En forbedring i gjennomsnittlig CHOP INTEND-skår over tid ble observert fra baseline til dag 1072 (gjennomsnittlig endring 21,30). Samlet oppfylte 11 av 20 pasienter (55 %) endepunktet økning i total CHOP INTEND-skår på ≥ 4 poeng til siste studiebesøk. Av de 20 inkluderte pasientene var 11 (55 %) i live og uten permanent ventilering ved siste besøk. Fire pasienter oppfylte kriteriene for permanent ventilering og fem pasienter døde i løpet av studien.

Senere symptomdebut

Studie CS4 (CHERISH) var en randomisert, dobbeltblindet, shamprosedyrekontrollert fase 3-studie gjennomført med 126 symptomatiske pasienter med senere debut av SMA (symptomdebut etter 6 måneders alder). Pasientene ble randomisert 2:1 til Spinraza (fikk 3 laddingsdoser og vedlikeholdsdoser hver 6. måned) eller shamkontroll, med en behandlingsvarighet på 324 til 482 dager. Median alder ved screening var 3 år, og median alder ved debut av kliniske tegn og symptomer på SMA var 11 måneder. De fleste av pasientene (88 %) hadde 3 kopier av SMN2-genet (8 % hadde 2 kopier, 2 % hadde 4 kopier og 2 % hadde et ukjent antall kopier). Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittlig HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)-skår på 21,6, en gjennomsnittlig RULM (revised upper limb module)-skår på 19,1, alle hadde oppnådd å kunne sitte uten støtte og ingen pasienter hadde oppnådd å kunne gå uten støtte. Pasientene i denne studien ble ansett å ha stor sannsynlighet for å utvikle SMA type II eller III. Sykdomskarakteristika ved baseline var stort sett like med unntak av en ubalanse i andelen av pasienter som hadde oppnådd evne til å stå uten støtte (13 % av pasientene i Spinraza-gruppen og 29 % i shamkontrollgruppen) eller gå uten støtte (24 % av pasientene i Spinraza-gruppen og 33 % i shamkontrollgruppen).

I den endelige analysen ble det sett en statistisk signifikant forbedring i HFMSE-skår fra baseline til måned 15 i Spinraza-gruppen sammenlignet med shamkontrollgruppen (tabell 4, figur 2). Analysen ble gjennomført i ITT-populasjonen (Spinraza n=84, shamkontroll n=42), og HFMSE-data etter baseline for pasienter uten måned 15-besøk ble imputert ved bruk av multippel imputasjon. En analyse av undergruppen av pasienter i ITT-populasjonen som hadde observerte verdier ved måned 15, viste konsistente, statistisk signifikante resultater. Blant de med observerte verdier ved måned 15, hadde en høyere andel av forsøkspersonene behandlet med Spinraza forbedring (henholdsvis 73 % mot 41 %), og en lavere andel av forsøkspersonene behandlet med Spinraza hadde forverring (henholdsvis 23 % mot 44 %) i total HFMSE-skår sammenlignet med shamkontroll. Sekundære endepunkter, inkludert funksjonsmålinger og WHO motorisk milepæloppnåelse, ble formelt statistisk testet og er beskrevet i tabell 4.

Oppstart av behandling tidligere etter symptomdebut ga tidligere og større forbedring i motorisk funksjon enn hos de med forsinket behandlingsstart, men begge grupper hadde effekt sammenlignet med shamkontroll.

Tabell 4: Primære og sekundære endepunkter ved endelig analyse – studie CS4¹

	Spinraza-behandlede pasienter	Shamkontroll-pasienter
HFMSE-skår Endring fra baseline i total HFMSE-skår etter 15 måneder ^{1,2,3}	3,9 (95 % KI: 3,0, 4,9) p = 0,0000001	-1,0 (95 % KI: -2,5, 0,5)
Andel av pasienter som oppnådde minst 3 poengs forbedring fra baseline til måned 15 ²	56,8 % (95 % KI: 45,6, 68,1) P = 0,0006 ⁵	26,3 % (95 % KI: 12,4, 40,2)
RULM Gjennomsnittlig endring i total RULM-skår fra baseline til måned 15 ^{2,3}	4,2 (95 % KI: 3,4, 5,0) p = 0,0000001 ⁶	0,5 (95 % KI: -0,6, 1,6)

	Spinraza-behandlede pasienter	Shamkontroll-pasienter
WHO motoriske milepæler Andel av pasienter som oppnådde nye motoriske milepæler etter 15 måneder ⁴	19,7 % (95 % KI: 10,9, 31,3) p = 0,0811	5,9 % (95 % KI: 0,7, 19,7)

¹CS4 ble stoppet etter positiv statistisk analyse for det primære endepunktet i interimanalysen (statistisk signifikant forbedring fra HFMSE-skår ved baseline ble observert hos Spinraza-behandlede pasienter sammenlignet med shamkontrollpasienter (Spinraza mot shamkontroll: 4,0 mot -1,9, p = 0,0000002))

²Vurdert ved bruk av "Intent to Treat"-populasjonen (Spinraza n=84, shamkontroll n=42): data for pasienter uten måned 15-besøk ble imputert ved bruk av multipl imputasjon

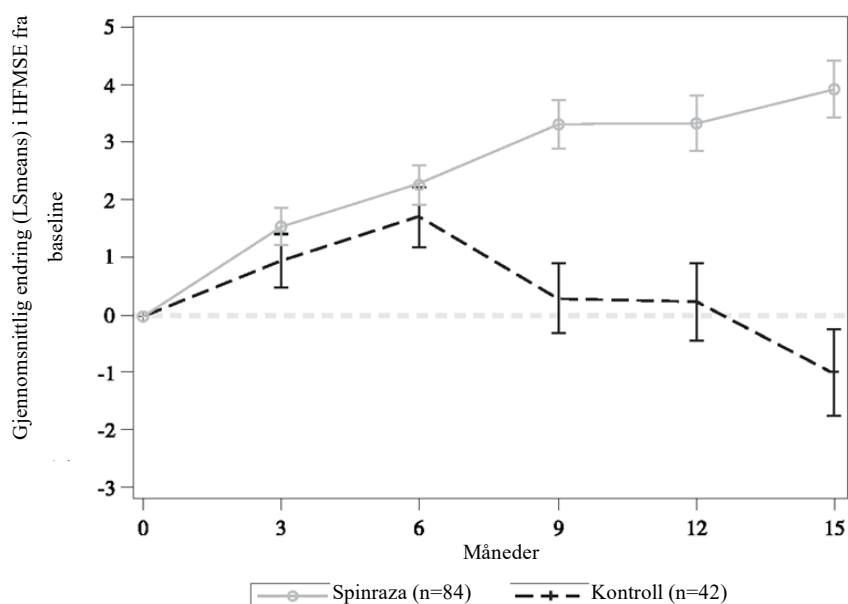
³Gjennomsnitt ved bruk av minste kvadraters metode

⁴Vurdert ved bruk av effektpopulasjonen ved måned 15 (Spinraza n=66, shamkontroll n=34). Analyser er basert på imputerte data ved manglende data

⁵Basert på logistisk regresjon med behandlingseffekt og justering for hver forsøkspersons alder ved screening og HFMSE-skår ved baseline

⁶Nominell p-verdi

Figur 2: Gjennomsnittlig endring fra baseline i HFMSE-skår over tid ved endelig analyse (ITT) – studie CS4^{1,2}



¹Data for pasienter uten måned 15-besøk ble imputert ved bruk av multipl imputasjon

²Feilfelt viser +/- standardfeil

Da studie CS4 (CHERISH) ble avsluttet, ble 125 pasienter inkludert i studie CS11 (SHINE), der alle pasientene fikk Spinraza. Behandlingsvarigheten varierte fra 74 til 474 dager (median 250 dager) på tidspunktet for interimanalysen. De fleste pasientene som ble behandlet med Spinraza oppnådde en stabilisering eller forbedring av motorisk funksjon. Den største nytten ble observert hos de med tidligere oppstart av behandling.

Av pasientene som startet med Spinraza-behandling i studie CS4 (n=39) ble stabilisering eller ytterligere forbedring i gjennomsnittlig HFMSE-skår (0,2; SD 3,06) og RULM-skår (0,7; SD 2,69) observert fra baseline til studiedag 265 i studie CS11.

Pasienter som startet med Spinraza-behandling i studie CS11 (n=20) hadde en median alder på 4,0 år (intervall 3–8 år). Av disse pasientene ble stabilisering eller forbedring av gjennomsnittlig HFMSE-skår (1,4; SD 4,02) og RULM-skår (2,1; SD 2,56) observert fra baseline til studiedag 265 i studie CS11.

Disse resultatene støttes av 2 åpne studier (studie CS2 og studie CS12). Analysen omfattet 28 pasienter som fikk sin første dose i studie CS2, og deretter ble overført til forlengelsesfasen, studie CS12. Pasienter i alderen 2 til 15 år ved første dose ble inkludert i studiene. Av de 28 pasientene var 3 minst 18 år ved sitt siste studiebesøk. Én av 28 pasienter hadde 2 SMN2-genkopier, 21 hadde 3 kopier og 6 hadde 4 kopier.

Pasientene ble vurdert i en behandlingsperiode på 3 år. En vedvarende forbedring ble sett hos pasienter med SMA type II som fikk en gjennomsnittlig forbedring i HFMSE-skår fra baseline på 5,1 (SD 4,05, n=11) på dag 253 og 9,1 (SD 6,61, n=9) på dag 1050. Gjennomsnittlig totalskår var 26,4 (SD 11,91) på dag 253 og 31,3 (SD 13,02) på dag 1050. Det ble ikke observert noe platå. Hos pasienter med SMA type III ble det vist en gjennomsnittlig forbedring i HFMSE-skår fra baseline på 1,3 (SD 1,87, n=16) på dag 253 og 1,2 (SD 4,64, n=11) på dag 1050. Gjennomsnittlig totalskår var 49,8 (SD 12,46) på dag 253 og 52,6 (SD 12,78) på dag 1050.

Hos pasienter med SMA type II ble modultest for øvre ekstremiteter gjennomført med en gjennomsnittlig forbedring på 1,9 (SD 2,68, n=11) på dag 253 og 3,5 (SD 3,32, n=9) på dag 1050. Gjennomsnittlig totalskår var 13,8 (SD 3,09) på dag 253 og 15,7 (SD 1,92) på dag 1050.

Seks minutters gangtest (6-minute walk test, 6MWT) ble kun gjennomført for ambulatoriske pasienter. Hos disse pasientene ble det observert en gjennomsnittlig forbedring på 28,6 meter (SD 47,22, n=12) på dag 253 og 86,5 meter (SD 40,58, n=8) på dag 1050. Gjennomsnittlig 6MWT-distansse var 278,5 meter (SD 206,46) på dag 253 og 333,6 meter (SD 176,47) på dag 1050. To ambulatoriske pasienter som tidligere ikke kunne gå uten støtte (type III), oppnådde å kunne gå uten støtte, og én ikke-ambulatorisk pasient (type II) oppnådde å kunne gå uten støtte.

Enda en klinisk studie, CS7 (EMBRACE), ble åpnet for pasienter som på grunn av alder ved screening eller SMN2-kopitall ikke oppfylte kriteriene for å delta i studie CS3B eller studie CS4. CS7 er en randomisert, dobbeltblindet, shamprosedyrekontrollert fase 2-studie med symptomatiske pasienter diagnostisert med SMA med infantil symptomdebut (≤ 6 måneder) eller SMA med senere symptomdebut (> 6 måneder) og 2 eller 3 kopier av SMN2 (del 1), etterfulgt av en langvarig åpen forlengelsesfase (del 2). I del 1 av studien ble pasientene fulgt i en median periode på 302 dager.

Alle pasientene som fikk Spinraza var i live ved den tidlige avslutningen av del 1. Én pasient i kontrollarmen døde imidlertid på studiedag 289. Videre var det ingen pasienter i Spinraza- eller shamkontrollgruppen som hadde behov for permanent ventilering. Av de 13 pasientene med SMA med infantil symptomdebut oppfylte 7 av 9 pasienter (78 %, 95 % KI: 45, 94) i Spinraza-gruppen og 0 av 4 pasienter (0 %, 95 % KI: 0, 60) i shamkontrollgruppen kriteriene for motorisk milepælrespons (i henhold til HINE del 2: ≥ 2 poengs økning (eller maksimal skår) i evne til å sparke, ELLER ≥ 1 poengs økning i motoriske milepæler for hodekontroll, rulle, sitte, krabbe, stå eller gå, og forbedring i flere kategorier av motoriske milepæler enn forverring). Av de 8 pasientene med SMA med senere symptomdebut oppfylte 4 av 5 pasienter (80 %, 95 % KI: 38, 96) i Spinraza-gruppen og 2 av 3 pasienter (67 %, 95 % KI: 21, 94) i shamkontrollgruppen denne definisjonen på respons.

Voksne

Kliniske virkelighetsdata (RWE) støtter effekten nusinersen har vist når det gjelder å stabilisere eller forbedre motorisk funksjon hos noen voksne pasienter med SMA type II og III.

Ved måned 14 av nusinersenbehandlingen hadde 53 av 129 pasienter en klinisk relevant forbedring i HFMSE (≥ 3 poeng) fra baseline, 28 av 70 pasienter hadde en klinisk relevant forbedring i RULM (≥ 2 poeng) og av de som kunne gå hadde 25 av 49 pasienter en klinisk relevant forbedring i 6MWT (≥ 30 meter).

Sikkerhetsdataene i den voksne populasjonen er i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til nusinersen og med komorbiditeter som er forbundet med den underliggende SMA-sykdommen.

Presymptomatiske spedbarn

Studie CS5 (NURTURE) er en åpen studie med presymptomatiske spedbarn som er genetisk diagnostisert med SMA, som ble inkludert ved 6 ukers alder eller tidligere. Pasientene i denne studien ble ansett å ha stor sannsynlighet for å utvikle SMA type I eller type II. Median alder ved første dose var 22 dager.

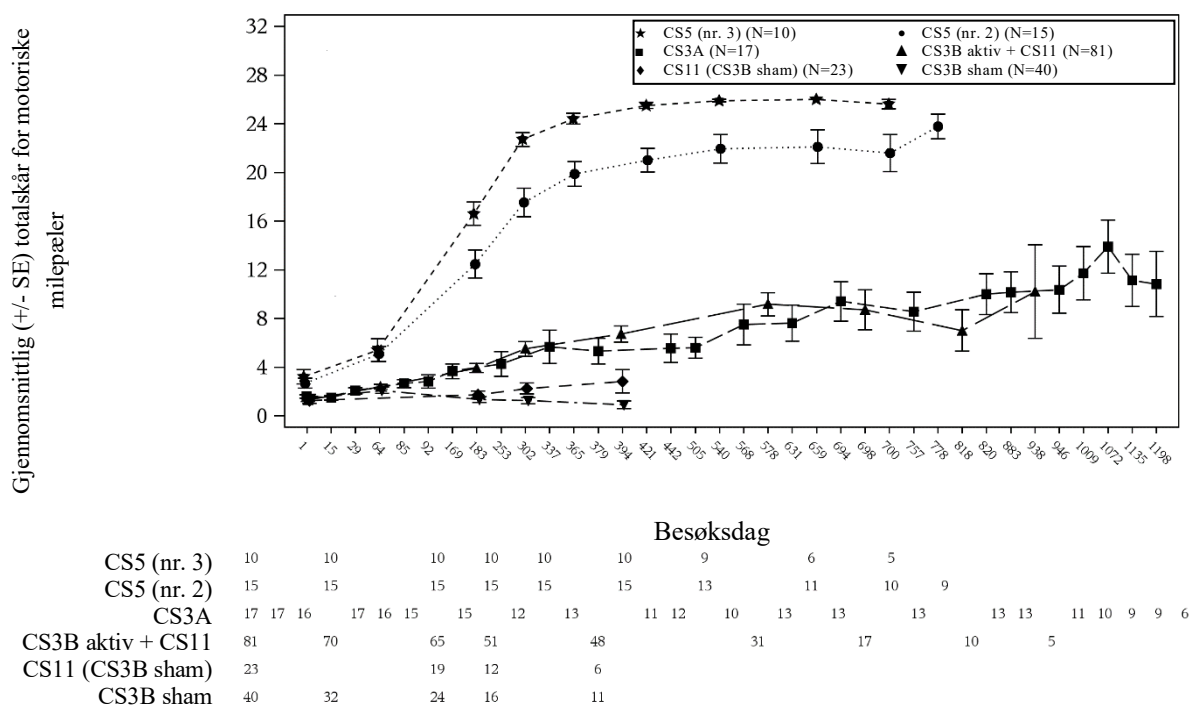
Det ble utført en interimanalyse da pasientene hadde vært i studien i en periode på median 27,1 måneder (15,1–35,5 måneder) og hadde en median alder ved siste besøk på 26,0 måneder (14,0–34,3 måneder). I interimanalysen var alle de 25 pasientene (2 SMN2-genkopier, n=15, 3 SMN2-genkopier, n=10) i live uten permanent ventilering. Det primære endepunktet, tid til død eller respiratorisk intervensjon (definert som invasiv eller ikke-invasiv ventilering i ≥ 6 timer/døgn kontinuerlig i ≥ 7 påfølgende dager ELLER trakeostomi), kunne ikke anslås ettersom antall hendelser var for lavt. Fire pasienter (2 SMN2-kopier) trengte respiratorisk intervensjon > 6 timer/døgn kontinuerlig i ≥ 7 dager, hvorav alle startet ventileringstøtte under akutt reversibel sykdom.

Pasienter oppnådde milepæler som ikke er forventet ved SMA type I eller type II og som er mer i samsvar med normal utvikling. I interimanalysen hadde alle de 25 pasientene (100 %) oppnådd den motoriske WHO-milepælen å sitte uten støtte, og 22 pasienter (88 %) kunne gå med støtte. Blant pasienter som var eldre enn det WHO-definerte vinduet for forventet alder ved oppnåelse (95. persentil), hadde 17 av 22 (77 %) oppnådd å gå alene. Gjennomsnittlig CHOP INTEND-skår ved siste vurdering var 61,0 (46–64) hos pasienter med 2 SMN2-kopier og 62,6 (58–64) hos pasienter med 3 SMN2-kopier. Alle pasienter hadde evnen til å suge og svelge ved siste vurdering, og 22 (88 %) spedbarn oppnådde en maksimal skår i HINE del 1.

Andelen av pasienter som utviklet klinisk manifest SMA ble undersøkt blant pasienter som hadde fullført dag 700-besøket i interimanalysen (n=16). De protokolldefinerte kriteriene for klinisk manifest SMA omfattet aldersjustert vekt lavere enn femte WHO-persentil, en reduksjon på 2 eller flere hovedpersentiler på vektøkingskurven, innlegging av perkutan ventrikkelsonde og/eller manglende evne til å oppnå forventede aldersrelaterte WHO-milepæler (sitte uten støtte, stå med støtte, krabbe på hender og knær, gå med støtte, stå alene og gå alene). På dag 700 hadde 7 av 11 pasienter (64 %) med 2 SMN2-genkopier og 0 av 5 pasienter (0 %) med 3 SMN2-kopier oppfylt de protokolldefinerte kriteriene for klinisk manifest SMA. Disse pasientene hadde imidlertid en vektøkning og oppnådde WHO-milepæler, noe som ikke er i samsvar med SMA type I.

En sammenligning av oppnåelse av motoriske milepæler hos pasientene med symptomatisk infantil SMA-debut og presymptomatisk SMA er vist i figur 3.

Figur 3: Endring i HINE motoriske milepæler versus dager i studien for studie CS3B (behandlet og shamkontroll), CS3A, CS5 og CS11



Populasjon brukt i figur: CS5-forsøkspersoner i ITT-settet med SMN2-kopitall angitt i parentes, CS3A: Forsøkspersoner med 2 SMN2-kopier, CS3B: Forsøkspersoner med 2 SMN2-kopier i ITT-sett. For CS3B ble data kategorisert i intervaller basert på tid fra baseline. For hver studie er besøk med n < 5 ikke lagt inn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk ved enkelt- og gjentatt dosering av nusinersen, administrert ved intratekal injeksjon, ble fastslått hos pediatriske pasienter diagnostisert med SMA.

Absorpsjon

Ved intratekal injeksjon av nusinersen i CSF blir nusinersen fullstendig tilgjengelig for distribusjon fra CSF til målvevet i sentralnervesystemet (CNS). Gjennomsnittlig minimumskonsentrasjon av nusinersen i CSF før neste injeksjon (trough) akkumulerte ca. 1,4 til 3 ganger etter gjentatte ladnings- og vedlikeholdsdoser, og nådde steady state innen ca. 24 måneder. Etter intratekal administrering var minimumskonsentrasjonen av nusinersen i plasma før neste injeksjon relativt lav sammenlignet med minimumskonsentrasjonen i CSF. Median T_{max} -verdi i plasma varierte fra 1,7 til 6,0 timer. Gjennomsnittlige plasmaverdier for C_{max} og AUC økte omtrent doseproporsjonalt i det undersøkte doseområdet. Det er ingen akkumulering i plasmaeksponeringen (C_{max} og AUC) etter gjentatt dosering.

Distribusjon

Autopsidata fra pasienter (n=3) viser at nusinersen administrert intratekalt har omfattende distribusjon i CNS, og at det oppnås terapeutiske nivåer i målvev i ryggmargen. Det er også påvist nusinersen i nevroner og andre celletyper i ryggmargen og hjernen, og i perifert vev som skjelettmuskulatur, lever og nyre.

Biotransformasjon

Nusinersen metaboliseres langsomt og hovedsakelig ved eksonuklease (3'- og 5')-mediert hydrolyse, og er ikke et substrat for, eller hemmer eller induserer av CYP450-enzymene.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid i CSF er anslått til 135 til 177 dager. Primær eliminasjonsvei forventes å være utskillelse av nusinersen og dets metabolitter via urin.

Interaksjoner

In vitro-studier indikerte at nusinersen verken induserer eller hemmer CYP450-mediert oksidativ metabolisme og derfor ikke skal interagere med andre legemidler med hensyn til disse metabolismeveiene. Nusinersen er ikke et substrat eller hemmer av de humane transportproteinene BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og BSEP.

Karakteristika i spesifikke pasientpopulasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikken til nusinersen hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt undersøkt. Effekten av lever- eller nyreinsuffisiens som kovariater kunne ikke evalueres grundig i den populasjonsfarmakokinetiske modellen fordi det var så få pasienter med klinisk relevant lever- eller nyreinsuffisiens. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste ingen åpenbar sammenheng mellom klinisk-kjemiske markører for lever- og nyrefunksjon og interindividuell variasjon.

Rase

De fleste undersøkte pasientene var kaukasiske. Populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer at det er lite sannsynlig at rase påvirker farmakokinetikken til nusinersen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese

Langtidsstudier med dyr for å evaluere nusinersens karsinogenitet har ikke blitt utført.

Mutagenese

Nusinersen viste ingen holdepunkter for gentoksisitet.

Reproduksjonstoksisitet

Studier av reproduksjonstoksisitet ble gjennomført med subkutan administrering av nusinersen hos mus og kanin. Det ble ikke observert påvirkning av fertilitet hos hanner eller hunner, eller embryoføtal utvikling eller pre-/postnatal utvikling.

Toksikologi

I studier av toksisitet ved gjentatt dosering (14 uker og 53 uker) ved intratekal administrering hos juvenile cynomolgusaper, ble nusinersen godt tolerert. Unntaket var en akutt, forbigående mangel i nedre spinalreflekser som oppsto ved høyeste dosenivå i hver studie (3 eller 4 mg per dose, tilsvarende 30 eller 40 mg per intratekal dose hos pasienter). Disse effektene ble observert innen noen timer etter dosering og opphørte vanligvis innen 48 timer.

I den 53 uker lange studien med intratekal dosering hos cynomolgusaper ble det ikke sett toksiske effekter ved nivåer opptil 14 ganger anbefalt årlig klinisk vedlikeholdsdose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfat
Natriumklorid
Kaliumklorid
Kalsiumkloriddihydrat
Magnesiumkloridheksahydrat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dersom kjøleskap ikke er tilgjengelig kan Spinraza oppbevares i originalemballasjen, beskyttet mot lys ved høyst 30 °C i opptil 14 dager.

Før administrering kan uåpnede hetteglass med Spinraza tas ut av og settes tilbake i kjøleskap ved behov. Dersom det tas ut av originalemballasjen, skal samlet total tid utenfor kjøleskap ikke overskride 30 timer ved en temperatur på høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml i et hetteglass av type I-glass med brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling og plastlokk.
Pakningsstørrelse: Ett hetteglass per eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Instruksjoner vedrørende tilberedning av legemidlet før administrering

1. Hetteglasset med Spinraza skal inspiseres for partikler før administrering. Dersom partikler observeres og/eller væsken i hetteglasset ikke er klar og fargeløs, skal hetteglasset ikke brukes.
2. Aseptisk teknikk skal brukes ved tilberedning av Spinraza oppløsning til intratekal administrering.
3. Hetteglasset skal tas ut av kjøleskapet og oppnå romtemperatur (25 °C) uten bruk av eksterne varmekilder, før administrering.
4. Dersom hetteglasset ikke åpnes og oppløsningen ikke brukes, skal det settes tilbake i kjøleskapet (se pkt. 6.4).
5. Like før administrering fjernes plastlokket og sprøytens kanyle føres inn i hetteglasset gjennom midten av forseglingen for å trekke opp riktig volum. Spinraza skal ikke fortynnes. Det er ikke nødvendig å bruke eksterne filtre.
6. Dersom oppløsningen ikke brukes innen 6 timer etter at den er trukket opp i sprøyten, skal den kastes.

7. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1188/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. mai 2017

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å evaluere langtidseffekt	Innsending av

og -sikkerhet av nusinersen hos symptomatiske pasienter med spinal muskelatrofi skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra den åpne fase 3-forlengelsesstudien (SHINE, CS11)	studieresultater: 2. kvartal 2024.
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å evaluere langtidseffekt og -sikkerhet av nusinersen hos presymptomatiske pasienter med spinal muskelatrofi skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra den åpne fase 2-studien (NURTURE (SM201))	Innsending av studieresultater: April 2026.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Spinraza 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning
nusinersen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 5 ml hetteglass inneholder nusinersennatrium tilsvarende 12 mg nusinersen (2,4 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfat, natriumklorid, kaliumklorid, kalsiumkloriddihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intratekal bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1188/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Spinraza 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning
nusinersen
Intratekal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Spinraza 12 mg injeksjonsvæske, oppløsning

nusinersen

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Spinraza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Spinraza
3. Hvordan Spinraza gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Spinraza oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Spinraza er og hva det brukes mot

Spinraza inneholder virkestoffet *nusinersen* som tilhører en gruppe legemidler som kalles *antisense-oligonukleotider*. Spinraza brukes til å behandle en genetisk sykdom som kalles *spinal muskelatrofi* (SMA).

Spinal muskelatrofi skyldes mangel på et protein som kalles *survival motor neuron* (SMN) i kroppen. Dette medfører tap av nerveceller i ryggmargen, som gir svekkelse av musklene i skuldre, hofter, lår og øvre del av ryggen. Det kan også svekke musklene som brukes ved pusting og svelging.

Spinraza virker ved å bidra til at kroppen lager mer av SMN-proteinet som personer med SMA mangler. Dette minsker tapet av nerveceller og kan dermed bedre muskelstyrken.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Spinraza

Spinraza skal ikke gis:

- dersom du eller barnet ditt er **allergisk overfor nusinersen** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller sykepleier før du eller barnet ditt får Spinraza hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Det er en fare for at det kan oppstå bivirkninger etter at Spinraza er gitt ved spinalpunksjon (se avsnitt 3). Dette kan omfatte hodepine, oppkast og ryggsmarter. Det kan også være vanskelig å gi et legemiddel ved bruk av denne metoden hos svært unge pasienter og de med skoliose (vridning og sideveis skjevhet i ryggraden).

Det er vist at andre legemidler som tilhører samme legemiddelgruppe som Spinraza påvirker cellene i blodet som bidrar til blodlevering. Før du eller barnet ditt får Spinraza kan legen velge å ta en blodprøve for å sjekke om ditt eller ditt barns blod leverer seg slik det skal. Det er ikke sikkert dette er nødvendig hver gang du eller barnet ditt får Spinraza.

Det er vist at andre legemidler som tilhører samme legemiddelgruppe som Spinraza påvirker nyrene. Før du får Spinraza kan legen velge å ta en urinprøve for å sjekke om nyrene dine fungerer normalt. Det er ikke sikkert dette er nødvendig hver gang du eller barnet ditt får Spinraza.

Det er rapportert at noen få pasienter har utviklet hydrocephalus (“vannhode”, en ansamling av for mye væske rundt hjernen) etter at de har fått Spinraza. Noen av disse pasientene måtte få satt inn en anordning som kalles en ventrikuloperitoneal shunt (VP-shunt, et dren) for å behandle hydrocephalus. Dersom du merker symptomer på økt hodestørrelse, nedsatt bevissthet, vedvarende kvalme, oppkast eller hodepine, eller andre symptomer som bekymrer deg, skal du informere din eller barnets lege for å få nødvendig behandling. Nytte og risiko ved å fortsette med Spinraza etter at det er lagt inn en VP-shunt er per i dag ikke kjent.

Snakk med lege før du eller barnet ditt får Spinraza.

Andre legemidler og Spinraza

Snakk med lege dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler i fremtiden.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Bruk av Spinraza bør helst unngås under graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Spinraza har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Spinraza inneholder en liten mengde natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hvert 5 ml hetteglass, og er så godt som “natriumfritt” og kan brukes av personer som er på en diett med lavt inntak av natrium (salt).

Spinraza inneholder en liten mengde kalium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (39 mg) kalium i hvert 5 ml hetteglass, og er så godt som “kaliumfritt”.

3. Hvordan Spinraza gis

Den vanlige dosen av Spinraza er 12 mg.

Spinraza gis:

- På den første dagen av behandlingen, dag 0
- Deretter rundt dag 14, dag 28 og dag 63
- Deretter én gang hver 4. måned.

Spinraza gis som en injeksjon i nedre del av ryggen. Denne injeksjonen, som kalles spinalpunksjon, utføres ved å føre en kanyle inn i hulrommet rundt ryggmargen. Dette gjøres av en lege med erfaring i å utføre spinalpunksjon. Du eller barnet ditt kan også få et legemiddel for å få slappe av eller sove under prosedyren.

Hvor lenge Spinraza skal brukes

Legen forteller deg hvor lenge du eller barnet ditt skal få Spinraza. Ikke avbryt behandling med Spinraza med mindre legen ber deg gjøre det.

Dersom du eller barnet ditt går glipp av en injeksjon

Snakk med legen dersom du eller barnet ditt går glipp av en dose med Spinraza, slik at Spinraza kan gis så snart som mulig.

Spør legen dersom du har spørsmål om hvordan Spinraza gis.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger forbundet med spinalpunksjonen kan oppstå mens Spinraza gis eller etterpå. De fleste av disse bivirkningene er rapportert innen 72 timer etter prosedyren.

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- Ryggsmerter
- Hodepine
- Oppkast

Andre bivirkninger

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Alvorlig infeksjon forbundet med spinalpunksjon (f.eks. hjernehinnebetennelse)
- Hydrocephalus (“vannhode”, en ansamling av for mye væske rundt hjernen)
- Hjernehinnebetennelse som ikke er forårsaket av en infeksjon (betennelse i hinnene rundt ryggmargen og hjernen, som kan gi stiv nakke, hodepine, feber, kvalme og oppkast)
- Overfølsomhet (en allergisk eller allergilignende reaksjon som kan omfatte hevelse i ansiktet, lepper eller tunge, utslett eller kløe)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Spinraza oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dersom kjøleskap ikke er tilgjengelig kan Spinraza oppbevares i originalemballasjen, beskyttet mot lys ved høyst 30 °C i opptil 14 dager.

Uåpnede hetteglass med Spinraza kan tas ut av og settes tilbake i kjøleskap ved behov. Dersom hetteglass tas ut av originalemballasjen, skal total tid utenfor kjøleskap ikke overskride 30 timer ved temperatur på høyst 25 °C.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Spinraza

- Virkestoff er nusinersen.
- Ett 5 ml hetteglass inneholder nusinersennatrium tilsvarende 12 mg nusinersen.
- 1 ml inneholder 2,4 mg nusinersen.
- Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfat, natriumklorid (se avsnitt 2 “Spinraza inneholder en liten mengde natrium”), kaliumklorid (se avsnitt 2 “Spinraza inneholder en liten mengde kalium”), kalsiumkloriddihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Spinraza ser ut og innholdet i pakningen

Spinraza er en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning.

Én eske med Spinraza inneholder ett hetteglass.

Hvert hetteglass er til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nederland

Tilvirker

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Danmark

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1. Hetteglasset med Spinraza skal inspiseres for partikler før administrering. Dersom partikler observeres og/eller væsken i hetteglasset ikke er klar og fargeløs, skal hetteglasset ikke brukes.

2. Aseptisk teknikk skal brukes ved tilberedning av Spinraza oppløsning til intratekal administrering.
3. Hetteglasset skal tas ut av kjøleskapet og oppnå romtemperatur (25 °C) uten bruk av eksterne varmekilder, før administrering.
4. Dersom hetteglasset ikke åpnes og oppløsningen ikke brukes, skal det settes tilbake i kjøleskapet.
5. Like før administrering fjernes plastlokket og sprøytens kanyle føres inn i hetteglasset gjennom midten av forseglingen for å trekke opp riktig volum. Spinraza skal ikke fortynnes. Det er ikke nødvendig å bruke eksterne filtre.
6. Spinraza administreres som en intratekal bolusinjeksjon i 1 til 3 minutter, ved hjelp av en kanyle til spinalanestesi.
7. Injeksjonen skal ikke settes i hudområder der det er tegn på infeksjon eller inflammasjon.
8. Det anbefales at et volum av CSF tilsvarende volumet av Spinraza som skal injiseres, tas ut før administrering av Spinraza.
9. Dersom oppløsningen ikke brukes innen 6 timer etter at den er trukket opp i sprøyten, skal den kastes.
10. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.