

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spinraza 12 mg injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller nusinersennatrium motsvarande 12 mg nusinersen.  
Varje ml innehåller 2,4 mg nusinersen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning med ett pH på cirka 7,2.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Spinraza är avsett för behandling av spinal muskelatrofi av typ 5q.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Spinraza ska endast sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av spinal muskelatrofi (SMA).

Beslutet att behandla ska baseras på en individuell expertutvärdering av de förväntade fördelarna med behandlingen för den enskilda patienten, avvägt mot den potentiella risken med behandlingen med Spinraza. Patienter med svår hypotoni och andningsinsufficiens vid födseln, där Spinraza inte har studerats, kanske inte upplever någon kliniskt betydelsefull fördel på grund av svår brist på SMN-protein.

### Dosering

Spinraza är avsett för intratekal användning genom lumbalpunktion.

Den rekommenderade dosen är 12 mg (5 ml) per administrering.

Behandling med Spinraza ska sättas in så snart som möjligt efter diagnos med 4 laddningsdoser på dag 0, 14, 28 och 63. En underhållsdos ska därefter administreras en gång var 4:e månad.

### *Behandlingsvaraktighet*

Det finns ingen tillgänglig information om långtidseffekt för detta läkemedel. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet och övervägas individuellt beroende på kliniska symtom och svar på behandlingen.

### *Glömda eller fördröjda doser*

Om en laddningsdos fördröjs eller glöms ska Spinraza administreras så snart som möjligt och doseringen ska sedan fortsätta enligt ordinerad frekvens, med minst 14 dagar mellan doserna. Om en underhållsdos fördröjs eller glöms ska Spinraza administreras så snart som möjligt och doseringen ska sedan fortsätta var 4:e månad.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Spinraza har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Säkerhet och effekt för patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Dessa patienter ska därför observeras noga.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Spinraza har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Spinraza metaboliseras inte via cytokrom P450-enzymsystemet i levern. Dosjustering krävs därför sannolikt inte hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.5 och 5.2).

### Administreringsätt

Behandlingen ska administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att utföra lumbalpunktioner.

Spinraza administreras som en intratekal bolusinjektion under 1–3 minuter med en kanyl för spinalanestesi. Injektionen får inte administreras i områden på huden som uppvisar tecken på infektion eller inflammation. Det rekommenderas att en volym av cerebrospinalvätska, motsvarande volymen Spinraza som ska injiceras, avlägsnas innan administrering av Spinraza.

Sedering kan krävas för att ge Spinraza beroende på patientens kliniska tillstånd.

Ultraljud (eller annan bilddiagnostik) kan övervägas som vägledning vid intratekal administrering av Spinraza, i synnerhet hos yngre patienter och hos patienter med skolios. Aseptisk teknik ska användas vid beredning och administrering av Spinraza. Se bruksanvisningen i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Lumbalpunktion

Det finns en risk för att biverkningar inträffar i samband med lumbalpunktionen (t.ex. huvudvärk, ryggsmärta, kräkningar, se avsnitt 4.8). Potentiella svårigheter med denna administreringsväg kan ses hos mycket unga patienter samt de med skolios. Användning av ultraljud eller annan bilddiagnostik för att underlätta intratekal administrering av Spinraza, kan övervägas efter läkarens bedömning.

## Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

Koagulationsrubbningar och trombocytopeni, inklusive akut allvarlig trombocytopeni, har observerats efter administrering av andra subkutant eller intravenöst administrerade antisens-oligonukleotider. Om det indikeras kliniskt, rekommenderas att trombocyter och koagulation kontrolleras med laboratorieprover innan Spinraza ges.

## Njurtoxicitet

Njurtoxicitet har observerats efter administrering av andra subkutant eller intravenöst administrerade antisens-oligonukleotider. Om det indikeras kliniskt, rekommenderas att protein i urin kontrolleras (helst i prov från den första morgonurinen). Vid kvarstående förhöjda proteinnivåer i urin ska ytterligare utvärdering övervägas.

## Hydrocefalus

Det har förekommit rapporter om kommunicerande hydrocefalus utan samband med meningit eller blödning hos patienter som behandlades med nusinersen efter godkännande för försäljning. Vissa patienter fick en ventrikuloperitoneal shunt implanterad. Hos patienter med sänkt medvetande ska en utvärdering för hydrocefalus övervägas. Fördelarna och riskerna med nusinersenbehandling hos patienter med en ventrikuloperitoneal shunt är inte kända för närvarande och underhåll av behandlingen behöver nog övervägas.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts. *In vitro*-studier tyder på att nusinersen inte är en inducerare eller hämmare av CYP450-medierad metabolism. *In vitro*-studier tyder på att sannolikheten för interaktioner med nusinersen på grund av konkurrens om plasmaproteinbindning eller att konkurrens om eller hämmande av transportörer är låg.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av nusinersen hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Spinraza under graviditet.

#### Amning

Det är okänt om nusinersen/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Spinraza efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

I toxicitetsstudier på djur observerades inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Det finns inga tillgängliga data om potentiella effekter på fertilitet hos människa.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Spinraza har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsbedömningen för Spinraza baserades på två kliniska studier i fas 3 på spädbarn (CS3B) och barn (CS4) med SMA, tillsammans med öppna studier på presymtomatiska spädbarn med diagnosen genetisk SMA och spädbarn och barn med SMA. Av de 260 patienter som fick Spinraza i upp till 4 år fick 154 patienter behandling under minst 1 år.

### Lista över biverkningar i tabellform

Bedömning av biverkningar baseras på följande frekvensdata:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: biverkningar förknippade med lumbalpunktionen rapporterade i CS4 (SMA med senare debut) med en incidens på minst 5 % högre hos patienter som behandlades med Spinraza än med sham-control

MedDRA-klassificering av organsystem	MedDRA föredragen term	Spinraza frekvenskategori, n=84
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Kräkningar*	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta*	Mycket vanliga

\*Biverkningar som anses förknippade med lumbalpunktionen. Dessa biverkningar kan anses vara tecken på post-lumbalpunktionsyndrom.

### Erfarenhet efter marknadsintroduktion

Biverkningar har identifierats vid användning av Spinraza efter godkännandet. Hos patienter som behandlats med Spinraza genom lumbalpunktion har allvarlig infektion, såsom meningit, observerats. Det har även förekommit rapporter om kommunicerande hydrocefalus och aseptisk meningit. Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd eftersom de har inrapporterats efter godkännandet för försäljning.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar förknippade med administreringen av Spinraza genom lumbalpunktion har observerats. Majoriteten av dessa rapporterades inom 72 timmar efter proceduren. Förekomsten och svårighetsgraden för dessa händelser stämde överens med händelser som förväntas inträffa vid lumbalpunktion. Inga allvarliga komplikationer till lumbalpunktion, såsom allvarliga infektioner, har observerats i kliniska prövningar med Spinraza.

Vissa biverkningar som vanligen förknippas med lumbalpunktion (t.ex. huvudvärk och ryggsmärta) kan inte bedömas hos den spädbarnspopulation som exponeras för Spinraza till följd av begränsad kommunikation med åldersgruppen.

### Immunogenicitet

Immunogent svar på nusinersen fastställdes hos 229 patienter vid baslinjen och plasmaprover efter baslinjen utvärderades för antikroppar mot läkemedlet (ADA). Totalt sett var förekomsten av ADA låg, med 13 (6 %) patienter som utvecklade behandlingsutlösta ADA, av vilka 2 var övergående, 5 ansågs vara bestående och 6 var obekräftade. Det fanns ingen påtaglig effekt av utveckling av ADA på kliniskt svar, biverkningar eller farmakokinetisk profil för nusinersen.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

I kliniska studier rapporterades inga fall av överdos förknippade med biverkningar.

I händelse av överdos ska stödjande medicinsk vård ges inklusive kontakt med hälso- och sjukvårdspersonal och noggrann observation av patientens kliniska status.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för sjukdomar i rörelseapparaten, ATC-kod: M09AX07

#### Verkningsmekanism

Nusinersen är en antisens-oligonukleotid (ASO) som ökar andelen transkription av exon 7 i överlevnadsmotorneuron 2 (SMN2) budbärar-ribonukleinsyra (mRNA) genom att binda till en intronisk splice silencing site (ISS-N1) i intron 7 för SMN2 pre-budbärar-RNA (pre-mRNA). Genom bindning ersätter ASO splicingfaktorer som normalt hämmar splicing. Ersättande av dessa faktorer leder till att exon 7 hålls kvar i SMN2-mRNA och på grund härav kan SMN2-mRNA när det produceras överföras in i funktionellt fullängds-SMN-protein.

SMA är en progressiv neuromuskulär sjukdom till följd av mutationer i kromosom 5q i SMN1-genen. En andra gen SMN2, som finns nära SMN1, svarar för produktionen av en liten mängd SMN-protein. SMA är ett kliniskt sjukdomsspektrum där sjukdomens svårighetsgrad är kopplad till färre antal SMN2-genkopior och symtomdebut i lägre ålder.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Symtomatiska patienter

###### *Debut i spädbarnsålder*

Studie CS3B (ENDEAR) var en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad simuleringsstudie i fas 3 som genomfördes på 121 symtomatiska spädbarn som var  $\leq 7$  månader med diagnosen SMA (symtomdebut före 6 månaders ålder). CS3B var avsedd att bedöma Spinrazas effekt på motorisk funktion och överlevnad. Patienterna randomiserades 2:1 till antingen Spinraza (enligt godkänd doseringsregim) eller simuleringskontroll med en behandlingstid från 6 till 442 dagar.

Medianåldern för debut av kliniska tecken och symtom på SMA var 6,5 veckor och 8 veckor för Spinrazabehandlade kontra simuleringskontrollerade patienter, med 99 % av patienterna som hade 2 SMN2-genkopior och ansågs därför sannolikt utveckla SMA av typ I. Medianåldern när patienterna fick sin första dos var 164,5 dagar för behandlade patienter och 205 dagar för simuleringskontroll. Sjukdomskaraktiska vid baslinjen var i stort sett likartade hos de Spinraza-behandlade patienterna och de simuleringskontrollerade patienterna, förutom att de Spinraza-behandlade patienterna hade en högre procentandel jämfört med de simuleringskontrollerade patienterna vid baslinjen av paradoxal andning (89 % jämfört med 66 %), pneumoni eller andningssymtom (35 % jämfört med 22 %), svälj- eller ätsvårigheter (51 % jämfört med 29 %) och behov av andningshjälp (26 % jämfört med 15 %).

Vid den slutliga analysen uppnådde en statistiskt betydande större andel patienter definitionen för ett svar på motorisk milstolpe i Spinraza-gruppen (51 %) jämfört med simuleringskontrollgruppen (0 %) ( $p < 0,0001$ ). Tiden till död eller permanent ventilation ( $\geq 16$  timmars ventilation/dag kontinuerligt under  $> 21$  dagar utan en akut reversibel händelse eller trakeostomi) bedömdes som det primära effektmåttet. Statistiskt signifikanta effekter på händelsefri överlevnad, total överlevnad, andelen patienter som uppnår definitionen för ett svar på motorisk milstolpe och procentandelen patienter med en förbättring på minst 4 poäng från baslinjen enligt bedömningspoäng enligt CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) observerades hos patienter i Spinraza-gruppen jämfört med de i simuleringskontrollgruppen (tabell 2).

I effektvärderingsgruppen krävde 18 patienter (25 %) i Spinraza-gruppen och 12 patienter (32 %) i simuleringskontrollgruppen permanent ventilation. Av dessa patienter uppfyllde 6 (33 %) i Spinraza-gruppen och 0 (0 %) i simuleringskontrollgruppen kriterierna enligt fastställt protokoll för ett svar på motorisk milstolpe.

**Tabell 2: Primära och sekundära effektmått vid slutlig analys – Studie CS3B**

Effektparameter	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
<b>Överlevnad</b>		
<b>Händelsefri överlevnad<sup>2</sup></b>		
Antal patienter som dog eller fick permanent ventilation	31 (39 %)	28 (68 %)
Riskkvot (95 % CI)	0,53 (0,32–0,89)	
p-värde <sup>6</sup>	p = 0,0046	
<b>Total överlevnad<sup>2</sup></b>		
Antal patienter som dog	13 (16 %)	16 (39 %)
Riskkvot (95 % CI)	0,37 (0,18–0,77)	
p-värde <sup>6</sup>	p=0,0041	
<b>Motorisk funktion</b>		
<b>Motoriska milstolpar<sup>3</sup></b>		
Andel som uppnår kriterier för fördefinierat svar på motorisk milstolpe (HINE avsnitt 2) <sup>4,5</sup>	37 (51 %) <sup>1</sup> 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 förbättring i totalt motoriskt milstolpe-poäng	49 (67 %)	5 (14 %)
Andel med försämring i totalt motoriskt milstolpe-poäng	1 (1 %)	8 (22 %)

Effektparameter	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
<b>CHOP INTEND<sup>3</sup></b>		
Andel som uppnår en förbättring på 4 poäng	52 (71 %) p<0,0001	1 (3 %)
Andel som uppnår en försämring på 4 poäng	2 (3 %)	17 (46 %)
Andel med någon förbättring	53 (73 %)	1 (3 %)
Andel med någon försämring	5 (7 %)	18 (49 %)

<sup>1</sup>CS3B upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (statistiskt betydande större andel patienter som uppnådde definitionen för ett svar på motorisk milstolpe i Spinraza-gruppen (41 %) jämfört med simuleringskontrollgruppen (0 %) (p<0,0001).

<sup>2</sup>I den slutliga analysen bedömdes händelsefri överlevnad och total överlevnad med hjälp av Intent-to-Treat-populationen (ITT Spinraza n=80; simuleringskontroll n=41).

<sup>3</sup>I den slutliga analysen utfördes CHOP INTEND- och motorisk milstolpe-analyser med hjälp av effektuppsättningen (Spinraza n=73; simuleringskontroll n=37).

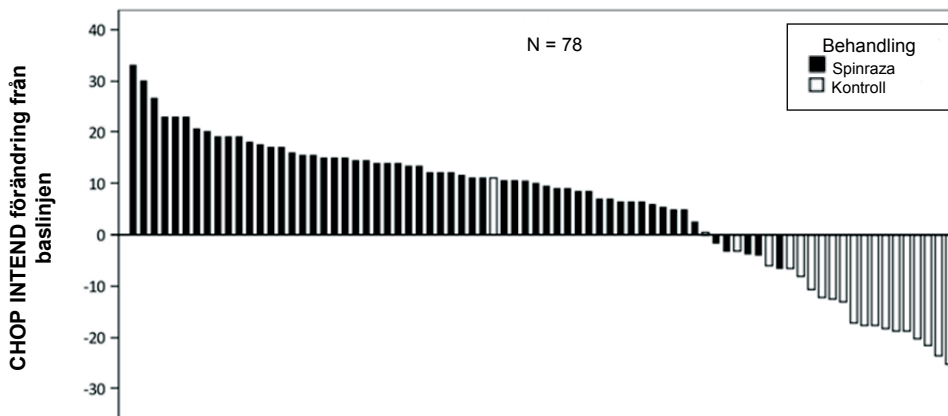
<sup>4</sup>Bedömts senare på sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394.

<sup>5</sup>Enligt HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) avsnitt 2: ökning på  $\geq 2$  poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka, ELLER en ökning på  $\geq 1$  poäng i de motoriska milstolparna för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå OCH förbättring i fler kategorier för motoriska milstolpar än försämring, definierat som ett svar för denna primäranalys.

<sup>6</sup>Baserat på log-ranktest stratifierat efter sjukdomstid

Omfattningen av förbättring i CHOP INTEND visas i figur 1 (förändring från poäng vid baslinjen för varje försöksperson).

**Figur 1: Förändring i CHOP INTEND från baslinjen till sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394 – Ender-studie /CS3B (fastställd effekt, ES)**



OBS 1: Kortaste staplar vid 0-linje anger 0 värde.

OBS 2: Av de 110 patienterna i effektuppsättningen dag 29 (13 [18 %] för Spinraza och 16 [43 %] för kontroll) och 3 avbröt studien av annat skäl än död (2 [3 %] för Spinraza och 1 [3 %] för kontroll) och ingick därför inte i denna analys av ES.

Dessa resultat stöds av en öppen studie i fas 2 på symtomatiska patienter med diagnosen SMA (CS3A). Medianåldern för debut av kliniska tecken och symtom var 56 dagar och patienterna hade antingen 2 SMN2-genkopior (n=17) eller 3 SMN2-genkopior (n=2) (okänt antal SMN2-genkopior för 1 patient). Patienterna i denna studie ansågs sannolikt utveckla SMA av typ I. Medianåldern vid första dos var 162 dagar.

Vid tidpunkten för den planerade interimanalysen hade patienterna i studien en mediantid i studien på 670 dagar. Det primära effektmåttet var andelen patienter som förbättrades i en eller flera kategorier av motoriska milstolpar (enligt HINE avsnitt 2: ökning på  $\geq 2$  poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka eller frivilligt gripa ELLER ökning på  $\geq 1$  poäng i motoriska milstolpar för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå). Vid denna tidpunkt hade 13 av 20 patienter (65 %) uppfyllt



det primära effektmåttet med en kvarstående förbättring i medelprestation i motorisk milstolpe över tid. En kvarstående förbättring i medelpoäng enligt CHOP INTEND observerades från baslinjen till dag 694 (medelförändring 16,90). Totalt uppfyllde 11 av 20 patienter (55 %) effektmåttet av en ökning i totalt poäng enligt CHOP INTEND på  $\geq 4$  poäng som vid deras senaste studiebesök före brytpunkten för datainsamling.

#### *Senare debut*

Studie CS4 (CHERISH) var en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad simuleringsstudie i fas 3 som genomfördes på 126 symtomatiska patienter med senare debut av SMA (symtomdebut efter 6 månaders ålder). Patienterna randomiserades 2:1 till antingen Spinraza (som fick 3 laddningsdoser och underhållsdoser) eller simuleringskontroll med en behandlingstid från 324 till 482 dagar. Medianåldern vid screening var 3 år och medianåldern vid debut av kliniska tecken och symtom på SMA var 11 månader. Majoriteten av patienterna (88 %) hade 3 SMN2-genkopior (8 % hade 2 kopior, 2 % hade 4 kopior och 2 % hade ett okänt antal kopior). Vid baslinjen var patienternas medelpoäng enligt HFMSE-skalan (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) 21,6, medelvärdet för (RULM, revised upper limb module) var 19,1, vilket innebar att alla patienter hade alla uppnått att sitta självständigt men ingen hade uppnått att kunna gå självständigt. Patienterna i denna studie ansågs sannolikt utveckla SMA av typ I eller III. Sjukdomskaraktiska vid baslinjen var i allmänhet lika med undantag av en obalans i andelen patienter som någon gång hade uppnått förmågan att stå utan stöd (13 % av patienterna i Spinraza-gruppen och 29 % i simuleringskontrollgruppen) eller gå med stöd (24 % av patienterna i Spinraza-gruppen och 33 % i simuleringskontrollgruppen).

I den slutliga analysen sågs en statistiskt signifikant förbättring i poäng från baslinjen till månad 15 enligt HFMSE-skalan (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) för Spinraza-behandlingsgruppen jämfört med simuleringskontrollgruppen (tabell 3, figur 2). Analysen genomfördes på ITT-populationen (Spinraza: n=84; simuleringskontroll: n=42) och data efter baslinjen enligt HFMSE-skalan för patienter som inte genomfört besök månad 15 imputerades med hjälp av flerimputeringsmetoden. En analys av undergruppen med patienter i ITT-populationen som hade observerade värden vid månad 15 uppvisade överensstämmande, statistiskt signifikanta resultat. För dem med observerade värden vid månad 15 hade en högre andel patienter som behandlades med Spinraza en förbättring (73 % kontra 41 %) och en lägre andel patienter som behandlades med Spinraza en försämring (23 % kontra 44 %) i totalpoäng enligt HFMSE-skalan jämfört med simuleringskontrollgruppen. Sekundära effektmått inklusive funktionsmätningar och prestation i motorisk milstolpe enligt WHO testades statistiskt och beskrivs i tabell 3.

Insättande av behandling snabbare efter symtomdebut resulterade i tidigare och större förbättring av motorisk funktion än vid fördröjt insättande av behandling. Båda grupperna upplevde emellertid fördelar jämfört med simuleringskontroll.

**Tabell 3: Primära och sekundära effektmått vid slutlig analys – Studie CS4<sup>1</sup>**

	<b>Patienter behandlade med Spinraza</b>	<b>Simuleringskontrollpatienter</b>
<b>HFMSE poäng</b> Förändring från baslinjen i totalt poäng enligt HFMSE vid 15 månader <sup>1,2,3</sup>	3,9 (95 % CI: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95 % CI: -2,5; 0,5)
Andel patienter som uppnådde en förbättring på minst 3 poäng från baslinjen till månad 15 <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> Medelförändring från baslinjen till månad 15 i totalt poäng enligt RULM <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>Patienter behandlade med Spinraza</b>	<b>Simuleringskontrollpatienter</b>
<b>Motoriska milstolpar enligt WHO</b> Andel patienter som uppnådde ny motorisk milstolpe vid 15 månader <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 upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimspanalys (statistiskt signifikant förbättring från baslinjen enligt HFMSE-poäng observerades hos patienter som behandlades med Spinraza jämfört med simuleringskontrollpatienterna [Spinraza kontra simuleringskontroll: 4,0 kontra -1,9; p=0,000002]).

<sup>2</sup>Bedömning med hjälp av ITT-populationen (Intent to Treat) (Spinraza n=84, simuleringskontroll n=42), data för patienter utan ett besök i månad 15 imputerades med hjälp av flerimputeringsmetoden.

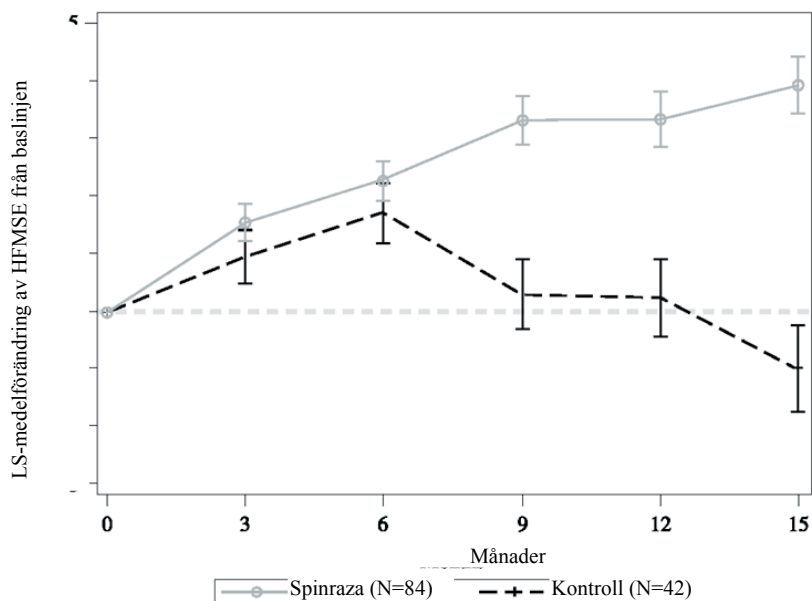
<sup>3</sup>Minsta kvadratmedelvärde.

<sup>4</sup>Bedömning med hjälp av effektmått för månad 15 (Spinraza n=66, simuleringskontroll n=34, analyserna baseras på imputeringsdata när data saknas.

<sup>5</sup>Baserat på logistisk regression med behandlingseffekt och justering för varje patients ålder vid screening och HFMSE-poäng vid baslinjen.

<sup>6</sup>Nominellt p-värde.

**Figur 2: Medelförändring från baslinjen av HFMSE-poäng över tid vid slutlig analys (ITT) – studie CS4<sup>1,2</sup>**



<sup>1</sup>Data för patienter utan besök i månad 15 imputerades med hjälp av flerimputeringsmetoden

<sup>2</sup>Felstreckangivelse +/- standardfel

Dessa resultat stöds av 2 öppna studier (studie CS2 och studie C12). I analysen ingick 28 patienter som fick sin första dos i studie CS2 och därefter överfördes till förlängningsfasen, studie CS12. Patienter som var mellan 2–15 år vid första dosen var registrerade i studierna. Av de 28 patienterna var 3 minst 18 år vid sitt sista studiebesök. 1 av 28 patienter hade 2 SMN2-genkopior, 21 hade 3 kopior och 6 hade 4 kopior.

Patienterna bedömdes under en behandlingsperiod på 3 år. En kvarstående förbättring sågs hos patienter med SMA av typ II som upplevde en medelförbättring från poäng vid baslinjen enligt HFMSE på 5,1 (SD 4,05; n=11) på dag 253 och 9,1 (SD 6,61; n=6) på dag 1 050. Totalt medelpoäng var 26,4 (SD 11,91) på dag 253 och 31,3 (SD 13,02) på dag 1 050, ingen platå observerades. Patienter med SMA av typ III uppvisade en medelförbättring från poäng vid baslinjen enligt HFMSE på 1,3 (SD 1,87; n=16) på dag 253 och 1,2 (SD 4,64; n=11) på dag 1 050. Totalt medelpoäng var 49,8 (SD 12,46) på dag 253 och 52,6 (SD 12,78) vid 1 050 dagar.

Hos patienter med SMA av typ II utfördes modultestet av övre extremitet med medelförbättring på 1,9 (SD 2,68; n=11) på dag 253 och 3,5 (SD 3,32; n=9) på dag 1 050. Totalt medelpoäng var 13,8 (SD 3,09) på dag 253 och 15,7 (SD 1,92) på dag 1 050.

6MWT (6-minuters gångtest) genomfördes endast på uppgående patienter. Hos dessa patienter sågs en medelförbättring på 28,6 meter (SD 47,22; n=12) på dag 253 och 86,5 meter (SD 40,58; n=8) på dag 1 050. Medelsträckan för 6MWT var 278,5 meter (SD 206,46) på dag 253 och 333,6 meter (SD 176,47) på dag 1 050. Två tidigare oberoende uppgående patienter (typ III) uppnådde oberoende gång och en patient som inte var uppgående (typ II) uppnådde oberoende gång.

### Presymtomatiska spädbarn

Studie CS5 (NURTURE) är en öppen studie på presymtomatiska spädbarn med diagnosen genetisk SMA som var registrerade vid 6 veckors ålder eller yngre. Patienterna i denna studie ansågs sannolikt utveckla SMA av typ I eller II. Medianåldern vid första dos var 19 dagar.

I interimanalysen slutförde 18 av de 20 patienterna besöket på dag 64 och utgjorde därmed effektuppsättningen (2 SMN2-genkopior, n=13; 3 SMN2-genkopior, n=5). Mediantiden i studien var

317,5 dagar. Det primära effektmåttet som bedömdes vid tidpunkten för interimanalysen var tiden till död eller andningsåtgärd (definierad som invasiv eller icke-invasiv ventilation under  $\geq 6$  timmar/dag kontinuerligt under  $\geq 7$  efterföljande dagar ELLER trakeostomi). Vid den planerade interimanalysen hade inga patienter uppfyllt det primära effektmåttet för död eller andningsåtgärd.

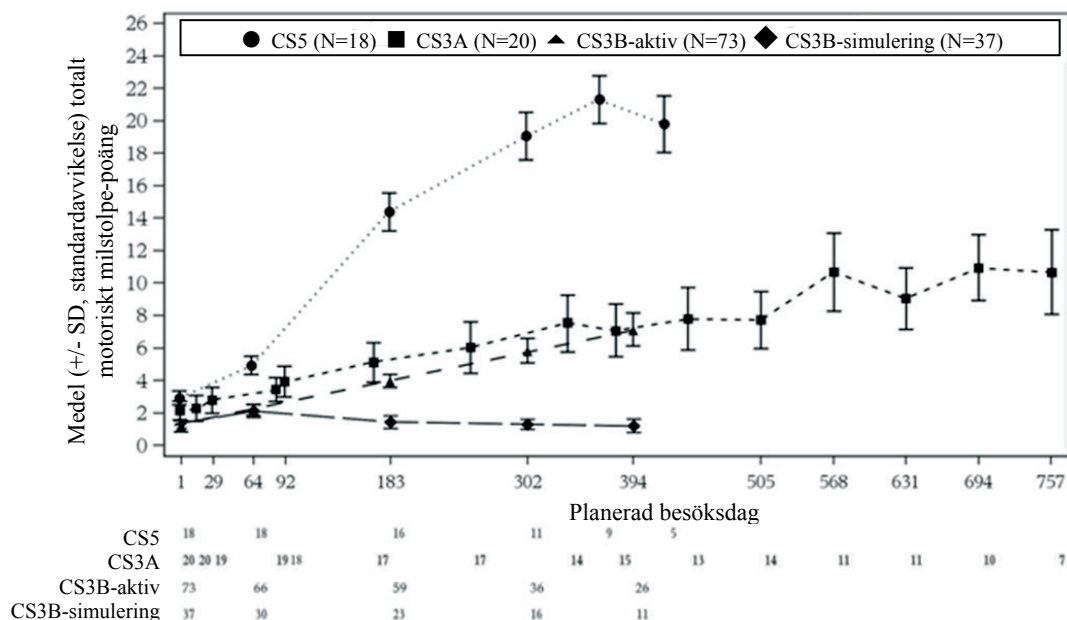
Patienterna uppnådde milstolpar som var oväntade i SMA av typ I eller II och mer förenliga med normal utveckling. Jämfört med baslinjen uppnåddes förbättringar i motoriska milstolpar enligt HINE hos 16 patienter (89 %) i effektuppsättningen vid interimanalysen. Tolv patienter satt oberoende, 9 stod med eller utan stöd och 6 gick med eller utan stöd.

Sexton patienter (89 %) uppvisade en förbättring på  $\geq 4$  poäng enligt CHOP INTEND totala poäng, varav 7 uppnådde den högsta totala poängen enligt CHOP INTEND, dvs. 64. En försöksperson (6 %) upplevde en minskning på  $\geq 4$  poäng enligt CHOP INTEND totala poäng

Andelen patienter som utvecklade kliniskt manifesterad SMA bedömdes bland patienter som nådde besöket på dag 365 vid interimanalysen (n=9). Kriterierna enligt fastställt protokoll för kliniskt manifesterad SMA omfattade åldersjusterad vikt under femte WHO-percentilen, en minskning på 2 eller fler större percentiler på vikt-och tillväxtkurvan, placering av perkutan magsond och/eller oförmåga att uppnå väntade ålderslämpliga WHO-milstolpar (oberoende sittande, stående med stöd och krypa på händer och knä). Fem (56 %) patienter gick upp i vikt och uppnådde WHO-milstolpar förenliga med normal utveckling. Även om 4 patienter (44 %) (varje med 2 SMN2-genkopior) uppfyllde kriterierna enligt fastställt protokoll, gick dessa patienter upp i vikt och uppnådde WHO-milstolpar, inklusive oberoende sittande, förenliga med SMA av typ I.

En jämförelse av prestation i motorisk milstolpe bland patienterna med symtomatisk SMA med debut i spädbarnsåldern och presymtomatisk SMA visas i figur 3.

Figur 3: Förändring i motoriska milstolpar enligt HINE kontra studiedagar för studie CS3B (behandlad och simuleringskontroll), CS3A och CS5



Population som används i figuren: Nurture (CS5) – interimseffektuppsättning, CS3A – alla administrerade försökspersoner, CS3B – effektuppsättning.

För varje studie kartlades inte besök med n<5.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik (PK) vid engångsdoser eller upprepad dosering av nusinersen, som administreras som intratekal injektion, fastställdes hos pediatrika patienter med diagnosen SMA.

### Absorption

Intratekal injektion av nusinersen i cerebrospinalvätskan möjliggör fullständig distribuering av nusinersen från cerebrospinalvätskan till målvävnaden i centrala nervsystemet (CNS). Genomsnittliga dalkoncentrationer av nusinersen i cerebrospinalvätskan ackumulerades ungefär 1,4- till 3-faldigt efter flera laddnings- och underhållsdoser och nådde stabilitet inom cirka 24 månader. Efter intratekal administrering var dalkoncentrationerna av nusinersen i plasma relativt låga jämfört med dalkoncentrationerna i cerebrospinalvätska. Medianvärden för  $T_{max}$  i plasma låg på 1,7–6,0 timmar. Medelvärden för  $C_{max}$  och AUC i plasma ökade ungefär proportionellt mot dosen över det utvärderade dosintervallet. Det finns ingen ackumulering i uppmätta plasmaexponeringar ( $C_{max}$  och AUC) efter flera doser.

### Distribution

Obduktionsdata från patienter (n=3) visar att nusinersen som administrerats intratekalt distribueras i stor utsträckning i CNS och uppnår terapeutiska nivåer i målvävnaden i ryggmärgen. Förekomst av nusinersen fanns också i neuroner och andra celltyper i ryggmärgen, hjärnan och perifer vävnad såsom skelettmuskel, lever och njure.

### Metabolism

Nusinersen metaboliseras långsamt och framförallt via exonukleas (3'- och 5')-medierad hydrolyt och är inte ett substrat för eller en hämmare eller inducerare av CYP450-enzymerna.

### Eliminering

Den genomsnittliga elimineringen med en slutlig halveringstid i cerebrospinalvätska uppskattades vid 135 till 177 dagar. Den primära elimineringsvägen förväntas vara utsöndring av nusinersen och dess metaboliter via urinen.

### Interaktioner

Studier in vitro tyder på att nusinersen inte är en inducerare eller hämmare av CYP450-medierad oxidativ metabolism och bör därför inte påverka andra läkemedel för dessa metabola processer. Nusinersen är inte ett substrat eller en hämmare av transportörer av mänskligt BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP.

### Egenskaper hos särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Farmakokinetiken för nusinersen har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller leverfunktion. Effekten av lever- och njursvikt som kovariater kunde inte utvärderas ordentligt hos populations-PK-modellen givet sällsyntheten av patienter som uppvisade kliniskt relevant lever- eller njursvikt. Populationsanalyser av farmakokinetik avslöjade inget uppenbart samband mellan kliniska kemiska lever- och njurmarkörer och variabilitet mellan försökspersonerna.

#### *Etnicitet*

Majoriteten av patienterna som studerades var européer. Populationsanalyser av farmakokinetik tyder på att etnicitet sannolikt inte påverkar PK av nusinersen.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Karcinogenicitet

Långtidsstudier på djur för att utvärdera karcinogen risk för nusinersen har inte genomförts.

#### Mutagenes

Nusinersen uppvisade inga bevis för genotoxicitet.

#### Reproduktionstoxicitet

Reproduktionstoxikologiska studier genomfördes med hjälp av subkutan administrering av nusinersen på möss och råttor. Ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet, embryofetal utveckling eller pre-/postnatal utveckling observerades.

#### Toxicitet

I toxicitetsstudier vid upprepad dosering (14 veckor och 53 veckor) av intratekal administrering till ungar från cynomolgusapor tolererades nusinersen väl. Undantaget var en akut, övergående brist på reflexer från nedre delen av ryggmärgen, som inträffade vid de högsta dosnivåerna i varje studie (3 eller 4 mg per dos, motsvarande 30 eller 40 mg per intratekal dos hos patienter. Dessa effekter observerades inom flera timmar efter dosen och gick i allmänhet över inom 48 timmar.

I studien på 53 veckor av intratekal dosering till cynomolgusapor sågs inga toxiska effekter vid nivåer upp till 14 gånger den rekommenderade årliga kliniska underhållsdosen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumdivätefosfatdihydrat  
Dinatriumfosfat  
Natriumklorid  
Kaliumklorid  
Kalciumkloriddihydrat  
Magnesiumkloridhexahydrat  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).  
Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Om kylskåp inte finns tillgängligt ska Spinraza förvaras i sin originalkartong, skyddas från ljus, vid eller under 30°C under högst 14 dagar.

Före administrering kan öppnade Spinraza injektionsflaskor tas ut ur och ställas tillbaka i kylskåpet vid behov. Om injektionsflaskan tas ut ur originalkartongen får den totala sammanlagda tiden utanför kylskåp inte överstiga 30 timmar, vid en temperatur som inte överstiger 25°C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 ml i injektionsflaska av glas av typ I med gummipropp av bromobutyl och en försegling av aluminium och ett plastlock.

Förpackningsstorlek på en injektionsflaska per kartong.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Endast avsedd för engångsbruk.

### Instruktioner om beredning av läkemedlet innan administrering

1. Injektionsflaskan med Spinraza ska inspekteras för partiklar före administrering. Om partiklar observeras och/eller vätskan i injektionsflaskan inte är klar och färglös, ska injektionsflaskan inte användas.
2. Aseptisk teknik ska användas vid beredning av Spinraza lösning för intratekal administrering.
3. Injektionsflaskan ska tas ut ur kylskåpet och anta rumstemperatur (25°C) utan användning av yttre värmekällor före administrering.
4. Om injektionsflaskan fortfarande är öppen och lösningen oanvänd, ska den ställas tillbaka i kylskåpet (se avsnitt 6.4).
5. Precis före administrering, avlägsna plastlocket och för in sprutans injektionskanyl i mitten av injektionsflaskans försegling för att dra upp lämplig volym. Spinraza får inte spädas. Externa filter behöver inte användas.
6. När lösningen har dragits upp i sprutan måste den kasseras om den inte används inom 6 timmar.
7. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1188/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 maj 2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att utvärdera effekt och säkerhet under lång tid för nusinersen hos symtomatiska patienter med spinal muskelatrofi, ska innehavare av godkännande för försäljning utföra och skicka in resultaten från den öppna förlängningsstudien i fas 3 (SHINE, CS11)	Inskickande av studieresultat: Q2 2024
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att utvärdera effekt och säkerhet under lång tid för nusinersen hos symtomatiska patienter med spinal muskelatrofi, ska innehavare av godkännande för försäljning utföra och skicka in resultaten från den öppna studien i fas 2 (NURTURE (SM201))	Inskickande av studieresultat: april 2023

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Spinraza 12 mg injektionsvätska, lösning  
nusinersen

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller nusinersennatrium motsvarande 12 mg nusinersen (2,4 mg/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfat, natriumklorid, kaliumklorid, kalciumkloriddihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Intratekal användning.  
Endast avsedd för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1188/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Spinraza 12 mg injektionsvätska, lösning  
nusinersen  
Intratekal användning

**2. ADMINISTRERINGSMETOD**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till användaren

### Spinraza 12 mg injektionsvätska, lösning

nusinersen

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Spinraza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn ges Spinraza
3. Hur Spinraza ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Spinraza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Spinraza är och vad det används för**

Spinraza innehåller den aktiva substansen *nusinersen* som tillhör en grupp läkemedel som kallas för *antisens-oligonukleotider*. Spinraza används för att behandla en genetisk sjukdom som kallas *spinal muskelatrofi* (SMA).

**Spinal muskelatrofi** orsakas av brist på ett protein som kallas *överlevnadsmotorneuron*, (SMN) i kroppen. Detta resulterar i förlust av nervceller i ryggraden, som leder till muskelsvaghet i axlarna, höfterna, låren och övre delen av ryggen. Det kan också försvaga musklerna som används till att andas och svälja.

Spinraza verkar genom att underlätta för kroppen att producera mer av SMN-proteinet som personer med SMA lider brist på. Detta minskar förlusten av nervceller och kan förbättra muskelstyrkan.

#### **2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn ges Spinraza**

**Spinraza får inte ges:**

- Om du eller ditt barn är **allergisk mot nusinersen** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du eller ditt barn ges Spinraza.

#### **Varningar och försiktighet**

Det finns en risk för att biverkningar inträffar efter att Spinraza givits genom lumbalpunktion (se avsnitt 3). Dessa kan omfatta huvudvärk, kräkningar och ryggsmärta. Det kan också finnas svårigheter med att ge läkemedel genom denna metod hos mycket unga patienter och de med skolios (vriden och krökt ryggrad).

Andra läkemedel som ingår i samma läkemedelsgrupp som Spinraza har visat sig påverka de blodkroppar som gör att blodet stelnar. Innan du eller ditt barn ges Spinraza kan din läkare besluta att blodprover ska tas för att kontrollera om ditt eller ditt barns blod stelnar ordentligt. Detta kanske inte behövs varje gång du eller ditt barn ges Spinraza.

Andra läkemedel som ingår i samma läkemedelsgrupp som Spinraza har visat sig påverka njurarna. Innan du eller ditt barn ges Spinraza kan din läkare besluta att urinprover ska tas för att kontrollera om dina eller ditt barns njurar fungerar normalt. Detta kanske inte behövs varje gång du eller ditt barn ges Spinraza.

Det har förekommit ett litet antal rapporter med patienter som utvecklat hydrocefalus (en ansamling av för mycket vätska runt hjärnan) efter att de fått Spinraza. Vissa av dessa patienter behövde få en så kallad ventrikuloperitoneal shunt implanterad för att behandla hydrocefalus. Om du upptäcker några symtom på ökat huvudomfång, sänkt medvetande, ihållande illamående, kräkningar eller huvudvärk eller andra symtom som gör dig orolig, berätta för din eller barnets läkare för att få nödvändig behandling. Fördelarna och riskerna med fortsatt behandling med Spinraza samtidigt med en inopererad ventrikuloperitoneal shunt är för närvarande inte kända.

Tala med läkare innan du eller ditt barn ges Spinraza.

### **Andra läkemedel och Spinraza**

Tala om för läkare om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel. Användning av Spinraza ska undvikas under graviditet och amning.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Spinraza har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Spinraza innehåller en liten mängd natrium**

Varje dos Spinraza innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium. Det är näst intill ”natriumfritt” och kan användas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

## **3. Hur Spinraza ges**

Normaldosen av Spinraza är 12 mg.

Hur Spinraza ges:

- På behandlingens första dag, dag 0.
- Därefter runt dag 14, dag 28 och dag 63.
- Därefter en gång var 4:e månad.

Spinraza ges som injektion i nedre delen av ryggen. Denna injektion, som kallas lumbalpunktion, utförs genom att en kanyl införs i rummet runt ryggmärgen. Detta görs av en läkare som har erfarenhet av att utföra lumbalpunktioner. Du eller ditt barn kan även få ett läkemedel som gör att du slappnar av eller sover under proceduren.

### **Hur länge Spinraza används**

Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du eller ditt barn behöver få Spinraza. Avbryt inte behandlingen med Spinraza såvida inte din läkare råder dig att göra det.

### **Om du eller ditt barn missar en injektion**

Om du eller ditt barn har missat en dos Spinraza, tala med din läkare för att säkerställa att Spinraza kan ges så snart som möjligt.

Om du har några frågor om hur Spinraza ges, kontakta din läkare.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar relaterade till lumbalpunktion kan inträffa när Spinraza ges eller därefter. De flesta av dessa biverkningar har rapporterats inom 72 timmar efter proceduren.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Ryggsmärta
- Huvudvärk
- Kräkningar

**Övriga biverkningar som inte observerats i kliniska prövningar:**

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Allvarlig infektion relaterad till lumbalpunktion (t.ex. meningit)
- Hydrocefalus (en ansamling av för mycket vätska runt hjärnan)
- Meningit som inte orsakas av en infektion (inflammation i hinnorna runt ryggmärgen och hjärnan, som kan manifesteras som nackstelhet, huvudvärk, feber, illamående och kräkningar).

#### Rapportering av biverkningar

**Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska.** Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

#### 5. Hur Spinraza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Om kylskåp inte finns tillgängligt ska Spinraza förvaras i sin originalkartong, skyddas från ljus, vid eller under 30°C under högst 14 dagar.

Öppnade injektionsflaskor med Spinraza kan tas ut ur och ställas tillbaka i kylskåpet vid behov. Om injektionsflaskan tas ut ur originalkartongen får den totala tiden utanför kylskåp inte överstiga 30 timmar, vid en temperatur som inte överstiger 25°C.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nusinersen.
- Varje 5 ml injektionsflaska innehåller nusinersennatrium motsvarande 12 mg nusinersen.
- Varje ml innehåller 2,4 mg nusinersen.
- Övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfat, natriumklorid, kaliumklorid, kalciumkloriddihydrat, magnesiumkloridhexahydrat, natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Spinraza är en klar färglös injektionsvätska, lösning.  
Varje kartong med Spinraza innehåller en injektionsflaska.  
Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

#### **България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22 769946

**Latvija**

Ewopharma AG pārstāvniecība  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

Biogen Portugal  
Tel.: +351 21 318 8450

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**<Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>

<----->

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

1. Injektionsflaskan med Spinraza ska inspekteras för partiklar före administrering. Om partiklar observeras och/eller vätskan i injektionsflaskan inte är klar och färglös, ska injektionsflaskan inte användas.
2. Aseptisk teknik ska användas vid beredning av Spinraza lösning för intratekal administrering.
3. Injektionsflaskan ska tas ut ur kylskåpet och anta rumstemperatur (25°C) utan användning av yttre värmekällor före administrering.

4. Om injektionsflaskan fortfarande är oöppnad och lösningen oanvänd, ska den ställas tillbaka i kylskåpet.
5. Precis före administrering, avlägsna plastlocket och för in sprutans injektionskanyl i mitten av injektionsflaskans försegling för att dra upp lämplig volym. Spinraza får inte spädas. Externa filter behöver inte användas.
6. Spinraza administreras som en intratekal bolusinjektion under 1–3 minuter med en kanyl för spinalanestesi.
7. Injektionen får inte administreras i områden på huden som uppvisar tecken på infektion eller inflammation.
8. Det rekommenderas att en volym av cerebrospinalvätska, motsvarande volymen Spinraza som ska injiceras, avlägsnas innan administrering av Spinraza.
9. När lösningen har dragits upp i sprutan måste den kasseras om den inte används inom 6 timmar.
10. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC: s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för nusinersen är CHMP: s slutsatser följande:

Tre fall av aseptisk meningit har rapporterats (hos barn 3, 11 och 13 år) hos vilka kliniska tecken och symtom överensstämmande med meningit uppkommit strax efter behandling med nusinersen. Rutinmässiga bakterieodlingar och virala PCR-undersökningar (rapporterade i 2 fall) var negativa. Fallen behandlade symtomatiskt samt med antibiotika eller steroider. Händelserna avklingade utan rapporterade följdtilstånd och alla 3 barn fortsatte behandlingen med nusinersen. Bland de totalt 439 personåren med nusinersenexponering efter marknadsintroduktionen är de 3 fallen av rapporterad meningit mer än vad som förväntas baserat på jämförelser med barn i den allmänna befolkningen (6 till 7 fall per 100 000 bland yngre barn och 3 till 5 fall per 100 000 bland äldre barn). Även om den bakomliggande mekanismen för läkemedelsinducerad aseptisk meningit (DIAM) ännu inte har klarlagts, har det föreslagits att tillståndet kan spegla en överkänslighetsreaktion (även om inga tidigare allergier eller överkänslighetsreaktioner hade rapporterats hos de 3 barnen) eller att DIAM kan orsakas av direkt irritation av meningerna vid intratekal läkemedelstillförel. Med tanke på det tidsmässiga sambandet, avsaknaden av annan förklaring till meningiten, liksom den epidemiologiska evidensen, bör ett orsakssamband betraktas som en rimlig möjlighet. Således godkänns den uppdatering av produktinformationen som föreslås av innehavaren av godkännande för försäljning.

CHMP instämmer i PRAC: s vetenskapliga slutsatser.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för nusinersen anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller nusinersen är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.