

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

## 1. HEITI LYFS

Spinraza 12 mg stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur nusinersennatríum sem jafngildir 12 mg nusinersen.

Hver ml inniheldur 2,4 mg af nusinersen

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

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

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

#### Skammtar

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

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

#### *Lengd meðferðar*

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

#### *Skammtar sem gleymast eða teyfast*

Ef hleðslu- eða viðhaldsskammtur teyfast eða gleymist skal gefa Spinraza samkvæmt áætluninni í töflu 1 hér á eftir.

**Tafla 1: Leiðbeiningar þegar töf er á skammti eða ef skammtur gleymist**

Töf á skammti eða skammtur gleymist	Tímasetning skammta
<b>Hleðsluskammtur</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ef töf er á viðhaldsskammti eða hann hefur gleymst á að gefa hann eins fljótt og mögulegt er með minnst 14 dögum milli skammta; halda áfram með næstu skammta samkvæmt fyrirmælunum.</li> </ul> <p>ef t.d. þriðji hleðsluskammturinn er gefinn 30 dögum of seint, dag 58 (í staðinn fyrir dag 28 samkvæmt upphaflegri áætlun), þá er fjórði hleðsluskammturinn gefinn 35 dögum síðar, dag 93 í staðinn fyrir dag 63 samkvæmt upphaflegri áætlun) og viðhaldsskammtur 4 mánuðum síðar.</p>	
<b>Viðhaldsskammtur</b>	
≥ 4 til < 8 mánuðum frá síðasta skammti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Viðhaldsskammtinn sem töf var á, á að gefa eins fljótt og mögulegt er og síðan</li> <li>Næsta viðhaldsskammt samkvæmt upphaflegri áætlun svo framarlega sem minnst 14 dagar séu á milli þessara tveggja skammta*;</li> </ul>
≥ 8 til < 16 mánuðum frá síðasta skammti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skammtinn sem gleymdist á að gefa eins fljótt og mögulegt er og næsta skammt 14 dögum síðar*;</li> </ul>
≥ 16 til < 40 mánuðum frá síðasta skammti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skammtinn sem gleymdist á að gefa eins fljótt og mögulegt er og næsta skammt 14 dögum síðar, fylgt eftir með þriðja skammtinum 14 dögum síðar*;</li> </ul>
≥ 40 mánuðum frá síðasta skammti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allir hleðsluskammtarnir eru gefnir samkvæmt fyrirmælunum (dag 0, 14, 28 og 63)*;</li> </ul>

\* síðan eftir að leiðbeiningunum hér að ofan hefur verið fylgt á að gefa viðhaldsskammt 4 mánuðum eftir síðasta skammtinn og það endurtekið á 4 mánaða fresti.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

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

#### *Skert lifr starfsemi*

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

### Lyfjagjöf

Spinraza er til notkunar í mænuvökva með mænustungu.

Heilbrigðisstarfsmenn með reynslu í framkvæmd mænustungu skulu veita meðferðina.

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

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

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

### 4.3 Frábendingar

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

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Mænustunga

Hætta er á að aukaverkanir komi fram sem tengjast mænustungunni (t.d. skúmbólga, höfuðverkur, bakverkur, uppköst, sjá kafla 4.8). Hugsanleg vandamál við þessa íkomuleið geta komið fram hjá mjög ungum sjúklingum og sjúklingum með hryggskekkju. Íhuga má notkun ómskoðunar eða annarra myndgreiningaraðferða til aðstoðar við gjöf Spinraza í mænuvökva samkvæmt ákvörðun læknisins. Ef grunur er um skúmbólgu skal framkvæma segulómun til þess að staðfesta skúmbólgu og umfang bólgunnar. Greining skúmbólgu kemur í veg fyrir notkun stungustaðarins þar til staðbundin bóлга hefur verið útilokuð.

#### Blóðflagnafæð og óeðlileg blóðstorknun

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

#### Eiturverkanir á nýru

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

#### Vatnshöfuð

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

#### Hjálparefni

##### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju 5 ml hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

##### *Kalíum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju 5 ml hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

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

### Brjóstgjöf

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

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

### Frjósemi

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

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við gjöf Spinraza með mænuástungu voru höfuðverkur, uppköst og bakverkur.

Öryggi Spinraza var metið í klínískum rannsóknum byggðum á tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum hjá ungbörnum (CS3B) og börnum (CS4) með SMA, ásamt einni 2. stigs rannsókn hjá ungbörnum og börnum með SMA (CS7) og öpum rannsóknum hjá ungbörnum án einkenna (CS5) sem voru erfðafræðilega greind með SMA og ungbörnum og börnum með SMA. Rannsókn CS11 tók til sjúklinga sem byrjuðu að fá einkenni sem ungbörn og sjúklinga sem fengu einkenni síðar, þ.m.t. þeirra sem höfðu lokið rannsóknum CS3B, CS4 og CS12. Af sjúklingunum 352 sem fengu Spinraza í að hámarki 10,8 ár fengu 256 sjúklingar meðferð í a.m.k. 5 ár.

### Tafla yfir aukaverkanir

Mat á öryggi Spinraza byggist á upplýsingum frá sjúklingum í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar sem tengjast Spinraza eru teknar saman í töflu 2.

Mat á aukaverkunum er byggt á eftirfarandi tíðniupplýsingum:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

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

**Tafla 2: Aukaverkanir sem tengjast gjöf Spinraza**

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Heilahimnubólga	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi**	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur* Heilahimnubólga án sýkingar Skúmbólga	Mjög algengar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Uppköst*	Mjög algenga
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur*	Mjög algengar

\*Aukaverkanir sem talið er að tengist mænustungu. Þessi viðbrögð geta talist einkenni heilkennis eftir mænustungu (post lumbar puncture syndrome). Greint var frá þessum aukaverkunum í CS4 (síðkomið SMA) með tíðni sem var minnst 5% hærrí hjá sjúklingum sem fengu Spinraza (n=84) samanborið við sýndarviðmið.

\*\*t.d. ofsabjúgur, ofsakláði og útbrot.

Tilvik tengivatnshöfuðs hafa komið fram eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

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

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

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

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

## 4.9 Ofskömmun

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

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

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

#### Verkunarháttur

Nusinersen er tjáningarhindri (antisense oligonucleotide) sem eykur hlutfall innfellingar á táknröð 7 í mRNA fyrir survival motor neuron 2 próteinið (SMN2) með því að bindast ISS-N1 setinu (intronic splice silencing site) í innröð 7 í pre-mRNA fyrir SMN2. Þegar tjáningarhindrinn binst ryður hann burt

splæsipáttum sem venjulega bæla splæsingu. Þetta leiðir til þess að táknröð 7 varðveitist í mRNA fyrir SMN2, þannig að þegar mRNA fyrir SMN2 er myndað er hægt að þýða það yfir í starfhæft SMN-prótein í fullri lengd.

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

### Ónæmissvörun

Ónæmissvörun gegn nusinerseni var metin hjá 342 sjúklingum með plasmásýnum sem tekin voru eftir grunnildi með tilliti til mótefnamyndunar gegn lyfinu. Í heild mynduðu 36 sjúklingar (11%) sem fengu meðferð með Spinraza mótefni gegn lyfinu meðan á meðferð stóð, en þar af voru 14 tilfelli (4%) skammvinn og 22 (6%) langvinn. Engin merkjanleg áhrif mótefnamyndunar gegn lyfinu á verkun eða öryggi hafa komið fram með tilliti til tíðni aukaverkana, þ.m.t. ofnæmis, bráðaofnæmis og ofnæmisbjúgs.

### Verkun og öryggi

#### Sjúklingar með einkenni

#### Upphaf á fyrstu ævimánuðum

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

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

Við lokagreiningu hafði tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga náð skilgreindu viðmiði fyrir áfanga í hreyfivörun í Spinraza hópnum (51%) samanborið við sýndarmeðferðarhópinn (0%) ( $p < 0,0001$ ). Tími fram að dauðsfalli eða varanlegri öndunaraðstoð ( $\geq 16$  klst. öndunaraðstoð / sólarhring samfleytt í  $> 21$  dag án bráðra afturkræfra tilvika eða barkaraufunar) var metinn sem aðalendapunktur. Tölfræðilega marktæk áhrif á lifun án meintilvika (event-free survival), heildarlifun, hlutfall sjúklinga sem náðu skilgreindum áfanga í hreyfivörun og hlutfall sjúklinga með a.m.k. 4 stiga framför frá grunnildi á stigafjölda í prófinu Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND) komu fram hjá sjúklingum í Spinraza-hópnum samanborið við sjúklinga í sýndarmeðferðarhópnum (tafla 3).

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

**Tafla 3: Aðal- og aukaendapunktur við lokagreiningu – rannsókn CS3B**

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

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

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

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

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

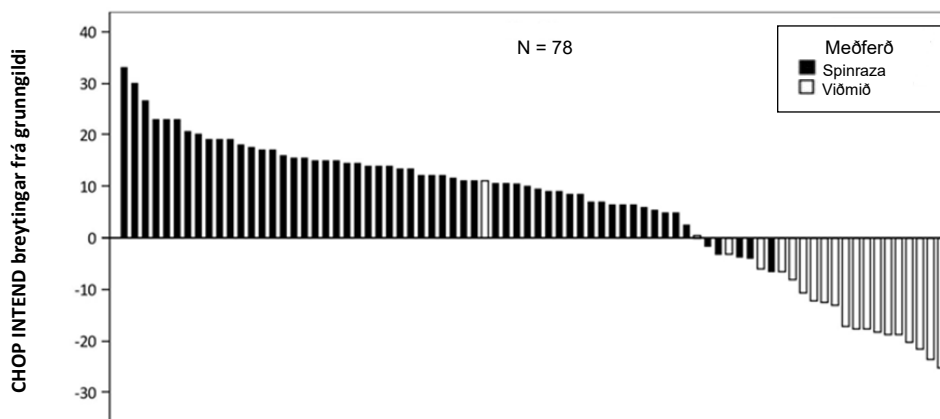
<sup>5</sup>Samkvæmt Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) kafla 2: ≥2 stiga aukning [eða hámarksstigafjöldi] í getu til að sparka, EÐA ≥1 stigs aukning fyrir áfanga í hreyfifærni við að stjórna höfði, velta sér, sitja, skriða, standa eða ganga OG framför í fleiri flokkum af áföngum í hreyfifærni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

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

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



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



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

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

Til að tryggja langtíma eftirfylgni þessara sjúklinga voru 89 sjúklingar (Spinraza: n=65; sjúklingar sem fengu sýndarmeðferð: n=24) skráðir í rannsóknina CS11 (SHINE) þegar rannsókn CS3B lauk. Rannsókn CS11 er opin framhaldsrannsókn fyrir sjúklinga með SMA sem hafa tekið þátt í fyrri klínískum rannsóknum á Spinraza. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Spinraza í rannsókn CS3B og að meðtöldu framhaldi á meðferð með Spinraza í rannsókn CS11 fengu sjúklingar meðferð með lyfinu í 6 til 3043 daga (miðgildi 2443 dagar). Sjúklingar sem var slembiraðað í sýndarmeðferð í rannsókn CS3B og sem hófu meðferð með Spinraza í rannsókn CS11 fengu lyfið í 65 til 2520 daga (miðgildi 2090 dagar).

Sjá mátti bætingu á hreyfivirkni hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram að fá Spinraza eftir að rannsókn CS3B lauk, sem og hjá þeim sem hófu meðferð með Spinraza í rannsókn CS11 (mynd 3), mestur ávinningur kom fram hjá þeim sem hófu meðferð fyrr. Á síðasta heimsóknardegi eftir að hafa byrjað á meðferð með Spinraza í rannsókn CS3B eða rannsókn CS11 var meirihluti sjúklinganna á lífi.

Sjúklingar sem hófu meðferð með Spinraza í rannsókn CS3B voru að miðgildi 5,5 mánaða að aldri (á bilinu 1,7 til 14,9 mánaða). Frá því að meðferð með Spinraza hófst og að meðtöldu framhaldi meðferðar í rannsókn CS11 var miðgildi tíma fram að andláti eða varanlegri öndunaraðstoð 1,4 ár. Í lok rannsóknar CS11 voru 60 af 81 sjúklingi (74%) á lífi og 41 af 81 (51%) var á lífi og hafði ekki uppfyllt skilgreiningu rannsóknar CS11 um varanlega öndunaraðstoð. Meðaltal HINE-2 heildarstigafjölda áfanga í hreyfifærni hækkaði um 5,3 (staðalfrávik 4,6; n=52) og CHOP INTEND stigafjöldinn hækkaði um 18,4 (staðalfrávik 14,7; n=38) frá upphafi meðferðar með Spinraza til eftirfylgni-heimsóknardags 394 og 2198, talið í sömu röð.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem var slembiraðað í sýndarmeðferð í rannsókn CS3B og hófu meðferð með Spinraza í rannsókn CS11 var 17,8 mánuðir (bil 10,1 til 23,0 mánuðir). Áður en meðferð með Spinraza hófst höfðu 12 af 24 sjúklingum (50%) uppfyllt skilgreiningu rannsóknar CS11 um varanlega öndunaraðstoð. Í rannsókn CS11 var miðgildi tíma fram að andláti eða varanlegri öndunaraðstoð 2,76 ár eftir upphaf meðferðar með Spinraza. Í lok rannsóknar CS11 voru 19 af 24 sjúklingum (79%) á lífi og 6 af 12 sjúklingum (50%) voru á lífi án varanlegrar öndunaraðstoðar. Í rannsókn CS11 mátti sjá framför í meðaltali heildarstigafjölda áfanga í hreyfifærni sem nam 1,4 stigum (staðalfrávik 1,8; n=12) og CHOP INTEND stigafjöldi sem nam 11,5 stigum (staðalfrávik 12,2; n=10) frá upphafsgildum rannsóknar CS11 til eftirfylgni-heimsóknardags 394 og 2198, talið í sömu röð.

Þessar niðurstöður eru studdar af opinni 2. stigs rannsókn hjá sjúklingum með einkenni sem greindir hafa verið með SMA (CS3A). Miðgildi aldurs við upphaf klínískra einkenna var 56 dagar og sjúklingar voru annaðhvort með 2 SMN2 genaeyntök (n=17) eða 3 SMN2 genaeyntök (n=2) (fjöldi

SMN2 genaemtaka var óþekktur hjá 1 sjúklingi). Sjúklingar í þessari rannsókn voru taldir líklegastir til að þróa SMA af tegund I. Miðgildi aldurs við fyrsta skammt var 162 dagar.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu framför í einum eða fleiri flokkum hvað varðar áfanga í hreyfifærni (skv. HINE kafla 2:  $\geq 2$  stiga aukning [eða hámarksstig] í getu til að sparka eða grípa sjálfrátt í eitthvað eða  $\geq 1$  stiga aukning hvað varðar áfanga í hreyfifærni við að stjórna höfði, velta sér, sitja, skriða, standa eða ganga). Tólf af 20 sjúklingum (60%) í rannsókninni náðu aðalendapunktinum með framför hvað varðar meðalgildi áfanga í hreyfifærni á tímabilinu. Framför hvað varðar meðalgildi CHOP INTEND stiga kom fram á tímabilinu frá grunnildi og fram að degi 1072 (meðalbreyting 21,30). Alls náðu 11 af 20 sjúklingum (55%) endapunkti fyrir aukningu á heildarfjölda CHOP INTEND stiga sem var  $\geq 4$  stig í síðustu rannsóknarheimsókninni. Af þeim 20 einstaklingum sem þátt tóku í rannsókninni voru 11 (55%) á lífi og án varanlegrar öndunaraðstoðar við lokaheimsókn. Fjórir sjúklingar uppfylltu skilyrði fyrir varanlega öndunaraðstoð og fimm sjúklingar létust meðan á rannsókninni stóð.

### *Síðbúið upphaf*

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

Í lokagreiningunni kom fram tölfræðilega marktæk framför frá grunnildi í stigafjölda á HFMSSE-kvarðanum í 15. mánuði í Spinraza hópnum samanborið við sýndarmeðferðarhópinn (tafla 4, mynd 2). Greiningin var gerð hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) (Spinraza: n=84; sýndarmeðferð: n=42) og niðurstöður úr HFMSSE eftir grunnildi hjá sjúklingum án heimsóknar í 15. mánuði voru tilreiknaðar með því að nota tilreikningsaðferðina (multiple imputation method). Greining á undirhópi sjúklinga í ITT-þýðinu sem hafði greinanleg gildi í 15. mánuði sýndi stöðugar, tölfræðilega marktækar niðurstöður. Af þeim sem höfðu greinanleg gildi í 15. mánuði hafði herra hlutfall þátttakenda sem fengu meðferð með Spinraza sýnt framför (73% samanborið við 41%, í sömu röð) og lægra hlutfall þátttakenda sem fengu Spinraza sýnt versnun (23% samanborið við 44%, í sömu röð) á heildarstigafjölda á HFMSSE-kvarðanum samanborið við sýndarmeðferð. Gerðar voru formlegar tölfræðilegar prófanir á aukaendapunktum, þ.m.t. á virknimælingum og áfanga í hreyfifærni samkvæmt Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO) og þeim er lýst í töflu 4.

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

**Tafla 4: Aðal- og aukaendapunktur við lokagreiningu – rannsókn CS4<sup>1</sup>**

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

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

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

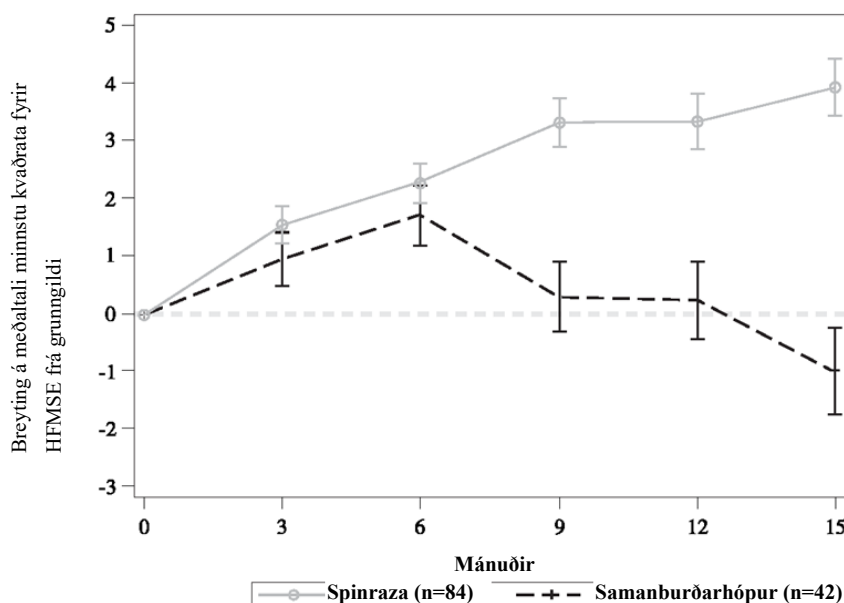
<sup>3</sup>Meðaltal minnstu kvaðrata.

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

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

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

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



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

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

Þegar rannsókn CS4 (CHERISH) lauk voru 125 sjúklingar (83 á Spinraza og 42 í sýndarmeðferð) skráðir í rannsóknina CS11 (SHINE) þar sem allir sjúklingar fengu Spinraza. Meirihluti þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Spinraza náðu jafnvægi eða bætingu á hreyfivirkni, mesti ávinningurinn sást hjá þeim sem hófu meðferð fyrr.

Sjúklingar sem hófu meðferð með Spinraza í rannsókn CS4 voru að miðgildi 4,1 ára að aldri (á bilinu 2,1 til 9,2 ára). Frá upphafi meðferðar með Spinraza til og með framhaldi meðferðar í rannsókn CS11 fengu sjúklingar lyfið í að miðgildi 7,2 ár (á bilinu 1,3 til 8,4 ár). Meðalstigafjöldinn á HFMSE-kvarðanum jókst um 1,3 (staðalfrávik 9,4; n=54) og RULM-meðaltalstigafjöldinn hafði aukist um 6,4 (staðalfrávik 6,5; n=54) á eftirfylgni-heimsóknardegi 2070.

Sjúklingar sem var slembiraðað í sýndarmeðferð í rannsókn CS4 hófu meðferð með Spinraza í rannsókn CS11 og var aldur þeirra að miðgildi 4,9 ár (á bilinu 3,3 til 9,0 ár). Frá upphafi meðferðar með Spinraza í rannsókn CS11 fengu sjúklingar lyfið í að miðgildi 5,8 ár (á bilinu 2,7 til 6,7 ár). Meðalstigafjöldinn á HFMSE-kvarðanum lækkaði um 1,3 (staðalfrávik 9,3; n=22) og RULM-meðaltalstigafjöldinn hafði hækkað um 4,2 (staðalfrávik 4,4; n=23) á eftirfylgni-heimsóknardegi 2070.

Aftur á móti sýnir náttúrulegur sjúkdómsgangur ómeðhöndlaðra sjúklinga á svipuðum aldri og með svipuð klínísk einkenni vaxandi tap á hreyfivirkni með tímanum, með áætlaða meðallækkun á HFMSE-kvarðanum sem nemur 6,6 stigum yfir svipað 5 ára tímabil.

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

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

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

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

Rannsóknin CS7 (EMBRACE) var sett upp fyrir sjúklinga sem ekki voru metnir hæfir til að taka þátt í rannsókn CS3B eða rannsókn CS4 vegna aldurs við skimun eða vegna eintakafjölda SMN2. CS7 er 2. stigs, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með sýndarmeðferð hjá sjúklingum með einkenni sem greinst hafa með SMA með upphaf á fyrstu ævimánuðum ( $\leq 6$  mánaða) eða síðar ( $>6$  mánaða) og 2 eða 3 SMN2 genaéintök (hluti 1) sem fylgt er eftir með langtíma opinni framhaldsrannsókn (hluti 2). Í hluta 1 í rannsókninni var sjúklingum fylgt eftir í að miðgildi 302 daga.

Allir sjúklingar sem fengu Spinraza voru á lífi þegar hluta 1 lauk, hins vegar lést einn sjúklingur í samanburðarhópnum á rannsóknardegi 289. Að auki þurftu engir sjúklingar í Spinraza-hópnum eða sjúklingar sem fengu sýndarmeðferð að fá varanlega öndunaraðstoð. Af þeim 13 sjúklingum með

SMA með upphaf sem ungbörn uppfylltu 7 af 9 sjúklingum í Spinraza-hópnum (78%; 95% öryggismörk: 45; 94) og 0 af 4 sjúklingum sem fengu sýndarmeðferð (0%; 95% öryggismörk: 0; 60) skilyrði fyrir svörun hvað varðar áfanga í hreyfifærni (samkvæmt HINE-kafla 2: aukning um  $\geq 2$  stig [eða hámarksskor] á getu til að sparka EDA aukning um  $\geq 1$  stig fyrir stjórn á höfuðhreyfingum, að velta sér, sitja, skriða, standa eða ganga og bætingu í fleiri flokkum áfanga í hreyfifærni heldur en afturför). Af þeim 8 sjúklingum með SMA með upphaf síðar uppfylltu 4 af 5 sjúklingum (80%, 95% öryggismörk: 38; 96) í Spinraza-hópnum og 2 af 3 sjúklingum (67%, 95% öryggismörk: 21; 94) sem fengu sýndarmeðferð þessa svörunarskilgreiningu.

### Fullorðnir

Klínískar niðurstöður við raunaðstæður styðja virkni nusinersens við að bæta hreyfivirkni eða auka stöðugleika hennar hjá sumum sjúklingum með SMA af gerð II og III.

Eftir 14 mánaða meðferð með nusinersen sýndu 53 af 129 sjúklingum bætingu á HFMSE sem skipti máli klínískt ( $\geq 3$  stig), 28 af 70 sjúklingum sýndu bætingu á RULM sem skipti máli klínískt ( $\geq 2$  stig) og meðal sjúklinga sem voru færir um gang sýndu 25 af 49 bætingu á 6MWT sem skipti máli klínískt ( $\geq 30$  metra), frá upphafi meðferðar.

Gögn um öryggi hjá fullorðnum eru í samræmi við þekkt öryggissnið nusinersens og fylgisjúkdóma sem tengjast undirliggjandi sjúkdómnum SMA.

### Ungbörn sem ekki eru komin með einkenni

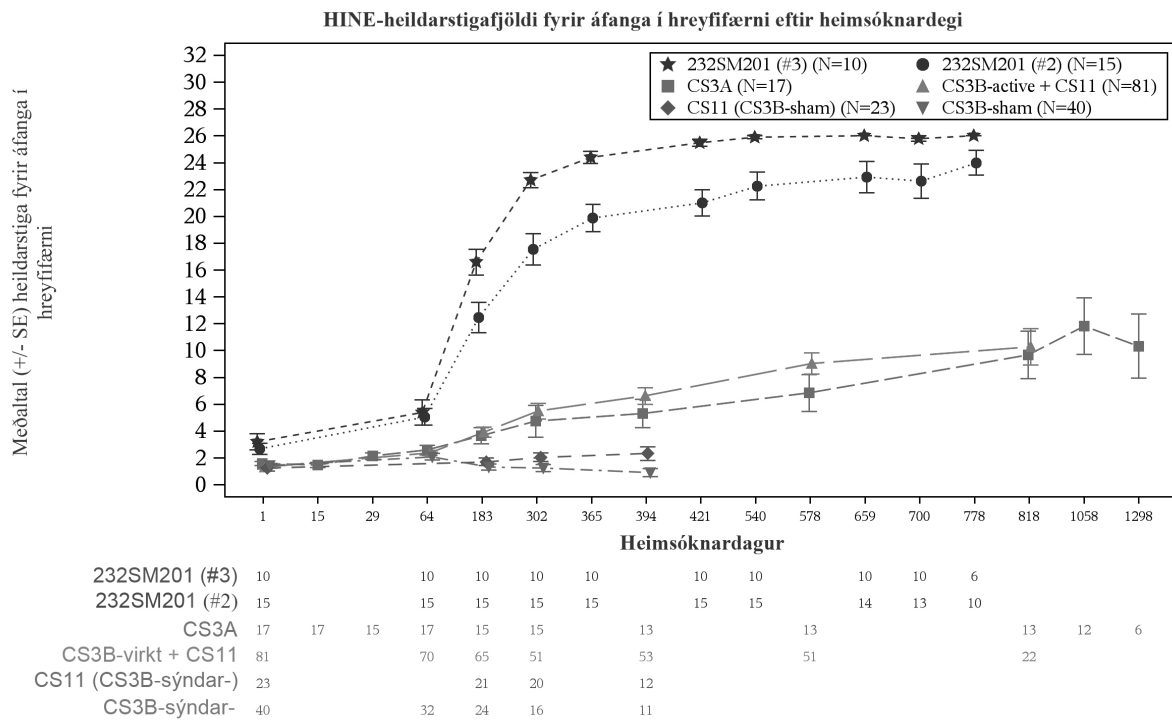
Rannsókn CS5 (NURTURE) er opin rannsókn hjá ungbörnum sem ekki eru komin með einkennum en voru erfðafræðilega greind með SMA og voru skráð í rannsóknina þegar þau voru 6 vikna eða yngri. Sjúklingar í þessari rannsókn voru taldir líklegastir til að þróa SMA af tegund I eða II. Miðgildi aldurs við fyrsta skammt var 22 dagar.

Milligreining var framkvæmd þegar sjúklingar höfðu tekið þátt í rannsókninni í að miðgildi 48,3 mánuði (36,6 til 57,1 mánuður), miðgildi aldurs við lokaheimsókn var 46,0 mánuðir (34,0 til 57,1 mánuður). Við milligreiningu voru allir sjúklingarnir 25 (2 SMN2 genaeyntök,  $n=15$ ; 3 SMN2 genaeyntök,  $n=10$ ) á lífi og án varanlegrar öndunaraðstoðar. Ekki var hægt að meta aðal endapunkt, sem var tími fram að andláti eða tími fram að öndunarihlutun (skilgreint sem ífarandi eða ekki ífarandi öndunaraðstoð í  $\geq 6$  klukkustundir/sólarhring í  $\geq 7$  daga samfelld eða barkaraufun) þar sem of fá tilvik voru til staðar. Fjórir sjúklingar (2 SMN2 genaeyntök) þurftu á öndunarihlutun að halda í  $> 6$  klukkustundir/sólarhring í  $\geq 7$  daga samfelld, allir þeirra þurftu fyrst á öndunaraðstoð að halda við bráð afturkræf veikindi.

Sjúklingar með SMA af tegund I eða II náðu áföngum óvænt og í samræmi við eðlilegan þroska. Við milligreiningu höfðu allir 25 sjúklingarnir (100%) náð hreyfifærniáfanganum að geta setið án aðstoðar (samkvæmt WHO), 23 sjúklingar (92%) gengu með stuðningi og 22 (88%) höfðu náð þeim áfanga að geta gengið án stuðnings. Tuttugu og einn (84%) sjúklingur náði mesta mögulega CHOP INTEND-stigafjölda, sem er 64. Allir sjúklingar gátu soggð og kyngt í síðustu heimsókn (á degi 788), 22 ungbörn (88%) náðu hámarksstigafjölda samkvæmt HINE-kafla 1.

Sjúklingar sem þróuðu SMA með klínískum einkennum voru metnir á degi 700. Viðmiðin sem skilgreind eru í rannsóknaráætluninni fyrir SMA með klínískum einkennum voru m.a. aldursleiðrétt þyngd undir fimmta WHO-hundraðsmarkinu, lækkun um 2 eða fleiri hundraðsmörk á þyngdarkúrfu, ísetning magaslöngu um húð og/eða vanhæfni til að ná viðeigandi WHO-áföngum fyrir hvern aldur (sitja án aðstoðar, standa með aðstoð, skriða á höndum og hjám, ganga með stuðningi, standa án stuðnings og ganga án stuðnings). Á degi 700 uppfylltu 7 af 15 sjúklingum (47%) með 2 SMN2 genaeyntök og 0 af 5 sjúklingum (0%) með 3 SMN2 genaeyntök þau viðmið sem skilgreind voru í rannsóknaráætluninni um klíníska birtingarmynd SMA, þrátt fyrir það voru þessir sjúklingar að þyngjast og ná WHO-áföngum, sem ekki er í samræmi við SMA af gerð I. Samanburður á áföngum í hreyfifærni sjúklinga með SMA með einkennum sem komu fyrst fram á fyrstu ævimánuðum og SMA án einkenna er sýnd á mynd 3.

**Mynd 3: Breyting á HINE-áföngum í hreyffærni á rannsóknardögum í rannsóknum CS3B (meðferð og sýndarmeðferð), CS3A, CS5 og CS11**



Lykill: sham = sýndar-; active = virkt

Þýði notað á mynd: 232SM201 þátttakendur í áætluðum meðferðarhópi (ITT) með SMN2 eintakafjölda í svigum, CS3A: Þátttakendur með SMN2 2 eintök, CS3B: Þátttakendur með SMN2 2 eintök í áætluðum meðferðarhópi (ITT).

Gagnasöfnun fyrir CS3A og CS3B var opin með hléum, byggt á tíma frá upphafsgildi.

Fyrir 232SM201 og CS3A eru heimsóknir með n <5 ekki settar í grafið. Fyrir aðra hópa eru heimsóknir með n <10 ekki settar í grafið.

HEIMILD: ISIS396443/ISS/CDS-UPDATE-2024/F-HMOTOR-BYVIS-GRA-CLN.SAS

DAGS.: 18. MARS 2024

**5.2 Lyfjahlvörf**

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

Frásög

Inndæling nusinersen í heila- og mænuvökva veldur því að nusinersen er aðgengilegt til dreifingar frá heila- og mænuvökva til markvefja í miðtaugakerfinu Meðalhækkun á lággildum heila- og mænuvökva frá upphafi viðhaldsfasa til síðasta athugunartíma hjá öllum sjúklingum var u.þ.b. 3,2-föld hjá sjúklingum sem fengu einkenni síðar og 2,3-föld hjá sjúklingum sem byrjuðu að fá einkenni sem ungbörn. Í heild bentu uppsöfnuð gögn um lyfjahlvörf í heila- og mænuvökva sem safnað var til loka CS11 til þess að hjá sjúklingum með SMA sem fá einkenni sem ungbörn og þeim sem fá einkenni síðar leiði hefðbundin skammtaáætlun (12 mg á 4 mánaða fresti) til jafnvægis styrks í heila- og mænuvökva eftir 7 til 8 ára meðferð. Eftir gjöf í mænuvökva var lágstyrkur nusinersen í plasma tiltölulega lágur miðað við lágstyrk í heila- og mænuvökva. Miðgildi  $T_{max}$  í plasma voru á bilinu 1,7 til 6,0 klst. Meðalgildi  $C_{max}$  og AUC í plasma jukust nokkurn veginn í hlutfalli við skammta yfir metið skammtabil. Engin uppsöfnun kom fram við mælingar á útsetningu í plasma ( $C_{max}$  og AUC) eftir endurtekna skammta.

Dreifing

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

## Umbrot

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

## Brotthvarf

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

## Milliverkanir

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

## Einkenni hjá sérstökum sjúklingahópum

### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

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

### *Kynþáttur*

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Engar vísbendingar komu fram um eiturverkanir nusinersen á erfðaeefni. Nusinersen var ekki krabbameinsvaldandi samkvæmt 2 ára rannsókn þar sem músur voru gefnir skammtar sem gáfu útsetningu í plasma sem var 104-falt hærri en útsetning hjá sjúklingum sem fengu 12 mg viðhaldsskammt af nusinersen.

### Eiturverkanir á æxlun

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

### Eiturefnafræði

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

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

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

5 ár

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

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

### 6.5 Gerð fláts og innihald

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

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eingöngu einnota.

#### Leiðbeiningar um undirbúning lyfsins fyrir gjöf

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



**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1188/001

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. maí 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. janúar 2022

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## **VIÐAUKI II**

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

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

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

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

### • Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að meta langtímaverkun og öryggi núsins hjá sjúklingum með SMA án einkenna, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr 2. stigs opnu rannsókninni (NUTURE (SM201))	Rannsóknar-niðurstöður lagðar fram: Apríl 2026

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

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Spinraza 12 mg stungulyf, lausn  
nusinersen

#### 2. VIRK(T) EFNI

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

#### 3. HJÁLPAREFNI

Natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfat, natríumklóríð, kalíumklóríð,  
kalsíumklóríðtvíhýdrat, magnesíumklóríðhexahýdrat, natríumhýdroxíð, saltsýra, vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn  
1 hettuglas

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

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1188/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

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

PC  
SN  
NN

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

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Spinraza 12 mg stungulyf, lausn  
nusinersen  
Til notkunar í mænuvökva

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

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

5 ml

**6. ANNAD**



## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Spinraza 12 mg stungulyf, lausn

nusinersen

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

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

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

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

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

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

**Ekki má gefa Spinraza**

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

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

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

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

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

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

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

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

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

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

### **Meðganga og brjóstgjöf**

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

### **Akstur og notkun véla**

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

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

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju 5 ml hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust og einstaklingar á natríumskertu mataræði geta notað það.

### **Spinraza inniheldur lítið magn af kalíum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju 5 ml hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

## **3. Hvernig Spinraza er gefið**

Venjulegur skammtur af Spinraza er 12 mg.

Spinraza er gefið:

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

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

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

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

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

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

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

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

- Bakverkur
- Höfuðverkur
- Uppköst

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

- Alvarleg sýking í tengslum við mænustungu (t.d. heilahimnubólga)
- Vatnshöfuð (uppsöfnun of mikils vökva í kringum heilann)
- Heilahimnubólga sem ekki er af völdum sýkingar (bólga í himnunni umhverfis mænu og heila, sem getur lýst sér sem hnakkastífleiki, höfuðverkur, hiti, ógleði og uppköst)
- Ofnæmi (ofnæmisviðbrögð eða viðbrögð sem líkjast ofnæmi sem geta m.a. verið bólga í andliti, vörum eða tungu, útbrot eða kláði)
- Skúmbólga (bólga í himnu sem liggur utan um heilann og mænuna), sem getur valdið verk neðarlega í baki, eða verk, dofa eða máttleysi í fótleggjum.

#### Tilkynning aukaverkana

**Látíð lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir sem þú eða barnið fáíð.**

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

#### 5. Hvernig geyma á Spinraza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

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

#### 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

##### Spinraza inniheldur

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

- Önnur innihaldsefni eru natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfat, natríumklóríð (sjá kafla 2 „Spinraza inniheldur lítið magn af natríum“), kalíumklóríð (sjá kafla 2 „Spinraza inniheldur lítið magn af kalíum“), kalsíumklóríðtvíhýdrat, magnesíumklóríðhexahýdrat, natríumhýdroxíð, saltsýra, vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Spinraza og þakningastærðir

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

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **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 9880

#### **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

#### **Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

#### **Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

#### **Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

#### **España**

Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

Biogen Portugal  
Tel.: +351 21 318 8450

**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

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 21 260 13 44

**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

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

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

<----->

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

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