

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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 överlevnadsmotorneuron (survival motor neuron, SMN)-protein.

Dosering

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 laddnings- eller underhållsdos fördröjs eller glöms ska Spinraza administreras enligt schemat i tabell 1 nedan.

Tabell 1: Rekommendationer vid fördröjd eller glömd dos

Fördröjd eller glömd dos	Tidpunkt för administrering av dosen
Laddningsdos	
<ul style="list-style-type: none"> Administrera den fördröjda eller glömda laddningsdosen så snart som möjligt med minst 14 dagar mellan doserna och fortsätt med de följande doserna enligt de föreskrivna intervallen efter den senaste dosen. <p>Om exempelvis den tredje laddningsdosen administreras 30 dagar för sent på dag 58 (i stället för dag 28 enligt det ursprungliga schemat), ska den fjärde laddningsdosen administreras 35 dagar senare på dag 93 (i stället för dag 63 enligt det ursprungliga schemat) och en underhållsdos 4 månader senare.</p>	
Underhållsdos	
> 4 till < 8 månader efter senaste dos	<ul style="list-style-type: none"> Administrera den fördröjda underhållsdosen så snart som möjligt; sedan Följande underhållsdos enligt det ursprungliga schemalagda datumet förutsatt att dessa två doser administreras med minst 14 dagar mellan doserna.*
≥ 8 till < 16 månader efter senaste dos	<ul style="list-style-type: none"> Administrera den glömda dosen så snart som möjligt och sedan följande dos 14 dagar senare.*
≥ 16 till < 40 månader efter senaste dos	<ul style="list-style-type: none"> Administrera den glömda dosen så snart som möjligt och sedan följande dos 14 dagar senare, följt av en tredje dos 14 dagar senare.*
≥ 40 månader efter senaste dos	<ul style="list-style-type: none"> Administrera hela laddningsregimen enligt de föreskrivna intervallen (dagarna 0, 14, 28 och 63)*.
*efter ovanstående rekommendationer ska en underhållsdos administreras 4 månader efter den senaste dosen och sedan upprepas var fjärde månad.	

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Nusinersen 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

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

Administreringssätt

Spinraza är avsett för intratekal användning genom lumbalpunktion.

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, 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.

Hjälpämnena

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per 5 ml injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "kaliumfritt".

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 nusinersen under graviditet.

Amning

Det är okänt om nusinersen/metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

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 nusinersen 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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna i samband med administrering av Spinraza var huvudvärk, kräkningar och ryggsmärta.

Spinrazas säkerhet utvärderades i kliniska prövningar baserade på två kliniska studier i fas 3 på spädbarn (CS3B) och barn (CS4) med SMA, tillsammans med en fas 2 studie på spädbarn och barn med SMA (CS7) och öppna studier på presymtomatiska spädbarn (CS5) med diagnosen genetisk SMA och spädbarn och barn med SMA. I studie CS11 ingick spädbarn och patienter med senare symtomdebut, inklusive patienter som hade fullföljt studierna CS3B, CS4 och CS12. Av de 352 patienter som fick Spinraza i upp till 5 år fick 271 patienter behandling under minst 1 år.

Lista över biverkningar i tabellform

Säkerhetsbedömningen av Spinraza baseras på data från patienter från kliniska prövningar och övervakning efter marknadsintroduktion. Biverkningarna i samband med administrering av Spinraza sammanfattas i tabell 2.

Bedömning av biverkningar baseras på följande frekvensdata:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 2: Biverkningar förknippade med administrering av Spinraza

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Meningit	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet**	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk* Aseptisk meningit	Mycket vanliga Ingen känd frekvens
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. Dessa biverkningar rapporterades i CS4 (SMA med senare debut) med en incidens på minst 5 % högre hos patienter behandlade med Spinraza (n = 84) jämfört med simuleringskontroll.

**t.ex. angioödem, urticaria och hudutslag.

Händelser med kommunicerande hydrocefalus har observerats efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.4).

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 346 patienter vid baslinjen och plasmaprover efter baslinjen utvärderades för antikroppar mot läkemedlet (ADA). Totalt sett var förekomsten av ADA låg, med 15 (4 %) patienter kategoriserade som övergripande ADA-positiva, av vilka 4 hade ett övergående svar, 5 hade ett bestående svar och 6 patienter hade svar som inte kunde klassas som övergående eller fortsatt förekommande vid tidpunkten för avslutad datainsamling. Immunogenicitetens inverkan på säkerhet analyserades inte formellt då antalet patienter med ADA var litet. Individuella säkerhetsdata för de behandlingsutlösta ADA-positiva fallen granskades dock och inga biverkningar av intresse identifierades.

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:

Finland

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Sverige
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 ≤ 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 (≥ 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 3).

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 3: Primära och sekundära effektmått vid slutlig analys – Studie CS3B

Effektparameter	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
Överlevnad		
Händelsefri överlevnad²		
Antal patienter som dog eller fick permanent ventilation	31 (39 %)	28 (68 %)
Riskkvot (95 % CI)	0,53 (0,32–0,89)	
p-värde ⁶	p = 0,0046	
Total överlevnad²		
Antal patienter som dog	13 (16 %)	16 (39 %)
Riskkvot (95 % CI)	0,37 (0,18–0,77)	
p-värde ⁶	p=0,0041	
Motorisk funktion		
Motoriska milstolpar³		
Andel som uppnår kriterier för fördefinierat svar på motorisk milstolpe (HINE avsnitt 2) ^{4,5}	37 (51 %) ¹ p<0,0001	0 (0 %)
Andel på dag 183	41 %	5 %
Andel på dag 302	45 %	0 %
Andel på dag 394	54 %	0 %
Andel med 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
CHOP INTEND³		
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 %)

¹CS3B 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).

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

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

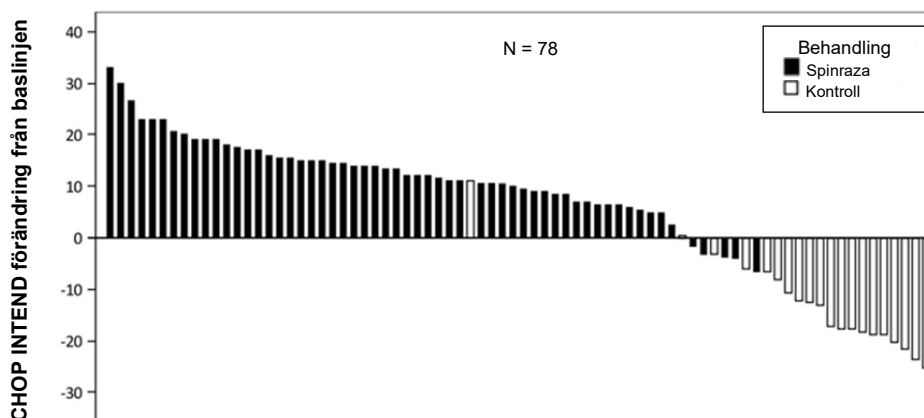
⁴Bedömts senare på sista studiebesöket av dag 183, 302 och 394.

⁵Enligt HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) avsnitt 2: ökning på ≥ 2 poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka, ELLER en ökning på ≥ 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.

⁶Baserat 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 dog 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.

För att möjliggöra långtidsuppföljning av dessa patienter i slutet av studie CS3B inkluderades 89 patienter (Spinraza: n = 65; simuleringskontroll: n = 24) in i studie CS11 (SHINE). Studie CS11 är en öppen förlängningsstudie för SMA-patienter som tidigare deltagit i de andra kliniska studierna av Spinraza. I studie CS11 fick alla patienter Spinraza och behandlingen varade mellan 65 och 592 dagar (median 289 dagar) vid tiden för interimanalys. Förbättringar i motoriska funktioner observerades bland patienter som fortsatte med Spinraza från studie CS3B, samt hos dem som inledde Spinraza-behandling i studie CS11 (bild 3). Den största nyttan observerades hos dem som inledde behandling tidigare. Bland patienter utan permanent ventilation vid baslinjen för studie CS11 var majoriteten vid liv och utan permanent ventilation vid tiden för interimanalys.

Hos patienter som randomiserats till Spinraza i studie CS3B, inklusive erfarenheten i studie CS11, var mediantiden till död eller permanent ventilering 73 veckor. Vid tiden för interimanalys i studie CS11 var 61 av 65 patienter (94 %) vid liv. Av de 45 patienter som inte hade uppfyllt definitionen för permanent ventilation i studie CS3B var 38 patienter (84 %) vid liv utan permanent ventilation i studie CS11 vid tiden för interimanalys. Ytterligare förbättring i medelpoängen för total motorisk milstolpe (HINE avsnitt 2) (2,1; SD 4,36; n = 22) och CHOP INTEND (4,68; SD 3,993, n = 22) observerades från baslinjen till studiedag 304 i studie CS11.

Patienter som först inledde Spinraza-behandling i studie CS11 (n = 24; simuleringskontroll i studie CS3B) hade en medianålder på 17,8 månader (område 10-23 månader) och hade en medelpoäng för CHOP INTEND på 17,25 (område 2,0-46,0) vid baslinjen i studie CS11. Vid tiden för interimanalys var 22 av 24 patienter (92 %) vid liv. Av de 12 patienter (50 %) som inte hade uppfyllt definitionen för permanent ventilation i studie CS3B var 7 patienter (58 %) vid liv utan permanent ventilation i studie CS11. Mediantiden till död eller permanent ventilation var 50,9 veckor efter inledd Spinraza-behandling i studie CS11. Förbättring i medelpoängen för total motorisk milstolpe (HINE avsnitt 2) (1,2; SD 1,8; n = 12) och CHOP INTEND (3,58; SD 7,051, n = 12) observerades från baslinjen till studiedag 304 i studie CS11.

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.

Det primära effektmåttet var andelen patienter som förbättrades i en eller flera kategorier av motoriska milstolpar (enligt HINE avsnitt 2: ökning på ≥ 2 poäng [eller högsta poäng] i förmåga att sparka eller frivilligt gripa ELLER ökning på ≥ 1 poäng i motoriska milstolpar för huvudkontroll, att rulla, att sitta, att krypa, att stå eller att gå). Tolv av 20 patienter (60 %) i studien uppfyllde det primära effektmåttet med en förbättring i medelprestation i motorisk milstolpe med tiden. En förbättring i medelpoäng enligt CHOP INTEND med tiden observerades från baslinjen till dag 1072 (medelförändring 21,30). Totalt uppfyllde 11 av 20 patienter (55 %) effektmåttet av en ökning i totalt poäng enligt CHOP INTEND på ≥ 4 poäng som vid deras senaste studiebesök. Av de 20 inskrivna patienterna var 11 (55 %) vid liv och behövde inte permanent ventilation vid sista besöket. Fyra patienter uppfyllde kriterierna för permanent ventilation och fem patienter avled under studien.

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 II eller III. Sjukdomskaraktistika 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 4, 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 4.

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 4: Primära och sekundära effektmått vid slutlig analys – Studie CS4¹

	Patienter behandlade med Spinraza	Simuleringskontrollpatienter
HFMSE poäng Förändring från baslinjen i totalt poäng enligt HFMSE vid 15 månader ^{1,2,3}	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 ²	56,8 % (95 % CI: 45,6; 68,1) P=0,0006 ⁵	26,3 % (95 % CI: 12,4; 40,2)
RULM Medelförändring från baslinjen till månad 15 i totalt poäng enligt RULM ^{2,3}	4,2 (95 % CI: 3,4; 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (95 % CI: -0,6; 1,6)
Motoriska milstolpar enligt WHO Andel patienter som uppnådde ny motorisk milstolpe vid 15 månader ⁴	19,7 % (95 % CI: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9 % (95 % CI: 0,7; 19,7)

¹CS4 upphörde efter positiv statistisk analys på det primära effektmåttet vid interimanalys (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=0,0000002]).

²Bedömning 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.

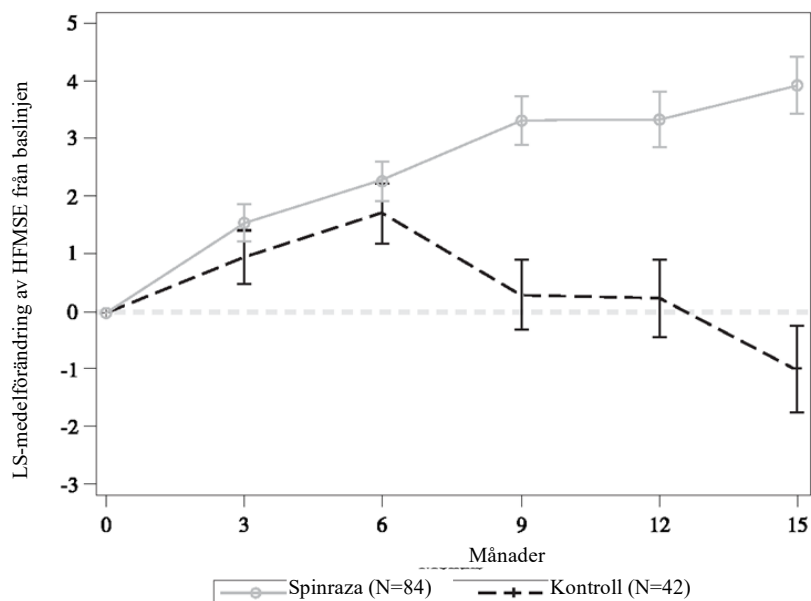
³Minsta kvadratmedelvärde.

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

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

⁶Nominellt p-värde.

Figur 2: Medelförändring från baslinjen av HFMSE-poäng över tid vid slutlig analys (ITT) – studie CS4^{1,2}



¹Data för patienter utan besök i månad 15 imputerades med hjälp av flerimputeringsmetoden

²Felstreckangivelse +/- standardfel

Då studie CS4 (CHERISH) avslutats inkluderades 125 patienter från CS4 i studie CS11 (SHINE), där alla patienter fick Spinraza. Behandlingens längd var mellan 74 och 474 dagar (median 250 dagar) vid tiden för interimanalys. En majoritet av Spinraza-behandlade patienter upplevde motorisk funktionsstabilisering eller -förbättring och den största nyttan observerades hos dem som inlett behandlingen tidigare.

Hos patienter som inledde Spinraza-behandling i studie CS4 (n = 39) observerades stabilisering eller ytterligare förbättringar från medelpoäng enligt HFMSE (0,2; SD 3,06) och RULM (0,7; SD 2,69) från baslinjen till studiedag 265 i CS11.

Patienter som inledde Spinraza-behandling i studie CS11 (n = 20) var i en medianålder av 4,0 år (intervall 3 - 8 år). Hos dessa patienter observerades stabilisering eller förbättring i medelpoäng enligt HFMSE (1,4; SD 4,02) och RULM (2,1; SD 2,56) från baslinjen till studiedag 265 i CS11.

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.

En ytterligare klinisk studie, CS7 (EMBRACE), var öppen för patienter som inte kunde inkluderas för deltagande i studie CS3B eller studie CS4 på grund av screeningålder eller antal SMN2 kopior. CS7 är en randomiserad, dubbelblind, simuleringskontrollerad fas 2 med studie symptomatiska patienter som diagnostiserats med infantil SMA (symtomdebut ≤ 6 månader) eller senare symtomdebut (> 6 månader) och 2 eller 3 kopior av SMN2 (del 1), följt av en långtids förlängningsfas (del 2). I del 1 av studien följdes patienterna under en mediantid på 302 dagar.

Alla patienter som fick Spinraza var vid liv från den tidiga avslutningen av del 1. En patient i kontrollarmen avled dock på studiedag 289. Inga patienter i vare sig Spinraza- eller simuleringskontrollgruppen behövde använda permanent ventilation. Av de 13 patienterna med infantil SMA uppfyllde 7 av 9 patienter (78 %; 95 % KI: 45, 94) i Spinraza-gruppen och 0 av 4 patienter (0 %; 95 % KI: 0, 60) i den simuleringskontrollerade gruppen kriterierna för motoriskt milstolpesvar (enligt HINE avsnitt 2: ≥ 2 poängs ökning [eller maximumpoäng] av förmågan att sparka ELLER ≥ 1 poängs ökning av de motoriska milstolparna för kontroll av huvudet, rullande, sittande, krypande, stående eller gående och förbättring i flera olika milstolpar än försämring). Av de 8 patienterna med senare symtomdebut uppfyllde 4 av 5 patienter (80 %; 95 % KI: 38, 96) i Spinraza-gruppen och 2 av 3 (67 %; 95 % KI: 21, 94) i simuleringskontrollgruppen denna svarsdefinition.

Vuxna

Observationer vid klinisk användning stöder nusinersens effektivitet att stabilisera eller förbättra den motoriska funktionen hos vissa vuxna patienter med typ II och III SMA.

Vid den 14:e månaden av behandling med nusinersen var antalet patienter med kliniskt meningsfull förbättring från baslinje av HFMSE (≥ 3 poäng) 53 av 129 patienter, RULM (≥ 2 poäng) 28 av 70 patienter och 6MWT (≥ 30 meter) 25 av 49 patienter bland de patienter som kan gå.

Säkerhetsdata för den vuxna populationen överensstämmer med nusinersens kända säkerhetsprofil och med komorbiditeter förknippade med den underliggande SMA-sjukdomen.

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 22 dagar.

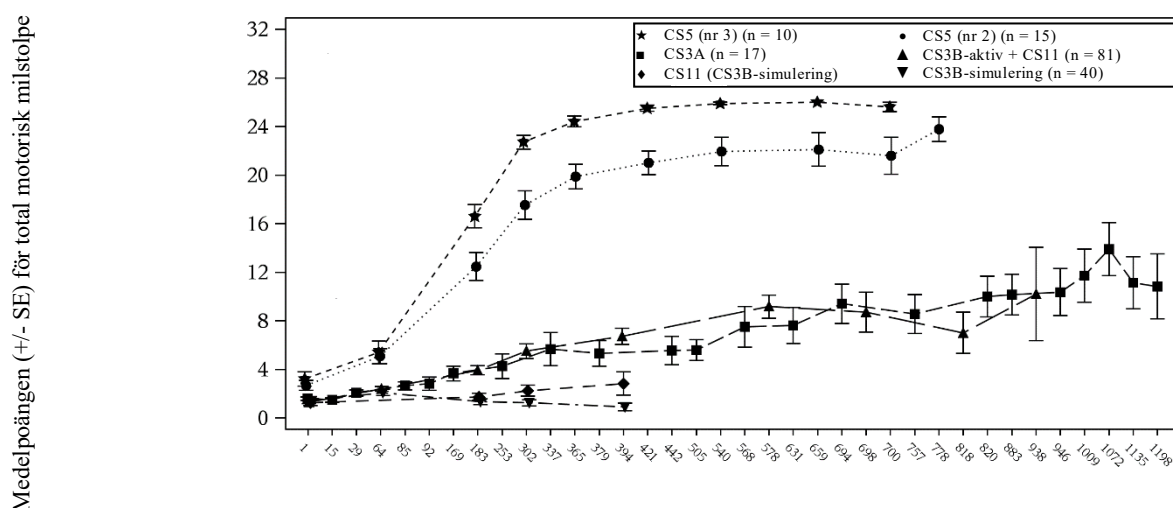
En interimanalys utfördes när patienterna hade varit i studien under en mediantid av 27,1 månader (15,1-35,5 månader) och hade en medianålder vid sista besöket på minst 26,0 månader (14,0-34,3 månader). Vid interimanalysen var alla 25 patienter (2 SMN2-genkopior, n = 15; 3 SMN2-genkopior, n = 10) vid liv utan permanent ventilation. Det primära effektmåttet, tiden till död eller andningsåtgärd (definierad som invasiv eller icke-invasiv ventilation under ≥ 6 timmar/dag kontinuerligt under ≥ 7 efterföljande dagar ELLER trakeostomi), kunde inte uppskattas då det fanns för få fall. Fyra patienter (2 SMN2-kopior) krävde andningsåtgärd > 6 timmar/dag kontinuerligt under ≥ 7 dagar, och alla dessa inledde ventilationsstöd under en akut reversibel sjukdom.

Patienterna uppnådde milstolpar som var oväntade vid SMA av typ I eller II och mer förenliga med normal utveckling. Vid interimanalysen hade alla 25 (100 %) patienter uppnått WHO:s motoriska milstolpe för sittande utan stöd, 22 (88 %) patienter gick utan hjälp. Bland patienter som var äldre än det av WHO definierade fönstret för förväntad prestationsålder (nittiofemte percentilen), hade 17 av 22 (77 %) uppnått förmågan att gå utan hjälp.

Medelpoängen enligt CHOP INTEND vid den sista bedömningen var 61,0 (46-64) bland patienter med 2 SMN2-kopior och 62,6 (58-64) bland dem med 3 SMN2-kopior.
Alla patienter hade förmågan att suga och svälja vid den sista bedömningen, med 22 (88 %) spädbarn som uppnådde ett maximumpoäng på HINE avsnitt 1.

Andelen patienter som utvecklade kliniskt manifesterad SMA bedömdes bland patienter som nådde besöket på dag 700 vid interimanalysen (n = 16). Kriterierna enligt fastställt protokoll för kliniskt manifesterad SMA omfattade åldersjusterad vikt under femte WHO-percentilen, en minskning på 2 eller fler större percentiler på tillväxtkurvan, placering av perkutan magsond och/eller oförmåga att uppnå väntade ålderslämpliga WHO-milstolpar (sittande utan stöd, stående med stöd, krypande på händer och knä, gående med hjälp, stående ensam och gående utan hjälp). På dag 700 uppfyllde 7 av 11 patienter (64 %) med 2 SMN2-genkopior och 0 av 5 patienter (0 %) med 3 SMN2-kopior kriterierna för kliniskt manifesterad SMA enligt fastställt protokoll. Dessa patienter gick dock upp i vikt och uppnådde WHO-milstolpar, oförenliga med SMA av typ 1. 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, CS5 och CS11



	Besöksdag																														
CS5 (nr 3)	10	10		10	10	10		10		9		6		5																	
CS5 (nr 2)	15	15		15	15	15		15		13		11		10	9																
CS3A	17	17	16		17	16	15		15	12	13		11	12	10	13	13		13		13	13		11	10	9	9	6			
CS3B-aktiv + CS11	81		70		65	51		48				31		17					10		5										
CS11 (CS3B-simulering)	23				19	12		6																							
CS3B-simulering	40		32		24	16		11																							

Population som används i figuren: CS5-patienter i ITT-uppsättning med SMN2-kopians nummer noterad i parenteser, CS3A: SMN2 2-kopiepatienter, CS3B: Patienter med SMN2 2-kopia i ITT-uppsättning.

För CS3B ramades data i intervaller baserat på tid från baslinjen.

För varje studie är besök med n < 5 inte plottade.

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 hydrolys och är inte ett substrat för eller en hämmare eller inducerare av CYP450-enzymmer.

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

Genotoxicitet/karcinogenicitet

Nusinersen uppvisade inga bevis för genotoxicitet. Nusinersen var inte karcinogen i en 2-årig studie på möss vid exponeringsnivåer i plasma som var 104 gånger högre än hos patienter som fick en underhållsdos på 12 mg nusinersen.

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

4 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, skyddat 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: 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

Datum för den senaste förnyelsen: 31 januari 2022

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 tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

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.

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:

Beskrivning	Förfalldatum
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 2026

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. LÄKEMEDELETS 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

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 koagulerar. Innan du eller ditt barn ges Spinraza kan din läkare besluta att blodprover ska tas för att kontrollera om ditt eller ditt barns blod koagulerar 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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt” och kan användas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Spinraza innehåller en liten mängd kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per 5 ml injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

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

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)
- Överkänslighet (en allergisk eller allergiliknande reaktion som kan orsaka svullnad av ansikte, läppar eller tunga, hudutslag eller klåda)

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:

Finland

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 injektionsflaskan och 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, skyddat 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 (se avsnitt 2 "Spinraza innehåller en liten mängd natrium"), kaliumklorid (se avsnitt 2 "Spinraza innehåller en liten mängd kalium"), 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

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

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

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

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

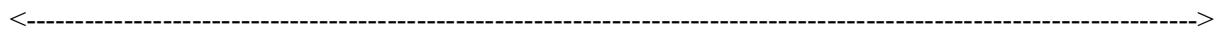
United Kingdom (Northern Ireland)

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

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.