

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 tefjast

Ef hleðslu- eða viðhaldsskammtur tefst 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
Hleðsluskammtur	
<ul style="list-style-type: none"> 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. <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>	
Viðhaldsskammtur	Tímasetning skammta
≥ 4 til < 8 mánuðum frá síðasta skammti	<ul style="list-style-type: none"> Viðhaldsskammtinn sem töf var á, á að gefa eins fljótt og mögulegt er og síðan Næsta viðhaldsskammt samkvæmt upphaflegri áætlun svo framarlega sem minnst 14 dagar séu á milli þessara tveggja skammta*;
≥ 8 til < 16 mánuðum frá síðasta skammti	<ul style="list-style-type: none"> Skammtinn sem gleymdist á að gefa eins fljótt og mögulegt er og næsta skammt 14 dögum síðar*;
≥ 16 til < 40 mánuðum frá síðasta skammti	<ul style="list-style-type: none"> 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*;
≥ 40 mánuðum frá síðasta skammti	<ul style="list-style-type: none"> Allir hleðsluskammtarnir eru gefnir samkvæmt fyrirmælunum (dag 0, 14, 28 og 63)*;

*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 náð eftirlit með þeim.

Skert lifrastarfsemi

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

Lyfjagjöf

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 mænudeyfingarnál. 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 efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mænustunga

Hætta er á að aukaverkanir komi fram sem tengjast mænustungunni (t.d. 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 bólga 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 skínusamveitu (ventriculo-peritoneal shunt). Hjá sjúklingum með minnkaða meðvitund skal íhuga mat með tilliti til vatnshöfuðs. Áhætta og ávinningur af meðferð með nusinerseni hjá sjúklingum með heilahols- og skínusamveitu eru enn ekki þekkt og íhuga þarf vandlega framhald meðferðar.

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 brjóstagjöf

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.

Brjóstagjöf

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 brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með nusinersen.

Frjósemi

Í rannsóknum á eiturverkunum 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 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 opnum 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 5 ár, fékk 271 sjúklingur meðferð í a.m.k. 1 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 fyrirbyggjandi 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% hærri hjá sjúklingum sem fengu Spinraza (n=84) samanborið við sýndarviðmið.

**t.d. ofsbjúgur, 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.

Ónæmissvörun

Ónæmissvörun gegn nusinersen var metin hjá 346 sjúklingum með því að meta plasmásýni við grunnildi og eftir grunnildi með tilliti til mótefnamyndunar gegn lyfinu. Almenn var tíðni mótefnamyndunar gegn lyfinu lág, og voru 15 (4%) sjúklingar flokkaðir sem jákvæðir m.t.t. mótefnamyndunar í heildina. Af þeim voru 4 með skammvinna svörun, 5 með langvinna svörun og hjá 6 sjúklingum var ekki unnt að flokka svörun sem skammvinna eða langvinna við lok rannsóknar. Áhrif ónæmissvörunar á öryggi voru ekki metin með formlegum hætti þar sem fjöldi sjúklinga sem myndaði mótefni gegn lyfinu var lítill. Hins vegar var farið sérstaklega yfir öryggisupplýsingar þeirra einstaklinga sem mynduðu mótefni gegn lyfinu við meðferð og engar markverðar aukaverkanir komu þar fram.

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 Ofskömmtnun

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

Í tilviki ofskömmtnunar 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 splæsinguna. Þetta leiðir til þess að táknröð 7 varðveitist í mRNA fyrir SMN2, þannig að þegar mRNA fyrir SMN2 er myndað er hægt að þýða það yfir í starfhæft SMN-prótein í fullri lengd.

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

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, ≤ 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 herra 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 herra hlutfall sjúklinga náð skilgreindu viðmiði fyrir áfanga í hreyfisvörun í Spinraza hópnum (51%) samanborið við sýndarmeðferðarhópinn (0%) ($p < 0,0001$). Tími fram að dauðsfalli eða varanlegri öndunaraðstoð (≥ 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 hreyfisvörun 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 hreyfisvörun samkvæmt rannsóknaráætlun.

Tafla 3: Aðal- og aukaendapunkturar við lokagreiningu – rannsókn CS3B

Virknibreyta	Sjúklingar sem fengu meðferð með Spinraza	Sjúklingar sem fengu sýndarmeðferð (sham-control)
Lifun		
Lifun án meintilvika (event-free survival) ² Fjöldi sjúklinga sem lést eða fékk öndunaraðstoð til frambúðar Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi ⁶	31 (39%) 0,53 (0,32 – 0,89) p = 0,0046	28 (68%)
Heildarlifun ² Fjöldi sjúklinga sem lést Áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi ⁶	13 (16%) 0,37 (0,18 – 0,77) p=0,0041	16 (39%)
Hreyfivirkni		
Áfangar í hreyfifærni ³ Hlutfall sem náði fyrirfram skilgreindu viðmiði fyrir áfanga í hreyfisvörun (HINE kafli 2) ^{4,5} 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%) ¹ p<0,0001 41% 45% 54% 49 (67%) 1 (1%)	0 (0%) 5% 0% 0% 5 (14%) 8 (22%)
CHOP INTEND ³ 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%)

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

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

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

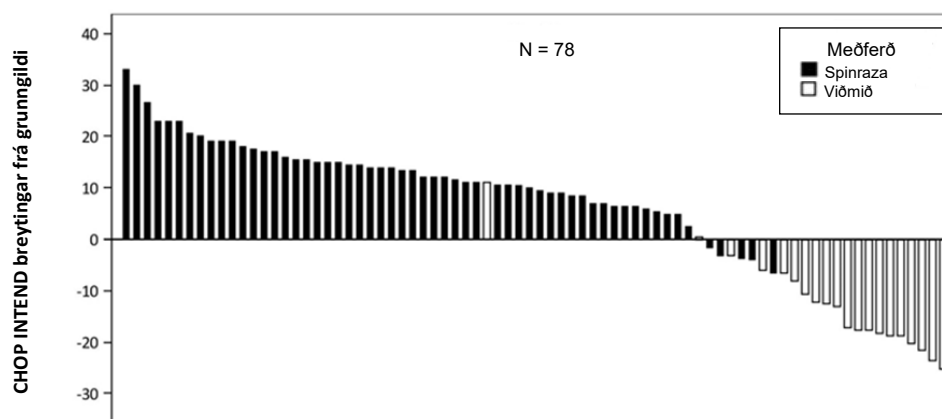
⁴Metið í seinni rannsóknarheimsóknum á degi 183, degi 302 og degi 394.

⁵Samkvæmt 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 svörun í þessari frumgreiningu.

⁶Byggt á log-rank prófi sem er lagskipt eftir sjúkdómslengd

Umfang framfara á CHOP INTEND er sýnt á mynd 1 (breyting frá stigafjölda við grunnigildi 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. Í rannsókn CS11 fengu allir sjúklingar meðferð með Spinraza, lengd meðferðar var á bilinu 65 til 592 dagar (miðgildi 289 dagar) þegar milligreining fór fram. 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. Meirihluti þeirra sjúklinga sem fengu ekki varanlega öndunaraðstoð við upphaf rannsóknar CS11 voru á lífi og án varanlegrar öndunaraðstoðar þegar milligreining fór fram.

Hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Spinraza í rannsókn CS3B var miðgildi tíma fram að andláti eða varanlegri öndunaraðstoð 73 vikur, að meðtöldum tímanum sem rannsókn CS11 stóð yfir. Í rannsókn CS11 var 61 af 65 sjúklingum (94%) enn á lífi við milligreiningu. Af þeim 45 sjúklingum sem ekki höfðu uppfyllt skilgreiningu um varanlega öndunaraðstoð í rannsókn CS3B voru 38 sjúklingar (84%) enn á lífi og án varanlegrar öndunaraðstoðar við milligreiningu í rannsókn CS11. Í rannsókn CS11 mátti sjá frekari framfarir hvað varðar meðaltal heildarstigafjölda áfanga í hreyfifærni (HINE-kaflí 2) (2,1; staðalfrávik 4,36; n=22) og CHOP INTEND (4,68; staðalfrávik 3,993; n=22) frá upphafsgildum fram að rannsóknardegi 304.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem byrjuðu fyrst meðferð með Spinraza í rannsókn CS11 (n=24; sýndarmeðferð í rannsókn CS3B) var 17,8 mánuðir (bil 10 – 23 mánuðir) og meðaltal CHOP INTEND stiga var 17,25 (bil 2,0 – 46,0) við upphafsgildi rannsóknar CS11. 22 af 24 sjúklingum (92%) voru á lífi við milligreiningu. Af þeim tólf sjúklingum (50%) sem ekki höfðu uppfyllt skilgreiningu um varanlega öndunaraðstoð í rannsókn CS3B voru 7 sjúklingar (58%) á lífi og án varanlegrar öndunaraðstoðar í rannsókn CS11. Í rannsókn CS11 var miðgildi tíma fram að andláti eða varanlegri öndunaraðstoð 50,9 vikur eftir upphaf meðferðar með Spinraza. Í rannsókn CS11 mátti sjá framfarir hvað varðar meðaltal heildarstigafjölda áfanga í hreyfifærni (HINE-kaflí 2) (1,2; staðalfrávik 1,8; n=12) og CHOP INTEND (3,58; staðalfrávik 7,051; n=12) frá upphafsgildum fram að rannsóknardegi 304.

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 genaéintök (n=17) eða 3 SMN2 genaéintök (n=2) (fjöldi SMN2 genaéintaka 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: ≥ 2 stiga aukning [eða hámarksstig] í getu til að sparka eða grípa sjálfrátt í eitthvað EÐA ≥ 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 ≥ 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 (HFMSE) kvarðanum 21,6; meðalgildi á endurskoðuðu einingarprófi á efri útlím (revised upper limb module, RULM) var 19,1; allir höfðu náð að sitja án aðstoðar og enginn sjúklingur hafði náð að ganga án aðstoðar. Sjúklingar í þessari rannsókn voru taldir líklegastir til að þróa SMA af tegund II eða III. Sjúkdómseinkenni við grunnildi voru almennt sambærileg að undanskildu ójafnvægi í hlutfalli sjúklinga sem höfðu ekki náð getu til að standa án stuðnings (13% sjúklinga í Spinraza-hópnum og 29% í sýndarmeðferðarhópnum) eða ganga með stuðningi (24% sjúklinga í Spinraza-hópnum og 33% í sýndarmeðferðarhópnum).

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

Meðferð sem hafin var fljótlega eftir að einkenni komu fram leiddi til þess að framfarir hvað varðar hreyfivirkni komu fyrr 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 CS4¹

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

¹CS4 var hætt í kjölfar jákvæðrar tölfræðigreiningar á aðalendapunkti í milligreiningu (tölfræðilega marktækar framfarir frá grunngildi 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))

²Metið 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)

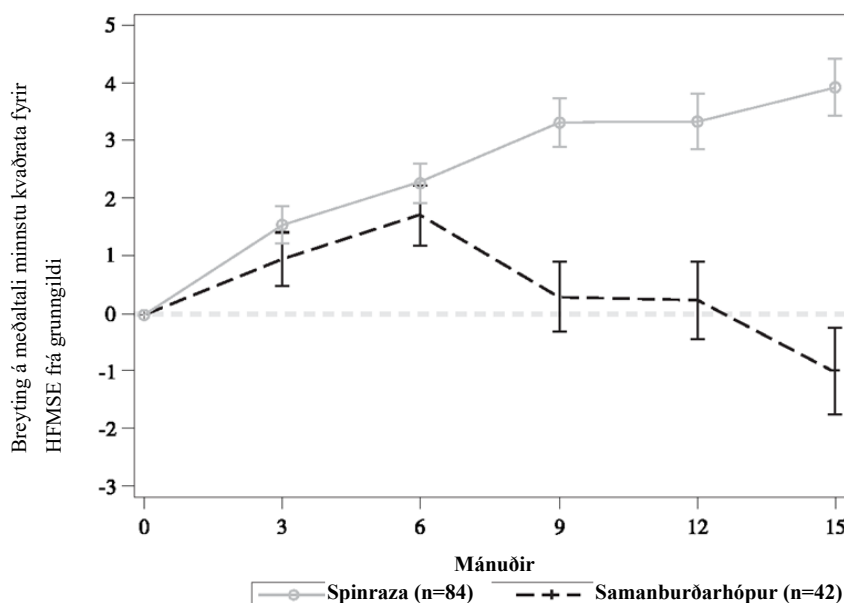
³Meðaltal minnstu kvaðrata.

⁴Metið 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

⁵Byggt á tvíundargreiningu (logistic regression) með meðferðaráhrifum og aðlögun fyrir aldur hvers þátttakanda við skimun og stigafjölda á HFMSE-kvarðanum við grunngildi

⁶Nafngildi p (nominal p-value)

Mynd 2: Meðalbreyting frá grunngildi á stigafjölda á HFMSE-kvarðanum á tímabilinu við lokagreiningu (ITT) – Rannsókn CS4^{1,2}



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

²Villusúlur tákna +/-staðalskekkju

Þegar rannsókn CS4 (CHERISH) lauk voru 125 sjúklingar skráðir í rannsóknina CS11 (SHINE) þar sem allir sjúklingar fengu Spinraza. Lengd meðferðar var á bilinu 74 til 474 dagar (miðgildi 250 dagar) þegar milligreining fór fram. Meirihluti þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Spinraza náðu jafnvægi eða bætingu á hreyfivirkni, mesti ávinningurinn sást hjá þeim sem hófu meðferð fyrr.

Hjá þeim sjúklingum sem hófu meðferð með Spinraza í rannsókn CS4 (n=39) mátti sjá jafnvægi eða aukna bætingu á meðaltali stiga samkvæmt HFSME-kvarða (0,2; staðalfrávik 3,06) og RULM (0,7; staðalfrávik 2,69) frá upphafsgildum fram að rannsóknardegi 265 í rannsókn CS11.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem hófu meðferð með Spinraza í rannsókn CS11 (n=20) var 4,0 ár (bil 3 – 8 ár). Hjá þessum sjúklingum mátti sjá jafnvægi eða aukna bætingu á meðaltali stiga samkvæmt HFSME-kvarða (1,4; staðalfrávik 4,02) og RULM (2,1; staðalfrávik 2,56) frá upphafsgildum fram að rannsóknardegi 265 í rannsókn CS11.

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 genaíntök, 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 (≤ 6 mánaða) eða síðar (>6 mánaða) og 2 eða 3 SMN2 genaíntök (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 ≥ 2 stig [eða hámarksskor] á getu til að sparka EDA aukning um ≥ 1 stig fyrir stjórn á höfuðhreyfingum, að velta sér, sitja, skríða, 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 (≥ 3 stig), 28 af 70 sjúklingum sýndu bætingu á RULM sem skipti máli klínískt (≥ 2 stig) og meðal sjúklinga sem voru færir um gang sýndu 25 af 49 bætingu á 6MWT sem skipti máli klínískt (≥ 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

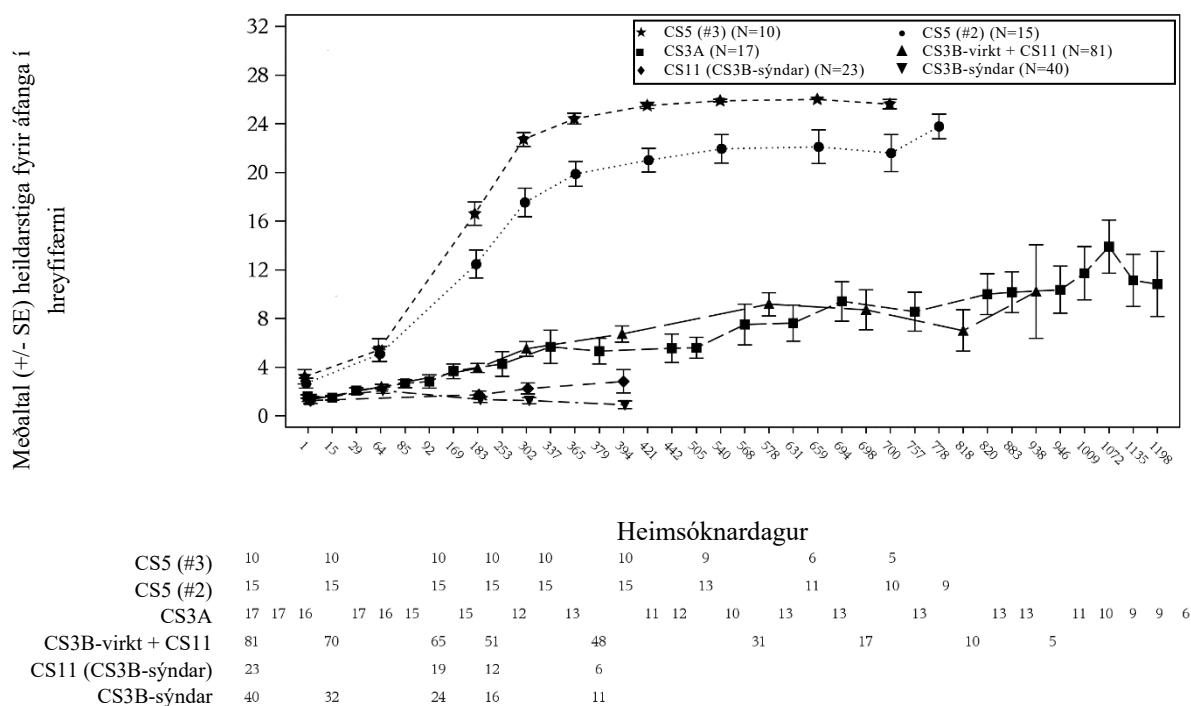
Rannsókn CS5 (NURTURE) er opin rannsókn hjá ungbörnum sem ekki eru komin með einkenni en voru erfðafræðilega greind með SMA og voru skráð í rannsóknina þegar þau voru 6 vikna eða yngri. Sjúklingar í þessari rannsókn voru taldir líklegastir til að þróa SMA af tegund I eða II. Miðgildi aldurs við fyrsta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

Milligreining var framkvæmd þegar sjúklingar höfðu tekið þátt í rannsókninni í að miðgildi 27,1 mánuð (15,1 - 35,5 mánuðir), miðgildi aldurs við lokaheimsókn var 26,0 mánuðir (14,0 - 34,3 mánuðir). Við milligreiningu voru allir sjúklingarnir 25 (2 SMN2 genaíntök, $n=15$; 3 SMN2 genaíntök, $n=10$) 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 ≥ 6 klukkustundir/sólarhring í ≥ 7 daga samfelld EDA barkaraufun) þar sem of fá tilvik voru til staðar. Fjórir sjúklingar (2 SMN2 genaíntök) þurftu á öndunarihlutun að halda í > 6 klukkustundir/sólarhring í ≥ 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), 22 sjúklingar (88%) gengu með stuðningi. Af þeim sjúklingum sem voru komir fram yfir þann aldur að skilgreining WHO um ætlaðan aldur þegar færni er náð (95. hundraðsmark) ætti við um þá höfðu 17 af 22 (77%) náð þeim áfanga að geta gengið án stuðnings. Meðaltal CHOP INTEND stiga við síðasta mat var 61,0 (46 - 64) hjá sjúklingum með 2 SMN2 genaíntök og 62,6 (58 - 64) hjá þeim sem höfðu 3 SMN2 genaíntök. Allir sjúklingar gátu soggð og kyngt við síðasta mat, 22 ungbörn (88%) náðu hámarksstigafjölda samkvæmt HINE-kafla 1.

Hlutfall sjúklinga sem þróuðu SMA með klínískum einkennum var metið hjá sjúklingum sem náðu heimsókninni á degi 700 í milligreiningunni ($n=16$). 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, skríða á höndum og hnjám, ganga með stuðningi, standa án stuðnings og ganga án stuðnings). Á degi 700 uppfylltu 7 af 11 sjúklingum (64%) með 2 SMN2 genaíntök og 0 af 5 sjúklingum (0%) með 3 SMN2 genaíntök 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 hreyfifærni á rannsóknardögum í rannsóknum CS3B (meðferð og sýndarmeðferð), CS3A, CS5 og CS11



Þýði notað á mynd: CS5 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 CS3B var opin með hléum, byggt á tíma frá upphafsgildi. Heimsóknir með $n < 5$ eru ekki settar í grafið fyrir hverja rannsókn.

5.2 Lyfjahlvörð

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

Frásög

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

Dreifing

Krufningargögn frá sjúklingum ($n=3$) sýna að nusinersen sem gefið er í mænuvökva dreifist að miklu leyti innan miðtaugakerfisins og nær meðferðarþéttu 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 umbrotar 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 músum 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 músum 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, skammvinnt tap á viðbrögðum neðst í baki sem fram kom við hæsta skammt í hverri rannsókn (3 eða 4 mg í hverjum skammti sem jafngildir 30 eða 40 mg skammti sem gefinn er í mænuvökva hjá sjúklingum). Þessi áhrif komu fram innan nokkurra klukkustunda eftir gjöf og gengu almennt til baka innan 48 klukkustunda.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat
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 hettuglös 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 innsiglinu 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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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 lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að meta langtímaverkun og öryggi núsínensen hjá sjúklingum með SMA með einkenni, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr 3. stigs opnu framhaldsrannsókninni (SHINE, CS11)	Rannsóknar-niðurstöður lagðar fram: Annar ársfjórðungur 2024.
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að meta langtímaverkun og öryggi núsínensen hjá sjúklingum með SMA án einkenna, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr 2. stigs opnu rannsókninni (NURTURE (SM201))	Rannsóknar-niðurstöður lagðar fram: Apríl 2026

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

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. FYLGISEÐILL

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 lækinn 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 mænuhrörnnunarsjúkdómur (*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 lækinn 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 þvaggrannsókn 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 lækinn 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 lækinn 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 lækinn svo að Spinraza verði gefið eins fljótt og auðið er.

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

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 fyrirbyggjandi gögnum)

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

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

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

5. Hvernig geyma á Spinraza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á 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 natríumtvíhýdrógenfosfötvíhýdrat, 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 pakkningastærðir

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

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

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <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.