

Middel mot spinal muskeltrofi. ATC-nr.: M09A X07

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 12 mg: Hvert hetteglass inneh.: Nusinersennatrium tilsv. nusinersen 12 mg, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfat, natriumklorid, kalliumklorid, kalsiumkloriddihydrat, magnesiumkloridheksahydrat, natriumhydroksid/saltsyre (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Behandling av 5q spinal muskeltrofi. **Dosering:** Behandling skal kun startes av lege med erfaring i behandling av spinal muskeltrofi (SMA). Beslutning om behandling skal baseres på individuell nytte-/risikovurdering. Anbefalt dose 12 mg (5 ml) pr. administrering. Behandling bør starte tidligst mulig etter diagnostisering, med 4 ladningsdoser. 1 dose gis på dag 0, 14, 28 og 63. Deretter bør en vedlikeholdsdose gis 1 gang hver 4. måned. Ingen informasjon vedrørende langtidseffekt. Behov for videre behandling skal vurderes regelmessig og på grunnlag av klinisk tilstand og behandlingsrespons. **Glemt dose:** Glemt ladningsdose gis så snart som mulig, med ≥14 dager mellom dosene, og dosering fortsettes iht. plan. Glemt vedlikeholdsdose gis så snart som mulig, og dosering fortsettes hver 4. måned. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Ikke undersøkt. Behov for dosejustering lite sannsynlig. **Nedsatt nyrefunksjon:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått, pasienten bør observeres nøye. **Tilberedning/Håndtering:** Se pakningsvedlegg. Kun til engangsbruk. **Administrering:** Gis intratekalt ved spinalpunksjon, som bolusinjeksjon i 1-3 minutter vha. kanyle til spinalanestesi. Skal gis av helsepersonell med erfaring i spinalpunksjon. Injeksjonen skal ikke settes i hudområder med tegn på infeksjon/inflammasjon. Cerebrospinalvæske (CSF) tilsvarende volumet som skal injiseres bør tas ut før administrering. Sedasjon kan være nødvendig. Se også Forsiktighetsregler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bruk er ikke undersøkt hos pasienter med uttalt hypotoni og respirasjonssvikt ved fødselen, og pga. den alvorlige SMN-proteinmangelen vil ikke disse nødvendigvis ha klinisk signifikant nytte av behandlingen. **Spinalpunksjonsprosedyre:** Gir risiko for bivirkninger (f.eks. hodepine, ryggsmarter, oppkast, se Bivirkninger). Problemer med administreringsveien kan sees hos svært unge pasienter og ved skoliose. Bruk av ultralyd/andre bildeteknikker til hjelp ved administrering vurderes iht. skjønn. **Blod:** Koagulasjonsforstyrrelser og trombocytopeni, inkl. akutt alvorlig trombocytopeni, er sett for andre antisense-oligonukleotider gitt s.o. eller i.v. Laboratorietesting av blodplater og koagulasjon anbefales før administrering hvis klinisk indisert. **Nyrer:** Nyretoksitet er sett for andre antisense-oligonukleotider gitt s.o. eller i.v. Måling av proteiner i urin (fortrinnsvis første morgenurin) anbefales hvis klinisk indisert. Ved vedvarende forhøyet protein i urin bør ytterligere utredning vurderes. **Hydrocefalus:** Kommuniserende hydrocefalus ikke relatert til meningitt eller blødning er rapportert, og skal vurderes som mulig årsak ved nedsatt bevissthet. **Nytte/risiko** ved behandling etter implantering av ventrikuloperitoneal shunt er ukjent, og fortsatt behandling må vurderes nøye. **Immunogenisitet:** Lav insidens av antistoffer mot legemidlet. **Interaksjoner:** FFor utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Ingen interaksjonsstudier er utført. In vitro-studier indikerer ingen induksjon/hemming av CYP450-medierte metabolisme, samt liten sannsynlighet for interaksjoner som skyldes hemming av transportproteiner eller konkurranse om binding til plasma-/transportproteiner. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen/begrensede data. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mht. reproduksjon. Bruk under graviditet bør unngås. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Fertilitet:** Ingen effekt er sett i dyrestudier. Humane data mangler. **Bivirkninger:** **Svært vanlige:** Gastrointestinale: Oppkast¹. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmarter¹. Neurologiske: Hodepine¹. **Ukjent frekvens:** Infeksjøs: Aseptisk meningitt². Alvorlig infeksjon, som meningitt². Neurologiske: Kommuniserende hydrocefalus². **Overdosering/Forgiftning:** Ingen rapporterte tilfeller. **Behandling:** Støttende medisinsk behandling, inkl. konsultasjon og nøye observasjon av klinisk status. Se Giftinformasjonens anbefalinger M09A X07 på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** **Virkningsmekanisme:** Nusinersen er et antisense-oligonukleotid (ASO) som øker andelen av ekson 7-inkludert i SMN2 (survival motor neuron 2)-mRNA-transkripter ved binding til et sete i intron 7 i SMN2 pre-mRNA. Denne bindingen fortrenger undertrykkende spleisefaktorer, og gir retensjon av ekson 7 i SMN2-mRNA. Når SMN2-mRNA dannes kan det dermed translateres til funksjonelt SMN-protein av full lengde. **Absorpsjon:** Gjennomsnittlig C_{min} i CSF før neste injeksjon akkumulerer ca. 1,4-3 ganger etter gjentatte ladnings- og vedlikeholdsdoser, og når steady state innen ca. 24 måneder. Etter intratekal administrering var C_{min} i plasma før neste injeksjon relativt lav sammenlignet med C_{min} i CSF. Median T_{max} i plasma: 1,7-6 timer. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC i plasma økte ca. doseproporsjonalt. Ingen akkumulering i plasmaeksposering (C_{max} og AUC) etter gjentatt dosering. **Fordeling:** Omfattende distribusjon i CNS. Terapeutiske nivåer oppnås i målvev i ryggmargen. Nusinersen er også påvist i nevroner/andre celler i ryggmarg og hjerne, og i skjelettmuskulatur, lever og nyre. **Halveringstid:** Gjennomsnittlig terminal t_{1/2} i CSF: 135-177 dager. **Metabolisme:** Langsomt og primært ved eksonuklease (3'- og 5')-mediert hydrolyse. **Utskillelse:** Nusinersen/metabolitter utskilles primært via urin. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C), og i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses. Kan oppbevares ved ≤30°C i opptil 14 dager. Uåpnet hetteglass kan tas ut/settes tilbake i kjøleskap ved behov. Dersom det tas ut av originalemballasjen skal samlet total tid utenfor kjøleskap være ≤30 timer ved ≤25°C. Skal brukes innen 6 timer etter at oppløsningen er trukket opp i sprøyten. **Pakninger og priser:** 5 ml (hettegl.) 458838.

Sist endret: 12.09.2019

Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 08/2019

¹Anses å være forbundet med spinalpunksjonsprosedyren, som manifestasjoner av postspinalpunksjonssyndrom.

²Ved behandling ved spinalpunksjon.

Spinal Muscular Atrophy and Nusinersen (Spinraza[®], Biogen):

Treatment at diagnosis, Regardless of the Presence of Symptoms (1)

Precautions

Patients with profound hypotonia and respiratory failure at birth, a setting in which Spinraza has not been studied, may not experience a clinically meaningful benefit due to severe SMN protein deficiency. There is a risk of adverse reactions occurring as part of the lumbar puncture (e.g. headache, back pain, vomiting; see section 4.8 in the SPC. Potential difficulties with the route of administration may be seen in very young patients and those with scoliosis. The use of ultrasound or other imaging techniques to assist with intrathecal administration of Spinraza can be considered at the physicians discretion.

Renal toxicity has been observed after administration of other subcutaneously and intravenously administered antisense nucleotides. If clinically indicated, urine protein testing (preferably using a first morning urine specimen) is recommended. For persistent elevated urinary protein, further evaluation should be considered.

Thrombocytopenia, coagulation abnormalities, including acute severe thrombocytopenia and renal toxicity have been observed after administration of other subcutaneously or intravenously administered antisense oligonucleotides. If clinically indicated, laboratory testing of platelet, coagulation and urine protein is recommended prior to administration of Spinraza.

There have been reports of communicating hydrocephalus not related to meningitis or bleeding in patients treated with nusinersen in the post-marketing setting. See section 4.4 in the SPC 08/2019 for further details.

References

1. Nusinersen - Summary of Product Characteristics – August 2019.

Biogen Norway AS | Vitaminveien 1 A, 5th floor | N-04 85 Oslo, Norway
Phone: +47 23 40 01 00 | Fax: +47 22 23 46 78

Kanalvägen 10A | 194 61 Upplands Väsby Bertel Jungin aukio 5 C
Tel 08-594 113 60 | www.biogen.se 02600 Espoo, Finland
www.biogenpro.se www.biogen.fi



Nusinersen is the first molecule to have an indication for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) 5q, a rare genetic disease (incidence: ~1/6,000 to 1/10,000) (4) resulting in severe neuromuscular damage. This antisense oligonucleotide increases the production of the functional survival motor neuron (SMN) protein by acting on the splicing of the SMN2 gene and can be administered as soon as SMA is diagnosed, before symptoms occur. This already recorded indication is further supported by the interim analysis of the NURTURE study, which demonstrated that presymptomatic treatment of the paediatric form of SMA results in near-normal motor development.

SMA is a progressive neuromuscular disease of genetic origin, characterized by motor neuron degeneration resulting in severe muscle atrophy and weakness (1). In 95% of cases, it results from homozygous mutations or deletions of the SMN1 gene on the 5q chromosome, resulting in a decrease in the production of the SMN protein (2). The deficiency of this protein is responsible for the degeneration of motor neurons and atrophy of targeted muscles, which can lead to progressive muscle weakness in the limbs and affect, among other things, breathing, swallowing, walking and head maintenance (3). The functional SMN proteins produced by the SMN2 gene are insufficient for the maintenance and normal functioning of motor neurons (4). Lower copy number of the SMN2 gene is correlated with more severe types of SMA (4).

There are five types of SMA, depending on the age at which the first symptoms occur and the motor stage reached by patients, ranging from the most severe type 0, to type 4. Life expectancy varies from a few weeks after birth (type 0) to a normal life expectancy (types 3 & 4) (4).

Treatment

Nusinersen is an antisense oligonucleotide that modifies the splicing of SMN2 pre-messenger RNA in order to increase the production of functional SMN protein. This product can be administered intrathecally, from the time of diagnosis (5). More than 9,300 patients with

SMA are currently being treated with this medicinal product, which is available in more than forty countries (6).

NURTURE: Results!⁽⁵⁾

NURTURE is an open-label study conducted in 25 pre-symptomatic infants with a genetic diagnosis of SMA, who were enrolled at six weeks of age or younger. These patients were considered to be at high risk of developing type 1 or 2 SMA (2 copies of the SMN2 gene, n = 15; 3 copies, n = 10). Their median age at the time of the first dose was 22 days.

At the time of the interim analysis, which was conducted when the median duration of patient participation reached 27.1 months and their median age at the last visit was 26.0 months, all the patients were alive and without permanent ventilation. The life expectancy of type 1 patients is <2 years without treatment and respiratory support (7). This data led to a modification of the summary of product characteristics of Spinraza®.

Patients reached motor stages never seen before with type 1 or 2 SMA and which were very similar to those of normal development. At the time of the interim analysis, all the 25 study patients were able to sit without help, 22 patients (88%) were able to walk with assistance, and 17 children (77%) were able to walk independently.

During the study, the safety profile of Spinraza® remained unchanged. No side effects led to the discontinuation of treatment.

ESSENTIAL POINTS

Pre-symptomatic treatment of the paediatric form of SMA in 25 children resulted in close to normal motor development:

- 100% of children sit without support;
- 88% of children walk with assistance;
- 77% of children walk without assistance.

References

1. Wang C, et al. J Child Neurol 2007;22(8):1027-49.
2. Sugarman E, et al. Eur J Hum Genet 2012;20(1):27-32.
3. Lunn M, Wang C. Lancet 2008;371(9630):2120-33.
4. Kolb S, Kissel J. Arch Neurol 2011;68(8):979-84.
5. Nusinersen - Summary of Product Characteristics – August 2019.
6. Based on commercial patients, Early Access patients, and clinical trial participants as of May 2019. Data on file May 2019.
7. Markowitz JA, et al. Pediatric Neurology. 2012. 46:1-12



Mår Tulinus
Professor of pediatrics, Gothenburg University,
Queen Silvia Children's Hospital

Which clinical implications will this data have?

What we have learnt from the NURTURE study is the importance of early diagnosis and to start treatment before onset of symptoms. Now we know that if you start to treat newborn babies with SMA with nusinersen before six weeks of age, they seem to develop normally. The majority of the children in the study could sit and walk after two years of treatment.

Before this new treatment they usually died one to two years after birth. The main clinical lesson from recent data is that genetic testing and very early treatment seems to keep very similar motor stages as for those with normal development and gives these children a chance to grow up.

What does this data mean for all the doctors in contact with newborns?

If you work in neonatal care and suspect that a child could have SMA it's very important to immediately contact a pediatric neuromuscular specialist for guidance. In Sweden only two hospitals are certified to initiate SMA treatment. We have to raise awareness about the symptoms and spread information about the importance of treating these babies as early as possible.

Data from the NURTURE study clearly indicates that a general SMA screening program for newborns would be beneficial, but in The

Nordic countries, unlike countries like Belgium, Germany and some states in the US, we are not there yet. There are many ethical aspects to consider and the authorities here are still quite restrictive about allowing DNA-tests. For example, is it good or bad to find out that you are a carrier of a genetic disease, especially if you haven't asked for this information?

One of the main challenges with screening is that the results could be interpreted as stigmatising for many people. But to be able to treat children with SMA successfully we need to diagnose them early through genetic testing, and start treatment before the onset of symptoms, so we are hopeful that this DNA screening that we have applied for will be implemented also in Sweden as soon as possible.

Which importance does treatment have for older SMA-patients?

We have also older patients with SMA who have had the disease for many years before starting treatment. In Sweden we reimburse treatment up to 18 years of age but recent research clearly shows that continued treatment can slow down the progress of the disease. Older children or adults with SMA type 2 or 3 who receive treatment with nusinersen report better endurance and strength and their motor skills improve (1, 2).

Due to the fact that SMA patients live so much longer today with their complex disease it's necessary to work in multidisciplinary teams to meet all their needs. A functional team should consist of doctors, nurses, physiotherapists, dieticians, speech- and occupational therapists. It's also important to have good access to X-rays and support from orthopedic surgeons, pulmonologists etc. We work in such teams in Gothenburg with good results. Today we have a total of 60 SMA patients in our care.

References

1. Darras BT, et al. Neurology 2019;92(21):e2492-e2506
2. Walter MC, et al. J Neuromuscul Dis 2019;6(4):453-465

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.

Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista.

Spinraza 12 mg injektioneste, liuos Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää nusinerseninatriumia määrän, joka vastaa 12 mg:aa nusinerseniä. Yksi ml sisältää 2,4 mg nusinerseniä. **Käyttöaiheet:** Spinraza on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän spinaalisen lihasatrofian hoitoon. **Ehto:** Spinraza-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, joka on perehtynyt spinaalisen lihasatrofian (spinal muscular atrophy, SMA) hoitoon. Hoitoa saavat antaa vain länneiston tekemiseen perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset. **Annostus ja antotapa:** Suositeltu annos on 12 mg (5 ml) antokertaa kohden. Spinraza-hoito pitää aloittaa mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen neljällä latausannoksella päivinä 0, 14, 28 ja 63. Tämän jälkeen annetaan ylläpitoannos 4 kuukauden välein. Hoidon jatkamisen tarve on tarkistettava säännöllisesti ja arvioitava yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan ja hoitovasteen mukaan. Spinraza annetaan länneistolla spinaalineaalia käyttämällä 1–3 minuutin kestoisena bolusinjektiona selkäydinnesteeseen. Spinraza-valmisteen turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti Spinraza-hoidon aikana. Spinraza:n käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on syntyessään vaikea hypotonia ja hengityksen vajaatoiminta, ja vaikean survival motor neuron (SMN) -proteiinin puutoksen vuoksi nämä potilaat eivät ehkä saa hoidosta kliinisesti merkittävää hyötyä. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineelle. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet:** Länneistotoimenpiteeseen liittyy haittavaikutusriski (esim. päänsärky, selkäsärky, oksentelu). Tähän antoreittiin saattaa liittyä vaikeuksia hyvin nuorilla potilailla ja skolioosipotilailla. Spinraza:n intratekaalisen annon apuna voidaan käyttää lääkärin harkinnan mukaan ultraääntä tai muita kuvantamismenetelmiä. Muiden antisense-oligonukleotidien ihon alle tai laskimoon tapahtuneen annon jälkeen on havaittu veren hyytymiseen liittyviä poikkeavuuksia ja trombosytopeniaa, mukaan lukien akuuttia vaikea-asteista trombosytopeniaa, sekä munuaistoksisuutta. Ennen Spinraza:n antoa suositellaan kliinisen tarpeen mukaan laboratoriokokeita veren trombosytopenisuuden ja hyytymisen selvittämiseksi. Virtsan proteiinipitoisuus suositellaan tarkistamaan laboratoriokokeen avulla kliinisen tarpeen mukaan. Jos virtsan proteiinipitoisuus on jatkuvasti koholla, on harkittava lisätutkimuksia. Ahtaamattoman hydrokefaluksen tapauksia, jotka eivät liittyneet meningiittiin tai verenvuotoon, on markkinoille tulon jälkeisessä käytössä raportoitu nusinersenihoitoa saaneilla potilailla. Potilaille, joiden tajunnan taso on alentunut, on harkittava tutkimuksia hydrokefaluksen poissulkemiseksi. **Yhteisvaikutukset:** Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että nusinerseni ei indusoi eikä estä CYP450-välitteistä metaboliaa. *In vitro* -tutkimukset osoittivat olevan epätodennäköistä, että kilpailu plasman proteiineihin sitoutumisesta, kilpailu kuljettajaproteiinien kanssa tai kuljettajaproteiinien esto johtaisi yhteisvaikutuksiin nusinersenin kanssa. **Raskaus ja imetys:** Spinraza:n käyttöä on varotoimena suositeltavaa välttää raskauden aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Spinraza-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle tai hoidosta koituvat hyödyt äidille. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Ei haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. **Haittavaikutukset:** Yleisimmät Spinraza-valmisteen käytön yhteydessä raportoitu länneistotoimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset olivat päänsärky, oksentelu ja selkäsärky. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä Spinraza-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia infektiota, kuten meningiittiä, sekä ahtaamattoman hydrokefaluksen, aseptisen meningiitin ja yliherkkyyden tapauksia. Muut haittavaikutukset ks. valmisteyhteenveto. **Säilytys:** Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätää. Herkkä valolle. Huoneenlämpösäilytys ks. valmisteyhteenveto. **Pakkaukset ja hinnat:** Spinraza 12 mg (1 x 5 ml injektiopullo) tmh 83 328,00 €. **Korvattavuus:** Reseptilääke. Ei sv-korvattava. **Valmisteyhteenvetolyhennelmä 2.9.2019 perustuu 08/2019 päivättyyn valmisteyhteenvetoon.** Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä. **Lisätietoja:** Terveystieteiden tietokannat, Biogen Finland Oy, Bertel Jungin aukio 5 C 02600 Espoo, Puh. 020 7401 200, www.biogen.fi

Spinraza®(nusinersen) Rx, EF, ATC-kod: M09AX07
Injektionsvätska 12 mg
Baserad på SPC 08/2019

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Indikation: För behandling av spinal muskeltrofö av typ 5q.
Dosering: Spinraza administreras intratekalt genom lumbalpunktion. Den rekommenderade dosen av Spinraza är 12 mg (5 ml) per administrering. Behandlingsschemat är 4 laddningsdoser på dag 0, 14, 28 och 63 följt av en underhållsdos en gång var 4:e månad.
Biverkningar: Fall av allvarlig infektion, såsom meningit, har observerats. Det har även förekommit rapporter om kommunicerande hydrocefalus, aseptisk meningit och överkänslighet (t.ex. angioödem, urtikaria och hudutslag).
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

För information om kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, dosering och förpackningar se www.fass.se

Biogen Sweden AB, Kanalvägen 10A, 194 61 Upplands Väsby, www.biogen.se