

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spinraza 12 mg soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 5 ml contiene nusinersen sodico equivalente a 12 mg di nusinersen.
Ogni ml contiene 2,4 mg di nusinersen.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore con pH di circa 7,2.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spinraza è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Spinraza deve essere iniziato esclusivamente da un medico esperto nella gestione dell'atrofia muscolare spinale (SMA).

La decisione di procedere con il trattamento deve basarsi su una esperta valutazione, personalizzata sul singolo soggetto, dei benefici attesi dal trattamento con Spinraza rispetto al suo potenziale rischio. È possibile che i pazienti con ipotonia profonda e insufficienza respiratoria alla nascita, in cui Spinraza non è stato studiato, non manifestino un beneficio clinicamente significativo a causa del deficit severo della proteina SMN.

Posologia

Spinraza è per uso intratecale mediante puntura lombare.

La dose raccomandata è 12 mg (5 ml) per somministrazione.

Il trattamento con Spinraza deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi, con 4 dosi di carico ai Giorni 0, 14, 28 e 63. Successivamente, una dose di mantenimento deve essere somministrata una volta ogni 4 mesi.

Durata del trattamento

Non sono disponibili informazioni sull'efficacia a lungo termine di questo medicinale. La necessità di continuare la terapia deve essere verificata periodicamente e considerata su base individuale, in funzione del quadro clinico e della risposta alla terapia del paziente.

Dosi saltate o ritardate

Se una dose di carico viene ritardata o saltata, Spinraza deve essere somministrato non appena possibile, con un intervallo di almeno 14 giorni tra le dosi, e la somministrazione deve proseguire alla frequenza prescritta. Se una dose di mantenimento viene ritardata o saltata, Spinraza deve essere somministrato non appena possibile e la somministrazione deve proseguire una volta ogni 4 mesi.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'uso di Spinraza non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con compromissione renale non sono state stabilite; pertanto, tali pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione.

Compromissione epatica

L'uso di Spinraza non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Spinraza non è metabolizzato attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450 a livello epatico; pertanto, è improbabile che si richieda un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da operatori sanitari esperti nell'esecuzione di punture lombari.

Spinraza viene somministrato mediante iniezione intratecale in bolo nell'arco di 1-3 minuti, utilizzando un ago da anestesia spinale. L'iniezione non deve essere praticata in aree della cute in cui vi siano segni di infezione o infiammazione. Si raccomanda di rimuovere il volume di liquido cerebrospinale (LCS) equivalente al volume di Spinraza da iniettare, prima della somministrazione di Spinraza.

Per somministrare Spinraza può essere necessaria la sedazione, come indicato dalla condizione clinica del paziente. Può essere considerato l'impiego dell'ecografia (o di altre tecniche di imaging) per guidare la somministrazione intratecale di Spinraza, soprattutto nei pazienti più giovani e nei pazienti con scoliosi. Deve essere utilizzata una tecnica asettica durante la preparazione e la somministrazione di Spinraza; vedere le istruzioni per l'uso al paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Procedura di puntura lombare

Esiste il rischio di comparsa di reazioni avverse nell'ambito della procedura di puntura lombare (ad es. cefalea, dolore dorsale, vomito; vedere paragrafo 4.8). Potenziali difficoltà con questa via di somministrazione possono essere osservate in pazienti molto giovani e in quelli affetti da scoliosi. A discrezione del medico, può essere considerato l'impiego dell'ecografia o di altre tecniche di imaging per guidare la somministrazione intratecale di Spinraza.

Trombocitopenia e anomalie della coagulazione

Anomalie della coagulazione e trombocitopenia, inclusa trombocitopenia severa acuta, sono state osservate dopo la somministrazione di altri oligonucleotidi antisense per via sottocutanea o endovenosa. Se clinicamente indicato, si raccomanda l'esecuzione di test di laboratorio della funzionalità piastrinica e della coagulazione prima della somministrazione di Spinraza.

Tossicità renale

Tossicità renale è stata osservata dopo la somministrazione di altri oligonucleotidi antisenso per via sottocutanea o endovenosa. Se clinicamente indicato, si raccomanda l'esecuzione di test delle proteine urinarie (preferibilmente utilizzando un campione delle prime urine del mattino). In caso di proteine urinarie persistentemente elevate, si deve considerare un'ulteriore valutazione.

Idrocefalo

Vi sono state segnalazioni di idrocefalo comunicante non correlato a meningite o emorragia in pazienti trattati con nusinersen nel contesto post-marketing. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a impianto di una derivazione ventricolo-peritoneale. Nei pazienti con riduzione del livello di coscienza devono essere considerati accertamenti per possibile idrocefalo. I rischi e benefici del trattamento con nusinersen nei pazienti con derivazione ventricolo-peritoneale non sono noti al momento e la continuazione del trattamento deve essere oggetto di attenta valutazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli studi *in vitro* hanno indicato che nusinersen non è un induttore o inibitore del metabolismo mediato dal CYP450. Gli studi *in vitro* indicano una bassa probabilità di interazioni con nusinersen dovute a competizione per il legame alle proteine plasmatiche, o a competizione con i trasportatori o inibizione degli stessi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di nusinersen in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Spinraza durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se nusinersen/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Spinraza tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile negli studi di tossicità sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati riguardo ai potenziali effetti sulla fertilità negli esseri umani.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Spinraza non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione della sicurezza di Spinraza si è basata su due studi clinici di fase 3 in neonati (CS3B) e bambini (CS4) affetti da SMA, unitamente a uno studio di fase 2 in neonati e bambini affetti da SMA (CS7) e a studi in aperto comprendenti neonati pre-sintomatici (CS5) con diagnosi genetica di SMA e

neonati e bambini affetti da SMA. Lo studio CS11 ha arruolato pazienti con insorgenza in età neonatale e insorgenza più tardiva compresi quelli che hanno completato gli studi CS3B, CS4 e CS12. Dei 346 pazienti trattati con Spinraza fino a un massimo di 5 anni, 258 pazienti hanno ricevuto il trattamento per almeno 1 anno.

Tabella delle reazioni avverse

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1: Reazioni avverse correlate alla procedura di puntura lombare riportate nello studio CS4 (SMA a insorgenza più tardiva) con un'incidenza almeno del 5% più elevata nei pazienti trattati con Spinraza, rispetto a quelli sottoposti a procedura simulata (sham)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferito MedDRA	Categoria di frequenza di Spinraza, n=84
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Vomito*	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale*	Molto comune

* Eventi avversi ritenuti correlati alla procedura di puntura lombare. Questi eventi possono considerarsi manifestazioni della sindrome post-puntura lombare.

Esperienza post-marketing

Sono state identificate reazioni avverse durante l'uso di Spinraza dopo l'approvazione. Tra i pazienti trattati con Spinraza mediante puntura lombare, è stata osservata insorgenza di un'infezione grave, come la meningite. Sono stati segnalati anche idrocefalo comunicante, meningite asettica e ipersensibilità (ad es., angioedema, orticaria ed eruzione cutanea). La frequenza di queste reazioni non è nota, poiché sono state segnalate nel contesto post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono state osservate reazioni avverse associate alla somministrazione di Spinraza mediante puntura lombare, la maggior parte della quali segnalate entro 72 ore dalla procedura. L'incidenza e la severità di questi eventi erano in linea con quelli previsti per una puntura lombare. Nel corso degli studi clinici di Spinraza non sono state osservate complicanze gravi della puntura lombare, come infezioni gravi.

Nella popolazione neonatale esposta a Spinraza non è stato possibile valutare alcuni eventi avversi comunemente associati a puntura lombare (ad es. cefalea e dolore dorsale), data la limitata comunicazione adeguata a tale fascia d'età.

Immunogenicità

La risposta immunogenica a nusinersen è stata determinata in 346 pazienti con campioni plasmatici al basale e post-basale valutati per la presenza di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA). Nel complesso, l'incidenza di ADA è stata bassa, con 15 (4%) pazienti classificati come ADA-positivi in totale, dei quali 4 hanno mostrato una risposta transitoria, 5 una risposta persistente, mentre 6 pazienti hanno presentato una risposta che non poteva essere classificata come transitoria o persistente al momento del cut-off dei dati. L'impatto dell'immunogenicità sulla sicurezza non è stato analizzato formalmente, perché il numero di pazienti con ADA era basso. Tuttavia, sono stati esaminati i dati sulla sicurezza individuale per i casi ADA-positivi manifestatisi con il trattamento e non sono stati identificati eventi avversi (AE) di interesse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio associato a reazioni avverse negli studi clinici.

In caso di sovradosaggio, si deve prevedere un'assistenza medica di supporto, inclusi il consulto con un operatore sanitario e un'attenta osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per disturbi del sistema muscolo-scheletrico, codice ATC: M09AX07

Meccanismo d'azione

Nusinersen è un oligonucleotide antisense (*antisense oligonucleotide*, ASO) che aumenta la percentuale di inclusione dell'esone 7 nei trascritti di acido ribonucleico messaggero (mRNA) di *survival motor neuron 2* (SMN2), legandosi a un sito ISS-N1 (*Intronic Splice Silencing*) presente nell'introne 7 dell'acido ribonucleico pre-messaggero (pre-mRNA) di SMN2. Attraverso il legame, l'ASO sposta i fattori di splicing, che normalmente reprimono lo splicing. Lo spostamento di questi fattori porta all'inclusione dell'esone 7 nell'mRNA di SMN2 e, di conseguenza, quando l'mRNA di SMN2 viene prodotto può essere tradotto nella proteina SMN funzionante di lunghezza completa (*full length*).

La SMA è una malattia neuromuscolare progressiva, derivante da mutazioni nel gene SMN1, localizzato sul cromosoma 5q. Un secondo gene SMN2, situato in prossimità di SMN1, è responsabile della produzione di una piccola quantità di proteina SMN. La SMA è uno spettro clinico di malattia, la cui gravità è legata al minore numero di copie del gene SMN2 e alla più giovane età di insorgenza dei sintomi.

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti sintomatici

Insorgenza in età neonatale

Lo studio CS3B (ENDEAR) è stato uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con procedura simulata, condotto in 121 neonati sintomatici di età ≤ 7 mesi, con diagnosi di SMA (insorgenza dei sintomi prima dei 6 mesi di età). Lo studio CS3B è stato progettato per valutare l'effetto di Spinraza sulla funzione motoria e sulla sopravvivenza. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al gruppo Spinraza (secondo il regime posologico approvato) o al gruppo di controllo con procedura simulata, per una durata di trattamento compresa tra 6 e 442 giorni.

L'età mediana di insorgenza dei segni e sintomi clinici di SMA è stata 6,5 settimane e 8 settimane rispettivamente per i pazienti trattati con Spinraza vs pazienti di controllo con procedura simulata, e il 99% dei pazienti aveva 2 copie del gene SMN2 e pertanto si riteneva avere una maggiore probabilità di sviluppare SMA di tipo I. L'età mediana dei pazienti al ricevimento della prima dose è stata 164,5 giorni per i pazienti trattati e 205 giorni per i pazienti di controllo con procedura simulata. Le caratteristiche della malattia al basale erano in larga misura simili nei pazienti trattati con Spinraza e

nei pazienti di controllo con procedura simulata, eccetto che i pazienti del gruppo Spinraza al basale avevano una percentuale più elevata, rispetto ai pazienti del gruppo di controllo con procedura simulata, di respiro paradossale (89% vs 66%), polmonite o sintomi respiratori (35% vs 22%), difficoltà di deglutizione o nutrizione (51% vs 29%) e necessità di supporto respiratorio (26% vs 15%).

All'analisi finale, una percentuale di pazienti maggiore in misura statisticamente significativa ha raggiunto la definizione di responder per tappe di sviluppo motorio (*motor milestones*) nel gruppo Spinraza (51%), rispetto al gruppo di controllo con procedura simulata (0%) ($p < 0,0001$). Il tempo al decesso o alla ventilazione permanente (≥ 16 ore di ventilazione/giorno continuativamente per > 21 giorni in assenza di evento acuto reversibile o tracheostomia) è stato valutato come endpoint primario. Effetti statisticamente significativi su sopravvivenza libera da eventi, sopravvivenza globale, percentuale di pazienti che raggiungono la definizione di responder per *motor milestones* e percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno 4 punti rispetto al basale nel punteggio dell'Infant Test for Neuromuscular Disease del Children's Hospital of Philadelphia (CHOP INTEND) sono stati osservati nei pazienti del gruppo Spinraza, rispetto a quelli nel gruppo di controllo con procedura simulata (Tabella 2).È

Nell'insieme di pazienti per la valutazione di efficacia, 18 pazienti (25%) nel gruppo Spinraza e 12 pazienti (32%) nel gruppo di controllo con procedura simulata hanno richiesto ventilazione permanente. Di questi pazienti, 6 (33%) nel gruppo Spinraza e 0 (0%) nel gruppo di controllo con procedura simulata hanno soddisfatto i criteri definiti dal protocollo per i *motor milestones responder*.

Tabella 2: Endpoint primari e secondari all'analisi finale – Studio CS3B

Parametro di efficacia	Pazienti trattati con Spinraza	Pazienti di controllo con procedura simulata
Sopravvivenza		
Sopravvivenza libera da eventi²		
Numero di pazienti deceduti o sottoposti a ventilazione permanente	31 (39%)	28 (68%)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,53 (0,32 - 0,89)	
Valore p ⁶	p = 0,0046	
Sopravvivenza globale²		
Numero di pazienti deceduti	13 (16%)	16 (39%)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,37 (0,18 - 0,77)	
Valore p ⁶	p=0,0041	
Funzione motoria		
Motor milestones³		
Percentuale che raggiunge i criteri predefiniti di responder per <i>motor milestones</i> (HINE sezione 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p < 0,0001	0 (0%)
Percentuale al Giorno 183	41%	5%
Percentuale al Giorno 302	45%	0%
Percentuale al Giorno 394	54%	0%
Percentuale con miglioramento del punteggio delle <i>motor milestones</i> totali	49 (67%)	5 (14%)
Percentuale con peggioramento del punteggio delle <i>motor milestones</i> totali	1 (1%)	8 (22%)

Parametro di efficacia	Pazienti trattati con Spinraza	Pazienti di controllo con procedura simulata
CHOP INTEND³		
Percentuale che consegue un miglioramento di 4 punti	52 (71%) p < 0,0001	1 (3%)
Percentuale che consegue un peggioramento di 4 punti	2 (3%)	17 (46%)
Percentuale con qualsiasi miglioramento	53 (73%)	1 (3%)
Percentuale con qualsiasi peggioramento	5 (7%)	18 (49%)

¹CS3B è stato interrotto dopo la positiva analisi statistica sull'endpoint primario nell'analisi ad interim (una percentuale di pazienti maggiore in misura statisticamente significativa ha raggiunto la definizione di responder per *motor milestones* nel gruppo Spinraza (41%), rispetto al gruppo di controllo con procedura simulata (0%), p < 0,0001).

²All'analisi finale, la sopravvivenza libera da eventi e la sopravvivenza globale sono state valutate utilizzando la popolazione Intent to Treat (ITT Spinraza n = 80; controllo con procedura simulata n = 41).

³All'analisi finale, sono state condotte analisi per CHOP INTEND e per *motor milestones* utilizzando il gruppo per la valutazione di efficacia (Spinraza n = 73; controllo con procedura simulata n = 37).

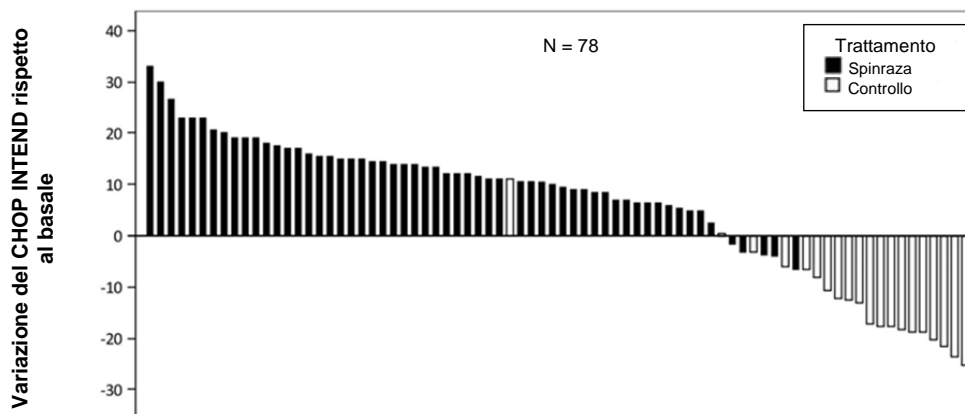
⁴Valutato entro la Visita di studio del Giorno 183, Giorno 302 e Giorno 394.

⁵Secondo la sezione 2 dell'Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE): aumento ≥ 2 punti [o punteggio massimo] della capacità di calciare, OPPURE aumento ≥ 1 punto delle *motor milestones* di controllo della testa, rotolamento, capacità di star seduti, gattonamento, capacità di stare in posizione eretta o deambulazione, E miglioramento in più categorie di *motor milestones* rispetto al peggioramento, definito come responder per questa analisi primaria.

⁶ Basato su log-rank test stratificato per durata della malattia.

L'entità del miglioramento in CHOP INTEND è riportata nella Figura 1 (variazione rispetto al punteggio al basale per ogni soggetto).

Figura 1: Variazione in CHOP INTEND dal basale entro la Visita di studio del Giorno 183, Giorno 302 e Giorno 394 - Studio Ender / CS3B (gruppo per la valutazione di efficacia, ES)



Nota 1: le barre più corte alla riga 0 indicano un valore di 0.

Nota 2: dei 110 pazienti nel gruppo per la valutazione di efficacia, 29 sono deceduti (13 (18%) per Spinraza e 16 (43%) per il gruppo di controllo) e 3 si sono ritirati per un motivo diverso dal decesso (2 (3%) per Spinraza e 1 (3%) per il gruppo di controllo e, pertanto, non sono stati inclusi in questa analisi di ES.

Per consentire il follow-up a lungo termine di questi pazienti, al termine dello studio CS3B, 89 pazienti (Spinraza: n=65; controllo con procedura simulata: n=24) sono stati arruolati nello studio CS11 (SHINE). Lo studio CS11 è uno studio di estensione in aperto per pazienti affetti da SMA che in precedenza hanno partecipato ad altri studi clinici su Spinraza. Nello studio CS11 tutti i pazienti hanno ricevuto Spinraza, con una durata del trattamento che variava da 65 a 592 giorni (mediana 289 giorni) al momento dell'analisi ad interim. Si sono osservati miglioramenti della funzione motoria tra i pazienti che hanno continuato a ricevere Spinraza dallo studio CS3B, nonché tra quelli che hanno iniziato ad assumere Spinraza nello studio CS11 (Figura 3), con il massimo beneficio tra coloro che hanno iniziato prima il trattamento. Tra i pazienti senza ventilazione permanente al basale dello studio

CS11, la maggioranza era viva e ancora senza ventilazione permanente al momento dell'analisi ad interim.

Per i pazienti randomizzati a Spinraza nello studio CS3B e includendo l'esperienza dello studio CS11, il tempo mediano al decesso o alla ventilazione permanente è stato di 73 settimane. Al momento di un'analisi ad interim dello studio CS11, 61 pazienti su 65 (94%) erano vivi. Dei 45 pazienti che non avevano soddisfatto la definizione di ventilazione permanente nello studio CS3B, 38 pazienti (84%) erano vivi senza ventilazione permanente nello studio CS11 al momento dell'analisi ad interim. Sono stati osservati ulteriori miglioramenti dei punteggi medi delle *motor milestones* totali (HINE-Sezione 2) (2,1; DS 4,36; n=22) e CHOP INTEND (4,68; DS 3,993, n=22) dal basale al giorno 304 dello studio CS11.

I pazienti che avevano iniziato il trattamento con Spinraza nello studio CS11 (n=24; controllo con procedura simulata nello studio CS3B) avevano un'età mediana di 17,8 mesi (intervallo 10 – 23 mesi) e un punteggio CHOP INTEND medio al basale nello studio CS11 di 17,25 (intervallo 2,0 – 46,0). Al momento dell'analisi ad interim 22 pazienti su 24 (92%) erano vivi. Dei 12 pazienti (50%) che non avevano soddisfatto la definizione di ventilazione permanente nello studio CS3B, 7 pazienti (58%) erano vivi senza ventilazione permanente nello studio CS11. Il tempo mediano al decesso o alla ventilazione permanente era 50,9 settimane dopo aver iniziato il trattamento con Spinraza nello studio CS11. Sono stati osservati miglioramenti dal basale dei punteggi medi delle *motor milestones* totali (HINE-Sezione 2) (1,2; DS 1,8; n=12) e CHOP INTEND (3,58; DS 7,051, n=12) al giorno 304 dello studio CS11.

Questi risultati sono supportati da uno studio di fase 2 in aperto in pazienti sintomatici con diagnosi di SMA (CS3A). L'età mediana di insorgenza dei segni e dei sintomi clinici era 56 giorni e i pazienti avevano 2 copie del gene SMN2 (n = 17) oppure 3 copie del gene SMN2 (n = 2) (numero di copie del gene SMN2 non noto per 1 paziente). I pazienti in questo studio avevano una maggiore probabilità di sviluppare SMA di tipo I. L'età mediana alla prima dose era 162 giorni.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che conseguivano un miglioramento in una o più categorie nelle *motor milestones* (secondo la sezione 2 HINE: aumento ≥ 2 punti [o punteggio massimo] della capacità di calciare o afferrare volontariamente, OPPURE aumento ≥ 1 punto delle *motor milestones* di controllo della testa, rotolamento, capacità di star seduti, gattonamento, capacità di stare in posizione eretta o deambulazione). Dodici pazienti su 20 (60%) nello studio hanno soddisfatto l'endpoint primario con un miglioramento del raggiungimento medio delle *motor milestones* nel corso del tempo. È stato osservato un miglioramento dal basale del punteggio CHOP INTEND medio nel tempo al giorno 1072 (variazione media 21,30). Nel complesso, 11 pazienti su 20 (55%) hanno soddisfatto l'endpoint di un aumento del punteggio CHOP INTEND totale di ≥ 4 punti all'ultima visita dello studio. Dei 20 soggetti arruolati, 11 (55%) erano vivi e senza ventilazione permanente all'ultima visita. Quattro pazienti hanno soddisfatto i criteri per ventilazione permanente e cinque sono morti durante lo studio.

Insorgenza più tardiva

Lo studio CS4 (CHERISH) era uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con procedura simulata, condotto in 126 pazienti sintomatici con diagnosi di SMA a insorgenza più tardiva (esordio dei sintomi dopo i 6 mesi di età). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a Spinraza (somministrazione di 3 dosi di carico e dosi di mantenimento ogni 6 mesi) o controllo con procedura simulata, per una durata di trattamento compresa tra 324 e 482 giorni. L'età mediana allo screening era 3 anni, mentre l'età mediana di insorgenza dei segni e sintomi clinici della SMA era 11 mesi. La maggior parte dei pazienti (88%) aveva 3 copie del gene SMN2 (l'8% aveva 2 copie, il 2% aveva 4 copie e per il 2% non si conosceva il numero di copie). Al basale, i pazienti avevano un punteggio sulla scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) di 21,6, un punteggio RULM (Revised Upper Limb Module) medio di 19,1, tutti avevano raggiunto la capacità di stare seduti autonomamente e nessun paziente aveva conseguito una deambulazione autonoma. I pazienti in questo studio si ritenevano avere una maggiore probabilità di sviluppare SMA di tipo II o III. Le caratteristiche della malattia al basale erano in genere simili, fatta eccezione per uno

sbilibrato nella percentuale di pazienti che non avevano mai conseguito la capacità di stare in piedi senza sostegno (13% dei pazienti nel gruppo Spinraza e 29% nel gruppo di controllo con procedura simulata) o di camminare senza sostegno (24% dei pazienti nel gruppo Spinraza e 33% nel gruppo di controllo con procedura simulata).

All'analisi finale, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio HFMSE, dal basale al Mese 15, nel gruppo trattato con Spinraza rispetto al gruppo di controllo con procedura simulata (Tabella 3, Figura 2). L'analisi è stata condotta nella popolazione ITT (Spinraza: n = 84; controllo con procedura simulata: n = 42) e i dati HFMSE post-basale per i pazienti senza una visita al Mese 15 sono stati imputati mediante il metodo dell'imputazione multipla. Un'analisi del sottoinsieme di pazienti nella popolazione ITT che avevano valori osservati al Mese 15 ha dimostrato risultati coerenti, statisticamente significativi. Tra quelli con valori osservati al Mese 15, una percentuale più elevata di soggetti trattati con Spinraza ha evidenziato un miglioramento (rispettivamente 73% vs 41%) e una percentuale inferiore di soggetti trattati con Spinraza ha registrato un peggioramento (rispettivamente 23% vs 44%) nel punteggio HFMSE totale, rispetto ai pazienti di controllo con procedura simulata. Gli endpoint secondari comprendenti misure funzionali e il raggiungimento delle *motor milestones* WHO sono stati formalmente testati dal punto di vista statistico e sono descritti nella Tabella 3.

L'inizio del trattamento più precoce dopo l'insorgenza dei sintomi ha prodotto un miglioramento anticipato e più pronunciato della funzione motoria, rispetto ai pazienti con inizio del trattamento tardivo; tuttavia, entrambi i gruppi hanno osservato benefici rispetto al controllo con procedura simulata.

Tabella 3: Endpoint primari e secondari all'analisi finale – Studio CS4¹

	Pazienti trattati con Spinraza	Pazienti di controllo con procedura simulata
Punteggio HFMSE Variazione rispetto al basale del punteggio HFMSE totale a 15 mesi ^{1,2,3}	3,9 (IC al 95%: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0% (IC al 95%: -2,5, 0,5)
Percentuale di pazienti che hanno conseguito un miglioramento di almeno 3 punti dal basale al mese 15 ²	56,8% (IC al 95%: 45,6; 68,1) p=0,0006 ⁵	26,3% (IC al 95%: 12,4; 40,2)
RULM Variazione media dal basale al Mese 15 del punteggio RULM totale ^{2,3}	4,2 (IC al 95%: 3,4; 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (IC al 95%: -0,6; 1,6)
Motor milestones WHO Percentuale di pazienti che ha raggiunto nuove <i>motor milestones</i> a 15 mesi ⁴	19,7% (IC al 95%: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9% (IC al 95%: 0,7; 19,7)

¹CS4 è stato interrotto dopo analisi statistica positiva sull'endpoint primario all'analisi ad interim (un miglioramento statisticamente significativo rispetto al punteggio HFMSE al basale è stato osservato nei pazienti trattati con Spinraza, rispetto ai pazienti di controllo con procedura simulata (Spinraza vs controllo procedura simulata: 4,0 vs -1,9; p = 0,0000002))

²Valutata utilizzando la popolazione Intent-to-Treat (Spinraza: n = 84; controllo con procedura simulata: n = 42); i dati per i pazienti senza una visita al Mese 15 sono stati imputati mediante il metodo dell'imputazione multipla

³Media dei minimi quadrati

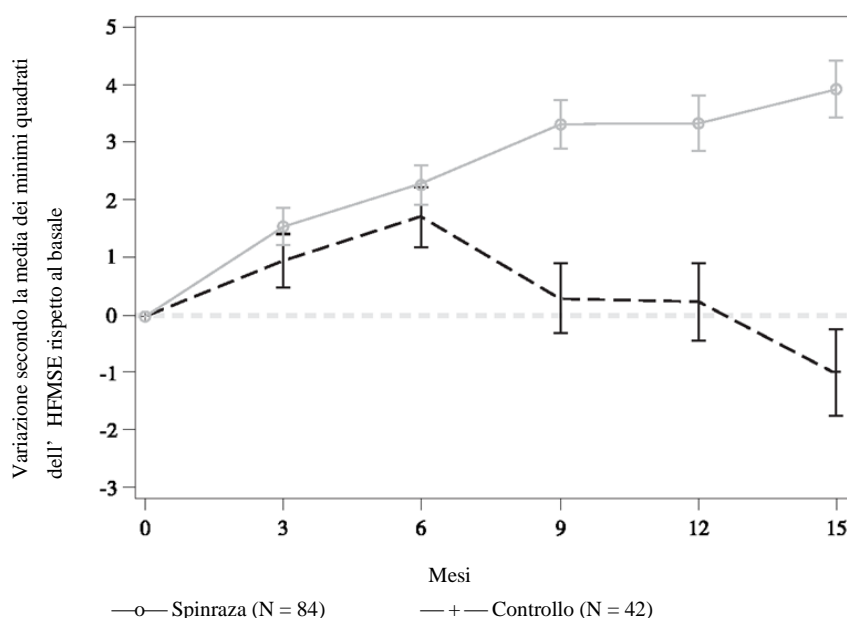
⁴Valutato utilizzando la popolazione per la valutazione di efficacia al Mese 15 (Spinraza n = 66; controllo con procedura simulata n = 34); in caso di dati mancanti, le analisi si basano su dati imputati

⁵Basato sulla regressione logistica con effetto del trattamento e aggiustamento per l'età di ogni soggetto allo screening e il punteggio HFMSE al basale

⁶Valore p nominale

Figura 2: Variazione media rispetto al basale del punteggio HFMSE nel corso del tempo, all'analisi finale (ITT) –

Studio CS4^{1,2}



¹ I dati per i pazienti senza una visita al Mese 15 sono stati imputati mediante il metodo dell'imputazione multipla

² Le barre di errore indicano +/- errore standard

Dopo il completamento dello studio CS4 (CHERISH) 125 pazienti sono stati arruolati nello studio CS11 (SHINE), in cui tutti i pazienti ricevevano Spinraza. La durata del trattamento variava da 74 a 474 giorni (mediana 250 giorni) al momento dell'analisi ad interim. La maggioranza dei pazienti trattati con Spinraza ha sperimentato stabilizzazione o miglioramento della funzione motoria, con il maggiore beneficio osservato tra coloro che avevano iniziato prima il trattamento.

Tra i pazienti che hanno iniziato il trattamento con Spinraza nello studio CS4 (n=39), si sono osservati stabilizzazione o ulteriori miglioramenti dei punteggi medi HFMSE (0,2; DS 3,06) e RULM (0,7; DS 2,69) dal basale al giorno 265 nello studio CS11.

I pazienti che hanno iniziato il trattamento con Spinraza nello studio CS11 (n=20) avevano un'età mediana di 4,0 anni (intervallo 3 – 8 anni). Tra questi pazienti si sono osservati stabilizzazione o miglioramento dei punteggi medi HFMSE (1,4; DS 4,02) e RULM (2,1; DS 2,56) dal basale al giorno 265 nello studio CS11.

Questi risultati sono supportati da 2 studi in aperto (studio CS2 e studio CS12). L'analisi comprendeva 28 pazienti che avevano ricevuto la prima dose nello studio CS2 ed erano poi stati trasferiti alla fase di estensione, studio CS12. Gli studi hanno arruolato pazienti di età compresa tra 2 e 15 anni alla prima dose. Dei 28 pazienti, 3 avevano almeno 18 anni di età all'ultima visita dello studio. 1 paziente su 28 aveva 2 copie del gene SMN2, 21 pazienti ne avevano 3 copie e 6 ne avevano 4 copie.

I pazienti sono stati valutati nell'arco di un periodo di trattamento di 3 anni. Un miglioramento sostenuto è stato osservato in pazienti con SMA di tipo II che hanno manifestato un miglioramento medio rispetto al punteggio HFMSE al basale di 5,1 (DS 4,05 - n = 11) al Giorno 253 e di 9,1 (DS 6,61 - n = 9) al Giorno 1050. Il punteggio totale medio è stato 26,4 (DS 11,91) al Giorno 253 e 31,3 (DS 13,02) al Giorno 1050; non è stato osservato alcun plateau. I pazienti con SMA di tipo III hanno dimostrato un miglioramento medio rispetto al punteggio HFMSE al basale di 1,3 (DS 1,87, n = 16) al Giorno 253 e di 1,2 (DS 4,64 - n = 11) al Giorno 1050. Il punteggio totale medio è stato 49,8 (DS 12,46) al Giorno 253 e 52,6 (DS 12,78) al Giorno 1050.

Nei pazienti con SMA di tipo II è stato eseguito il test modulare degli arti superiori, con un miglioramento medio di 1,9 (DS 2,68 - n = 11) al Giorno 253 e di 3,5 (DS 3,32 - n = 9) al Giorno 1050. Il punteggio totale medio è stato 13,8 (SD 3,09) al Giorno 253 e 15,7 (SD 1,92) al Giorno 1050.

Il test del cammino dei 6 minuti (6MWT – *six-minute walk test*) è stato eseguito solo per i pazienti deambulanti. In questi pazienti, è stato osservato un miglioramento medio di 28,6 metri (DS 47,22, n = 12) al Giorno 253 e di 86,5 metri (DS 40,58, n = 8) al Giorno 1050. La distanza 6MWT media è stata 278,5 metri (DS 206,46) al Giorno 253 e 333,6 metri (DS 176,47) al Giorno 1050. Due pazienti deambulanti in precedenza non autosufficienti (tipo III) e un paziente non deambulante (tipo II) hanno conseguito una deambulazione autonoma.

È stato avviato un altro studio clinico, CS7 (EMBRACE), per pazienti non idonei a partecipare allo studio CS3B o allo studio CS4 a causa dell'età allo screening o del numero di copie del gene SMN2. CS7 è uno studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, con procedura simulata su pazienti sintomatici con diagnosi di SMA ad insorgenza in età neonatale (≤ 6 mesi) o ad insorgenza più tardiva (> 6 mesi) e 2 o 3 copie del gene SMN2 (Parte 1), seguito da una fase di estensione in aperto a lungo termine (Parte 2). Nella Parte 1 dello studio i pazienti sono stati seguiti per un periodo mediano di 302 giorni.

Tutti i pazienti che hanno ricevuto Spinraza erano vivi all'iniziale conclusione della Parte 1, tuttavia un paziente nel braccio di controllo è morto al giorno 289 dello studio. Inoltre, nessun paziente nei gruppi Spinraza o di controllo con procedura simulata ha richiesto la ventilazione permanente. Dei 13 pazienti con SMA ad insorgenza in età neonatale, 7 su 9 pazienti (78%; IC al 95%: 45, 94) nel gruppo Spinraza e 0 su 4 (0%; IC al 95%: 0, 60) nel gruppo con procedura simulata hanno soddisfatto i criteri di risposta per le *motor milestones* (secondo la sezione 2 HINE: aumento ≥ 2 punti [o punteggio massimo] nella capacità di scalciare OPPURE aumento ≥ 1 punto nelle *motor milestones* di controllo della testa, rotolamento, capacità di star seduti, gattonamento, capacità di stare in posizione eretta o deambulazione e miglioramento in un numero maggiore di categorie di *motor milestones* rispetto a peggioramento). Degli 8 pazienti con SMA a insorgenza più tardiva, 4 su 5 pazienti (80%; IC al 95%: 38, 96) nel gruppo Spinraza e 2 su 3 (67%; IC al 95%: 21, 94) nel gruppo con procedura simulata hanno soddisfatto questa definizione di risposta.

Neonati pre-sintomatici

Lo studio CS5 (NURTURE) è uno studio in aperto in neonati pre-sintomatici con diagnosi genetica di SMA, arruolati a un'età di 6 settimane o inferiore. I pazienti in questo studio avevano una maggiore probabilità di sviluppare SMA di tipo I o II. L'età mediana alla prima dose era 22 giorni.

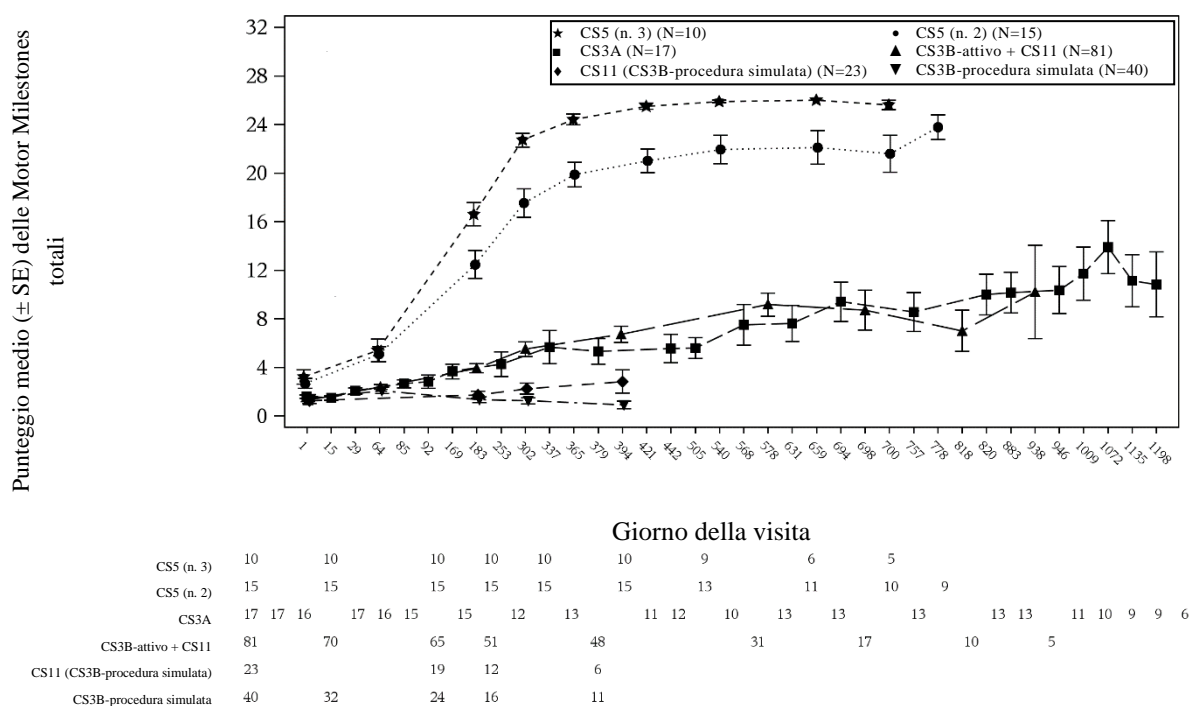
È stata eseguita un'analisi ad interim dopo che i pazienti avevano partecipato allo studio per un periodo mediano di 27,1 mesi (15,1-35,5 mesi) e avevano un'età mediana all'ultima visita di 26,0 mesi (14,0 -34,3 mesi). All'analisi ad interim, tutti i 25 pazienti (2 copie del gene SMN2, n = 15; 3 copie del gene SMN2, n = 10) erano vivi senza ventilazione permanente. L'endpoint primario, il tempo al decesso o all'intervento respiratorio (definito come ventilazione invasiva o non invasiva per ≥ 6 ore/giorno continuativamente per ≥ 7 giorni OPPURE tracheostomia), può non essere stimato per il numero insufficiente di eventi. Quattro pazienti (2 copie del gene SMN2) hanno richiesto l'intervento respiratorio > 6 ore/giorno continuativamente per ≥ 7 giorni, tutti avevano utilizzato il supporto ventilatorio durante una malattia reversibile acuta.

I pazienti hanno conseguito *milestones* inattese nella SMA di tipo I o II e più coerenti con uno sviluppo normale. All'analisi ad interim tutti i 25 pazienti (100%) hanno raggiunto le *motor milestones* WHO della capacità di stare seduti senza supporto e 22 (88%) pazienti deambulavano con assistenza. Tra i pazienti con un'età superiore rispetto alla finestra definita dal WHO per l'età attesa di raggiungimento (95° percentile), 17 pazienti su 22 (77%) erano riusciti a raggiungere il target di deambulazione autonoma. Il punteggio CHOP INTEND medio all'ultima valutazione era 61,0

(46 – 64) tra i pazienti con 2 copie del gene SMN2 e 62,6 (58 – 64) tra i pazienti con 3 copie del gene SMN2. Tutti i pazienti avevano raggiunto la capacità di succhiare e deglutire all'ultima valutazione e 22 neonati (88%) avevano raggiunto il punteggio massimo della sezione 1 HINE.

La percentuale di pazienti che ha sviluppato SMA con manifestazioni cliniche è stata valutata tra i pazienti che hanno raggiunto la visita del Giorno 700 all'analisi ad interim (n = 16). I criteri definiti dal protocollo per la SMA con manifestazioni cliniche comprendevano l'aggiustamento del peso per età al di sotto del quinto percentile WHO, una diminuzione di 2 o più percentili principali nella curva di crescita ponderale, il posizionamento di una sonda gastrica percutanea e/o l'incapacità di raggiungere le adeguate *motor milestones* WHO previste per l'età (posizione seduta senza supporto, posizione eretta con assistenza, gattonamento, deambulazione con assistenza, capacità di stare seduti autonomamente e deambulazione autonoma). Al giorno 700, 7 pazienti su 11 (64%) con 2 copie del gene SMN2 e 0 pazienti su 5 (0%) con 3 copie del gene SMN2, hanno soddisfatto i criteri definiti dal protocollo di SMA con manifestazioni cliniche, tuttavia tali pazienti hanno registrato un aumento di peso e raggiunto *motor milestones* WHO in contrasto con la SMA di tipo I. Un confronto del raggiungimento delle *motor milestones* tra i pazienti con SMA sintomatica ad insorgenza neonatale e SMA pre-sintomatica è riportato nella Figura 3.

Figura 3: Variazione delle *motor milestones* HINE rispetto ai giorni di studio per lo Studio CS3B (trattamento e procedura simulata), CS3A, CS5 e CS11



Popolazione usata nella figura: soggetti di CS5 nel gruppo ITT con numero di copie del gene SMN2 indicato tra parentesi, CS3A: soggetti con 2 copie del gene SMN2, CS3B: soggetti con 2 copie del gene SMN2 nel gruppo ITT.

I dati di CS3B sono stati suddivisi in intervalli in base al tempo dal basale.

Per ciascuno studio, visite con n<5 non sono state raffigurate in tabella.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) a dose singola e a dosi ripetute di nusinersen, somministrato per iniezione intratecale, è stata determinata in pazienti pediatriche con diagnosi di SMA.

Assorbimento

L'iniezione intratecale di nusinersen nel liquido cerebrospinale (LCS) consente la piena disponibilità di questo principio attivo per la distribuzione dall'LCS ai tessuti target del sistema nervoso centrale (SNC). I valori medi di concentrazione minima di nusinersen nell'LCS si sono raccolti approssimativamente da 1,4 a 3 volte dopo dosi di carico e di mantenimento ripetute e hanno raggiunto uno *steady state* entro 24 mesi circa. Dopo la somministrazione intratecale le concentrazioni

plasmatiche minime di nusinersen erano relativamente basse, rispetto alla concentrazione minima nell'LCS. I valori plasmatici mediani di T_{max} variavano da 1,7 a 6,0 ore. I valori plasmatici medi di C_{max} e AUC sono aumentati in modo approssimativamente proporzionale alla dose nell'ambito dell'intervallo di dose valutato. Non vi è accumulo nelle misure di esposizione plasmatica (C_{max} e AUC) dopo dosi ripetute.

Distribuzione

I dati autoptici derivati da pazienti (n = 3) dimostrano che nusinersen somministrato per via intratecale è ampiamente distribuito all'interno dell'SNC, raggiungendo livelli terapeutici nei tessuti target del midollo spinale. La presenza di nusinersen è stata dimostrata anche nei neuroni ed in altri tipi di cellule nel midollo spinale e nel cervello, e nei tessuti periferici, quali muscolo scheletrico, fegato e rene.

Biotrasformazione

Nusinersen viene metabolizzato lentamente e prevalentemente attraverso idrolisi mediata da esonucleasi (3' - e 5') e non è un substrato degli enzimi del CYP450, né un inibitore o induttore degli stessi.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione terminale nell'LCS è stimata in 135-177 giorni. La via di eliminazione principale è prevedibilmente l'escrezione urinaria di nusinersen e dei suoi metaboliti.

Interazioni

Gli studi *in vitro* hanno indicato che nusinersen non è un induttore o inibitore del metabolismo ossidativo mediato dal CYP450 e, pertanto, non dovrebbe interferire con altri medicinali per queste vie metaboliche. Nusinersen non è un substrato né un inibitore dei seguenti trasportatori presenti nell'uomo: BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 o BSEP.

Caratteristiche in popolazioni di pazienti specifiche

Compromissione renale ed epatica

La farmacocinetica di nusinersen nei pazienti con compromissione renale o epatica non è stata studiata. Non è stato possibile valutare approfonditamente l'effetto dell'insufficienza epatica o renale come covariata nel modello di PK di popolazione, data la rarità di pazienti che manifestano insufficienza epatica o renale clinicamente rilevante. Le analisi di PK di popolazione non hanno rivelato una correlazione evidente tra marcatori chimico-clinici epatici e renali e variabilità interindividuale.

Etnia

La maggior parte dei pazienti studiati era caucasica. L'analisi di PK di popolazione suggerisce l'improbabilità che la etnia influisca sulla PK di nusinersen.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di nusinersen.

Mutagenesi

Nusinersen non ha dimostrato evidenza di genotossicità.

Tossicità della riproduzione

Studi di tossicologia della riproduzione sono stati condotti con la somministrazione sottocutanea di nusinersen a topi e conigli. Non è stato osservato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile, né sullo sviluppo embrionico o sullo sviluppo pre/post-natale.

Tossicologia

Nusinersen è stato ben tollerato in studi di tossicità a dosi ripetute (14 settimane e 53 settimane) con somministrazione intratecale in scimmie cynomolgus di giovane età. L'eccezione è stata un deficit acuto transitorio nei riflessi spinali inferiori, che si è verificato ai livelli di dose massimi in ogni studio (3 o 4 mg per dose; equivalenti a 30 o 40 mg per dose intratecale nei pazienti). Questi effetti sono stati osservati entro diverse ore dalla somministrazione e si sono risolti in genere entro 48 ore.

Nello studio con somministrazione intratecale di 53 settimane condotto nelle scimmie cynomolgus, non sono stati osservati effetti di tossicità a livelli fino a 14 volte la dose di mantenimento clinica annuale raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Diidrogenofosfato di sodio diidrato
Fosfato disodico
Cloruro di sodio
Cloruro di potassio
Cloruro di calcio diidrato
Cloruro esaidrato di magnesio
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Se non è disponibile la refrigerazione, Spinraza può essere conservato nell'imballaggio originale, al riparo dalla luce o a temperatura pari o inferiore a 30°C, fino a 14 giorni.

Prima della somministrazione, i flaconcini integri di Spinraza possono essere estratti dal frigorifero e rimessi in frigorifero, se necessario. Se estratti dalla confezione originale, il tempo totale di conservazione in ambiente non refrigerato non deve superare 30 ore, a una temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e capsula di chiusura in plastica.

Confezione da un flaconcino per scatola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso.

Istruzioni per la preparazione del medicinale prima della somministrazione

1. Il flaconcino di Spinraza deve essere ispezionato prima della somministrazione per rilevare l'eventuale presenza di particelle. Se si osservano particelle e/o se il liquido non è limpido e incolore, il flaconcino non deve essere utilizzato.
2. Deve essere utilizzata una tecnica asettica durante la preparazione della soluzione di Spinraza per la somministrazione intratecale.
3. Prima della somministrazione, il flaconcino deve essere estratto dal frigorifero e lasciato a riscaldare a temperatura ambiente (25°C) senza l'uso di fonti di calore esterne.
4. Se il flaconcino resta integro e la soluzione non viene utilizzata, deve essere riportato in frigorifero (vedere paragrafo 6.4).
5. Subito prima della somministrazione, rimuovere la capsula di chiusura in plastica e inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso la parte centrale del sigillo, per estrarre il volume appropriato. Spinraza non deve essere diluito. Non è richiesto l'uso di filtri esterni.
6. Una volta aspirata nella siringa, la soluzione deve essere eliminata se non utilizzata entro 6 ore.
7. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1188/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di nusinersen in pazienti sintomatici con atrofia muscolare spinale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dello studio di estensione di fase 3 in aperto (SHINE, CS11)	Presentazione dei risultati dello studio: 2° trimestre 2024
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di nusinersen in pazienti pre-sintomatici con atrofia muscolare spinale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dello studio di fase 2 in aperto (NURTURE (SM201))	Presentazione dei risultati dello studio: aprile 2026.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spinraza 12 mg soluzione iniettabile
nusinersen

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 5 ml contiene nusinersen sodico equivalente a 12 mg di nusinersen (2,4 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Diidrogenofosfato di sodio diidrato, fosfato disodico, cloruro di sodio, cloruro di potassio, cloruro di calcio diidrato, cloruro esaidrato di magnesio, idrossido di sodio, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intratecale.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1188/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spinraza 12 mg soluzione iniettabile
nusinersen
Usò intratecale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Spinraza 12 mg soluzione iniettabile

nusinersen

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che lei o suo figlio riceva questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se lei o suo figlio manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Spinraza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o suo figlio riceva Spinraza
3. Come viene somministrato Spinraza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spinraza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Spinraza e a cosa serve

Spinraza contiene il principio attivo *nusinersen*, che fa parte di un gruppo di medicinali noti come *oligonucleotidi antisense*. Spinraza è utilizzato per il trattamento di una malattia genetica chiamata *atrofia muscolare spinale (SMA)*.

L'**atrofia muscolare spinale** è causata dalla carenza di una proteina chiamata *fattore di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN)* nell'organismo, che comporta la perdita di cellule nervose nel midollo spinale, con conseguente debolezza dei muscoli delle spalle, delle anche, delle cosce e della parte superiore della schiena. Può inoltre indebolire i muscoli utilizzati per la respirazione e la deglutizione.

Spinraza agisce aiutando l'organismo a produrre una maggiore quantità di proteina SMN, di cui sono carenti le persone affette da SMA. Ciò riduce la perdita di cellule nervose e può migliorare così la forza muscolare.

2. Cosa deve sapere prima che lei o suo figlio riceva Spinraza

Spinraza non deve essere somministrato

- se lei o suo figlio è **allergico a nusinersen** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, consulti il medico o l'infermiere prima che lei o suo figlio riceva Spinraza.

Avvertenze e precauzioni

Esiste il rischio di comparsa di effetti indesiderati dopo la somministrazione di Spinraza con procedura di puntura lombare (vedere paragrafo 3). Queste possono comprendere mal di testa, vomito e mal di schiena. Possono esserci anche difficoltà nella somministrazione di un medicinale con questo metodo in pazienti molto giovani e in quelli affetti da scoliosi (rotazione e curvatura della colonna vertebrale).

Altri medicinali appartenenti allo stesso gruppo di Spinraza hanno dimostrato un effetto sulle cellule del sangue che favoriscono la coagulazione. Prima che lei o suo figlio ricevi Spinraza, il medico può decidere di eseguire un'analisi del sangue per verificare la corretta coagulazione. Questo esame potrebbe non essere necessario ogni volta che lei o suo figlio assumete Spinraza.

Altri medicinali appartenenti allo stesso gruppo di Spinraza hanno dimostrato un effetto sui reni. Prima che lei o suo figlio ricevi Spinraza, il medico può decidere di eseguire un'analisi delle urine per verificare il corretto funzionamento dei reni. Questo esame potrebbe non essere necessario ogni volta che lei o suo figlio assumete Spinraza.

Vi è stato un piccolo numero di segnalazioni di pazienti che hanno sviluppato idrocefalo (accumulo di una quantità eccessiva di liquido intorno al cervello) dopo la somministrazione di Spinraza. Per alcuni di questi pazienti, il trattamento dell'idrocefalo ha richiesto l'impianto di un dispositivo chiamato derivazione ventricolo-peritoneale. Se nota sintomi di aumento delle dimensioni della testa, riduzione del livello di coscienza, nausea, vomito o mal di testa persistenti, o altri sintomi che destano preoccupazione, informi il medico o il medico del suo bambino per ricevere il trattamento necessario. I benefici e i rischi della continuazione del trattamento con Spinraza dopo l'impianto di una "derivazione ventricolo-peritoneale" non sono noti al momento.

Si rivolga al medico prima che lei o suo figlio riceva Spinraza.

Altri medicinali e Spinraza

Informi il medico se lei o suo figlio sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale. È preferibile evitare di utilizzare Spinraza durante la gravidanza e l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Spinraza non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Spinraza contiene una piccola quantità di sodio

Ogni dose di Spinraza contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè è praticamente "senza sodio" e può essere utilizzato da persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come viene somministrato Spinraza

La dose abituale di Spinraza è 12 mg.

Spinraza viene somministrato:

- Il primo giorno di trattamento, giorno 0
- Poi intorno al giorno 14, giorno 28 e giorno 63
- Poi una volta ogni 4 mesi.

Spinraza è somministrato mediante iniezione nella parte inferiore della schiena. Questa iniezione, chiamata puntura lombare, viene praticata inserendo un ago nello spazio circostante il midollo spinale.

Questo viene fatto da un medico esperto nell'esecuzione di punture lombari. A lei o a suo figlio può essere somministrato anche un medicinale per farvi rilassare o dormire durante la procedura.

Durata del trattamento con Spinraza

Il medico le dirà per quanto tempo è necessario che lei o suo figlio riceva Spinraza. Non interrompa il trattamento con Spinraza se non su indicazione del medico.

Se lei o suo figlio saltate un'iniezione

Se lei o suo figlio saltate una dose di Spinraza, consulti il medico in modo che Spinraza possa essere somministrato non appena possibile.

Se ha qualsiasi domanda sul modo di somministrazione di Spinraza, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati legati alla puntura lombare possono verificarsi durante la somministrazione di Spinraza o successivamente. La maggior parte di questi effetti indesiderati viene segnalata entro 72 ore dalla procedura.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Mal di schiena
- Mal di testa
- Vomito

Altri effetti indesiderati non osservati negli studi clinici:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Infezione grave legata a puntura lombare (es. meningite)
- Idrocefalo (accumulo di una quantità eccessiva di liquido intorno al cervello)
- Meningite non causata da un'infezione (infiammazione della membrana che circonda il midollo spinale e il cervello, che si può manifestare come rigidità del collo, cefalea, febbre, nausea e vomito)
- Ipersensibilità (una reazione allergica o simil-allergica che può includere gonfiore del viso, delle labbra o della lingua, eruzione cutanea o prurito)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei o suo figlio manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico o all'infermiere**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Spinraza

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Se non è disponibile la refrigerazione, Spinraza può essere conservato nell'imballaggio originale, al riparo dalla luce o a temperatura pari o inferiore a 30°C fino a 14 giorni.

Se necessario, i flaconcini integri di Spinraza possono essere estratti dal frigorifero e rimessi. Se estratti dalla confezione originale, il tempo totale di conservazione in ambiente non refrigerato non deve superare 30 ore, a una temperatura non superiore a 25°C.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spinraza

- Il principio attivo è nusinersen.
- Ogni flaconcino da 5 ml contiene nusinersen sodico equivalente a 12 mg di nusinersen.
- Ogni ml contiene 2,4 mg di nusinersen.
- Gli altri componenti sono diidrogenofosfato di sodio diidrato, fosfato disodico, cloruro di sodio, cloruro di potassio, cloruro di calcio diidrato, cloruro esaidrato di magnesio, idrossido di sodio, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Spinraza e contenuto della confezione

Spinraza è una soluzione iniettabile limpida e incolore.

Ogni confezione di Spinraza contiene un flaconcino.

Ogni flaconcino è monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Paesi Bassi

Produttore

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Danimarca

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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 22 765740

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

1. Il flaconcino di Spinraza deve essere ispezionato prima della somministrazione per rilevare l'eventuale presenza di particelle. Se si osservano particelle e/o se il liquido non è limpido e incolore, il flaconcino non deve essere utilizzato.

2. Deve essere utilizzata una tecnica asettica durante la preparazione della soluzione di Spinraza per la somministrazione intratecale.
3. Prima della somministrazione, il flaconcino deve essere estratto dal frigorifero e lasciato a riscaldare a temperatura ambiente (25°C) senza l'uso di fonti di calore esterne.
4. Se il flaconcino resta integro e la soluzione non viene utilizzata, deve essere riportato in frigorifero.
5. Subito prima della somministrazione, rimuovere la capsula di chiusura in plastica e inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso la parte centrale del sigillo, per estrarre il volume appropriato. Spinraza non deve essere diluito. Non è richiesto l'uso di filtri esterni.
6. Spinraza viene somministrato mediante iniezione intratecale in bolo nell'arco di 1-3 minuti, utilizzando un ago da anestesia spinale.
7. L'iniezione non deve essere praticata in aree della cute in cui vi siano segni di infezione o infiammazione.
8. Si raccomanda di rimuovere il volume di LCS equivalente al volume di Spinraza da iniettare, prima della somministrazione di Spinraza.
9. Una volta aspirata nella siringa, la soluzione deve essere eliminata se non utilizzata entro 6 ore.
10. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.