

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Spinraza 12 mg solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon de 5 mL contient du nusinersen sodique équivalant à 12 mg de nusinersen.  
Chaque mL contient 2,4 mg de nusinersen.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Solution incolore limpide de pH 7,2 environ.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Spinraza est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Spinraza ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amyotrophie spinale (SMA).

La décision de traiter doit être fondée sur l'évaluation au cas par cas par un spécialiste du rapport bénéfice-risque du traitement par le nusinersen pour le patient. Les patients présentant une hypotonie et une insuffisance respiratoire sévères à la naissance, chez lesquels Spinraza n'a pas été étudié, peuvent ne pas présenter de bénéfice cliniquement significatif en raison du déficit grave en protéine SMN.

#### Posologie

La dose recommandée est de 12 mg (5 mL) par administration.

Le traitement par Spinraza doit débuter le plus tôt possible après le diagnostic, avec 4 doses de charge aux jours 0, 14, 28 et 63. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les 4 mois.

#### *Durée de traitement*

Il n'existe pas de données sur l'efficacité à long terme de ce médicament. La nécessité de la poursuite du traitement doit être évaluée régulièrement et envisagée au cas par cas en fonction du tableau clinique et de la réponse du patient au traitement.

### *Doses omises ou reportées*

En cas d'omission ou de report d'une dose de charge, Spinraza doit être administré dès que possible, avec un intervalle d'au moins 14 jours entre les doses, et le traitement doit être poursuivi à la fréquence prescrite. En cas d'omission ou de report d'une dose d'entretien, Spinraza doit être administré dès que possible et le traitement poursuivi avec une injection tous les 4 mois.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Spinraza n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. La sécurité et l'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été établies et ces patients doivent être étroitement surveillés.

#### *Insuffisance hépatique*

Spinraza n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Spinraza n'est pas métabolisé dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450 ; il est donc peu probable qu'une adaptation de la dose soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.5 et 5.2).

### Mode d'administration

Spinraza est administré par voie intrathécale par ponction lombaire.

Le traitement doit être administré par des professionnels de santé expérimentés dans la réalisation des ponctions lombaires.

Spinraza est administré par injection intrathécale en bolus en 1 à 3 minutes à l'aide d'une aiguille pour rachianesthésie. L'injection ne doit pas être effectuée au niveau de zones cutanées présentant des signes d'infection ou d'inflammation. Avant l'administration de Spinraza, il est recommandé de prélever le volume de liquide céphalo-rachidien (LCR) équivalent au volume de Spinraza à injecter.

Une sédation peut être nécessaire pour administrer Spinraza en fonction de l'état clinique du patient. L'échographie (ou une autre technique d'imagerie) peut être envisagée pour guider l'injection intrathécale de Spinraza, en particulier chez les jeunes patients et chez les patients présentant une scoliose. Une technique aseptique doit être utilisée pour la préparation et l'administration de Spinraza ; se reporter aux instructions d'utilisation à la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Ponction lombaire

Il existe un risque de survenue d'effets indésirables dans le cadre de la ponction lombaire (par exemple céphalées, dorsalgies, vomissements ; voir rubrique 4.8). Les difficultés éventuelles de cette voie d'administration peuvent être observées chez les patients très jeunes et chez les patients présentant une scoliose. L'échographie (ou une autre technique d'imagerie) peut être envisagée à l'appréciation du médecin pour guider l'injection intrathécale de Spinraza.

#### Thrombopénie et anomalies de la coagulation

Des anomalies de la coagulation et une thrombopénie, y compris une thrombopénie aiguë sévère, ont été observées après l'administration d'autres oligonucléotides antisens par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Une numération plaquettaire et des tests de la coagulation doivent être envisagés avant l'administration de Spinraza si le tableau clinique le justifie.

## Toxicité rénale

Une toxicité rénale a été observée après l'administration d'autres oligonucléotides antisens par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Un dosage des protéines urinaires (de préférence sur un échantillon des premières urines du matin) est recommandé si le tableau clinique le justifie. En cas de protéinurie élevée persistante, un autre dosage doit être envisagé.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Des études *in vitro* ont indiqué que le nusinersen n'est ni un inducteur ni un inhibiteur du métabolisme faisant intervenir le CYP450. Les études *in vitro* indiquent une faible probabilité d'interactions avec le nusinersen en relation avec un mécanisme de compétition pour la liaison aux protéines plasmatiques ou avec un mécanisme de compétition ou d'inhibition avec les transporteurs.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les données sur l'utilisation du nusinersen chez la femme enceinte sont inexistantes ou limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Spinraza pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si le nusinersen ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de ne pas utiliser le traitement avec Spinraza.

#### Fertilité

Dans les études de toxicologie chez l'animal, il n'a pas été observé d'effets sur la fertilité chez le mâle ou la femelle (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données concernant les effets potentiels sur la fertilité humaine.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Spinraza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité de Spinraza est basée sur deux études cliniques de phase III menées chez des nourrissons (étude CS3B) et des enfants (étude CS4) atteints de SMA, ainsi que sur des études en ouvert incluant des nourrissons présymptomatiques ayant un diagnostic génétique de SMA et des nourrissons et enfants atteints de SMA. Sur les 260 patients ayant reçu Spinraza pendant une durée allant jusqu'à 4 ans, 154 patients ont été traités pendant au moins un an.

## Liste tabulée des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

**Tableau 1 : Effets indésirables liés à la ponction lombaire rapportés dans l'étude CS4 (SMA d'apparition plus tardive) avec une incidence supérieure d'au moins 5 % chez les patients traités par Spinraza que chez les patients du groupe de traitement simulé**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Catégorie de fréquence dans le groupe Spinraza, n = 84
Affections du système nerveux	Céphalées*	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements*	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies*	Très fréquent

\* Effets indésirables jugés comme étant liés à la ponction lombaire. Ces événements peuvent être considérés comme des manifestations du syndrome post-ponction lombaire.

## Description de certains effets indésirables

Des effets indésirables associés à l'administration de Spinraza par ponction lombaire ont été observés. Dans la majorité des cas, ils ont été rapportés dans les 72 heures suivant l'acte. L'incidence et la sévérité de ces événements sont conformes avec celles attendues lors d'une ponction lombaire. Il n'a pas été observé de complications graves des ponctions lombaires, telles que des infections graves, dans les études cliniques de Spinraza.

Certains événements indésirables fréquemment associés à une ponction lombaire (par exemple céphalées et dorsalgies) ne pouvaient pas être évalués dans la population de nourrissons exposés à Spinraza en raison de la communication limitée dans cette tranche d'âge.

## Immunogénicité

La réponse immunitaire au nusinersen a été déterminée chez 148 patients dont les échantillons plasmatiques prélevés à l'inclusion et après le début de l'étude ont été analysés pour la recherche d'anticorps anti-médicament (AAM). L'incidence d'AAM a été globalement faible, avec 7 patients (5 %) ayant développé des AAM sous traitement ; les AAM ont été transitoires chez 2 patients, considérés comme persistants chez 2 patients et non confirmés chez 3 patients. Il n'a pas été observé d'effet apparent du développement d'AAM sur la réponse clinique, les effets indésirables ou le profil pharmacocinétique du nusinersen.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté [via le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Il n'a pas été rapporté de cas de surdosage associé à des effets indésirables dans les études cliniques.

En cas de surdosage, des traitements symptomatiques doivent être dispensés, avec la consultation d'un médecin et une surveillance étroite de l'état clinique du patient.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {classe}, Code ATC : **non encore attribué**.

#### Mécanisme d'action

Le nusinersen est un oligonucléotide antisens (AON) qui augmente le pourcentage d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène codant pour la protéine SMN2 (*survival motor neurone 2* – protéine de survie des motoneurones) en se liant à un site d'inactivation de l'épissage intronique (ISS-N1) présent dans l'intron 7 de l'ARN pré-messager (pré-ARNm) de SMN2. Par sa liaison, l'AON déplace les facteurs d'épissage, ce qui inhibe normalement l'épissage. Le déplacement de ces facteurs entraîne la rétention de l'exon 7 dans l'ARNm de SMN2 et lorsque l'ARNm de SMN2 est synthétisé, il peut donc être traduit en protéine SMN fonctionnelle de pleine longueur.

L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire progressive due à des mutations du gène SMN1 dans le chromosome 5q. Un second gène, SMN2, situé près de SMN1, est responsable de la synthèse d'une faible quantité de protéine SMN. La SMA est un tableau clinique dont la gravité de la maladie est liée au faible nombre de copies du gène SMN2 présentes et à la précocité d'apparition des symptômes.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### Patients symptomatiques

###### *Forme infantile*

L'étude CS3B (ENDEAR) était une étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre traitement simulé, menée chez 121 nourrissons symptomatiques âgés de 7 mois ou moins ayant un diagnostic de SMA (apparition des symptômes avant l'âge de 6 mois). L'étude CS3B visait à évaluer l'effet de Spinraza sur la fonction motrice et la survie. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Spinraza (selon le schéma posologique autorisé) ou des injections simulées, avec une durée de traitement allant de 6 à 442 jours.

L'âge médian d'apparition des signes et symptômes cliniques de SMA était de respectivement 6,5 semaines et 8 semaines chez les patients traités par Spinraza et les patients du groupe recevant le traitement simulé, 99 % des patients étant porteurs de deux copies du gène SMN2 et donc considérés comme très susceptibles de développer une SMA de type I. L'âge médian auquel les patients ont reçu la première dose était de 164,5 jours chez les patients traités et de 205 jours chez les patients du groupe de traitement simulé. Les caractéristiques cliniques initiales étaient très similaires chez les patients traités par Spinraza et les patients du groupe de traitement simulé, à l'exception du fait que par rapport aux patients du groupe de traitement simulé, il était observé à l'inclusion chez les patients traités par Spinraza des taux plus élevés de respiration paradoxale (89 % *versus* 66 %), de pneumonie ou de symptômes respiratoires (35 % *versus* 22 %), de difficultés de déglutition ou d'alimentation (51 % *versus* 29 %) et de nécessité d'une assistance respiratoire (26 % *versus* 15 %).

Lors de l'analyse finale, le pourcentage de patients ayant atteint la définition de répondeur en termes d'étapes du développement moteur était significativement plus élevé dans le groupe Spinraza (51 %) que dans le groupe de traitement simulé (0 %) ( $p < 0,0001$ ). Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au décès ou à la mise sous ventilation permanente (ventilation pendant  $\geq 16$  heures par jour en continu pendant plus de 21 jours en l'absence d'événement aigu réversible ou trachéotomie). Des résultats statistiquement significatifs par rapport au score initial ont été observés chez les patients du groupe Spinraza par rapport aux patients du groupe de traitement simulé sur la survie sans événement, la survie globale, le pourcentage de patients répondant à la définition de répondeur pour les étapes du développement moteur et le pourcentage de patients obtenant une amélioration d'au moins 4 points du

score d'évaluation de la fonction motrice CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*) (tableau 2).

Dans la population d'analyse de l'efficacité, 18 patients (25 %) du groupe Spinraza et 12 patients (32 %) du groupe de traitement simulé ont eu besoin d'une ventilation permanente. Sur ces patients, 6 (33 %) du groupe Spinraza et 0 (0 %) du groupe de traitement simulé répondaient aux critères définis par le protocole de répondeur pour les étapes du développement moteur.

**Tableau 2 : Résultats des critères d'évaluation principal et secondaires lors de l'analyse finale – Étude CS3B**

Paramètre d'efficacité	Patients traités par Spinraza	Patients recevant le traitement simulé
<b>Survie</b>		
<b>Survie sans événement<sup>2</sup></b>		
Nombre de patients décédés ou placés sous ventilation permanente	31 (39 %)	28 (68 %)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,53 (0,32 ; 0,89)	
Valeur p	p = 0,0046	
<b>Survie globale<sup>2</sup></b>		
Nombre de patients décédés	13 (16 %)	16 (39 %)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,37 (0,18 ; 0,77)	
Valeur p	p = 0,0041	
<b>Fonction motrice</b>		
<b>Étapes du développement moteur<sup>3</sup></b>		
Pourcentage répondant aux critères prédéfinis de répondeur en termes d'atteinte des étapes du développement moteur (HINE section 2) <sup>4,5</sup>	37 (51 %) <sup>1</sup> p < 0,0001	0 (0 %)
Pourcentage au jour 183	41 %	5 %
Pourcentage au jour 302	45 %	0 %
Pourcentage au jour 394	54 %	0 %
Pourcentage présentant une amélioration du score total des étapes du développement moteur	49 (67 %)	5 (14 %)
Pourcentage présentant une détérioration du score total des étapes du développement moteur	1 (1 %)	8 (22 %)
<b>CHOP INTEND<sup>3</sup></b>		
Pourcentage obtenant une amélioration de 4 points	52 (71 %) p < 0,0001	1 (3 %)
Pourcentage présentant une détérioration de 4 points	2 (3 %)	17 (46 %)
Pourcentage obtenant tout niveau d'amélioration	53 (73 %)	1 (3 %)
Pourcentage présentant tout niveau de détérioration	5 (7 %)	18 (49 %)

<sup>1</sup> L'étude CS3B a été arrêtée après une analyse statistique positive du critère d'évaluation principal lors de l'analyse intermédiaire (un pourcentage significativement plus élevé de patients a atteint la définition de répondeur en termes d'étapes du développement moteur dans le groupe Spinraza (41 %) que dans le groupe de traitement simulé (0 %) [p < 0,0001]).

<sup>2</sup> Lors de l'analyse finale, la survie sans événement et la survie globale ont été évaluées sur la population en intention de traiter (ITT, Spinraza n = 80 ; traitement simulé n = 41).

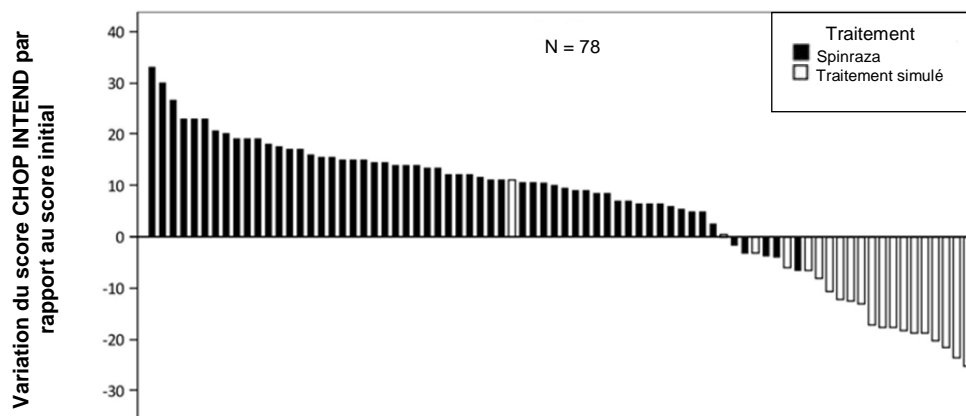
<sup>3</sup> Lors de l'analyse finale, les analyses des scores CHOP INTEND et des étapes du développement moteur ont été effectuées sur la population d'analyse de l'efficacité (Spinraza n=73 ; traitement simulé n=37).

<sup>4</sup> Évalué lors de la visite du jour 183, du jour 302 et du jour 394 en fonction de la date la plus éloignée de la visite initiale.

<sup>5</sup> Selon l'échelle *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) section 2 : patient présentant une augmentation  $\geq 2$  points [ou score maximal] de la capacité à donner des coups de pied OU une augmentation  $\geq 1$  point pour les étapes du développement moteur contrôle de la tête, se retourner, s'asseoir, marcher à quatre pattes, se tenir debout ou marcher ET une amélioration au lieu de détérioration dans plus de catégories d'étapes du développement moteur) défini comme répondeur pour cette analyse principale.

La figure 1 présente l'ampleur de l'amélioration du score CHOP INTEND (variation par rapport au score initial chez chaque patient).

Figure 1 : Variation du score CHOP INTEND entre l'état lors de la visite initiale et lors de la visite du jour 183, du jour 302 et du jour 394 en fonction de la date la plus éloignée de la visite initiale – Étude Enderar /CS3B (population d'analyse de l'efficacité [ES, efficacy set])



Note 1 : Les barres les plus courtes sur la ligne 0 indiquent la valeur 0.

Note 2 : Sur les 110 patients de la population d'analyse de l'efficacité (ES), 29 sont décédés (13 [18 %] dans le groupe Spinraza et 16 [43 %] dans le groupe de traitement simulé) et 3 sont sortis de l'étude pour une raison autre que le décès (2 [3 %] dans le groupe Spinraza et 1 [3 %] dans le groupe de traitement simulé) et n'ont donc pas été inclus dans cette analyse de la population ES.

Ces résultats sont corroborés par une étude de phase II en ouvert menée chez des patients ayant un diagnostic de SMA symptomatiques (CS3A). L'âge médian d'apparition des signes et symptômes cliniques était de 56 jours et les patients étaient porteurs de deux copies (n = 17) ou de trois copies (n = 2) du gène *SMN2* (nombre de copies inconnu pour un patient). Les patients de cette étude étaient considérés comme très susceptibles de développer une SMA de type I. L'âge médian lors de la première dose était de 162 jours.

Au moment de l'analyse intermédiaire planifiée, la durée de participation médiane des patients à l'étude était de 670 jours. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant une amélioration dans une ou plusieurs catégories d'étapes du développement moteur (selon l'échelle HINE section 2 : augmentation  $\geq 2$  points [ou score maximal] de la capacité à donner des coups de pied ou de la préhension volontaire OU augmentation  $\geq 1$  point pour les étapes du développement moteur contrôle de la tête, se retourner, s'asseoir, marcher à quatre pattes, se tenir debout ou marcher). À cette date, 13 des 20 patients (65 %) avaient atteint le critère principal, avec une amélioration maintenue de l'atteinte moyenne des étapes du développement moteur au cours du temps. Il a été observé une amélioration maintenue du score CHOP INTEND moyen entre l'inclusion et le jour 694 (variation moyenne de 16,90). Au total, 11 patients sur 20 (55 %) avaient atteint le critère d'augmentation  $\geq 4$  points du score CHOP INTEND total lors de leur dernière visite de l'étude avant le gel des données.



### Forme d'apparition plus tardive

L'étude CS4 (CHERISH) est une étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre traitement simulé, menée chez 126 patients symptomatiques présentant une SMA d'apparition plus tardive (apparition des symptômes après l'âge de 6 mois). Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Spinraza (administration de trois doses de charge puis de doses d'entretien tous les 6 mois) ou des injections simulées, avec une durée de traitement allant de 170 à 470 jours. L'âge médian lors de la sélection était de 3 ans et l'âge médian lors de l'apparition des signes et symptômes cliniques de SMA était de 11 mois. La majorité des patients (88 %) sont porteurs de trois copies du gène *SMN2* (deux copies chez 8 % des patients, quatre copies chez 2 % et nombre de copies inconnu chez 2 %). Les patients de cette étude étaient considérés comme très susceptibles de développer une SMA de type II ou III. Les caractéristiques cliniques initiales étaient généralement comparables, à l'exception d'un déséquilibre dans le pourcentage de patients ayant déjà atteint l'étape de se tenir debout sans soutien (13 % des patients du groupe Spinraza et 29 % des patients du groupe de traitement simulé) ou de marcher avec une assistance (24 % des patients du groupe Spinraza et 33 % des patients du groupe de traitement simulé).

Une analyse intermédiaire a été effectuée lorsque l'évaluation du mois 6 a été réalisée chez tous les patients et que l'évaluation du mois 15 a été réalisée chez au moins 39 patients ; voir le tableau 3. Le critère principal évalué au moment de l'analyse intermédiaire était la variation du score de l'échelle HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) au mois 15 par rapport au score initial. L'analyse principale a été effectuée sur la population ITT (Spinraza : n = 84 ; traitement simulé : n = 42) et les données HFMSE après l'inclusion chez les patients sans visite du mois 15 ont été imputées selon la méthode d'imputation multiple. Par rapport aux patients recevant les injections simulées, il a été observé chez les patients traités par Spinraza une amélioration statistiquement significative du score HFMSE par rapport au score initial. Une analyse du sous-groupe de patients de la population ITT qui avaient des valeurs observées au mois 15 a montré des résultats uniformes, statistiquement significatifs. Les résultats descriptifs des autres mesures fonctionnelles incluant le test de fonction des membres supérieurs *Revised Upper Limb Module* (RULM) et l'atteinte des étapes du développement moteur de l'OMS sont présentés dans le tableau 3.

L'amélioration de la fonction motrice a été plus précoce et plus importante lorsque le traitement était instauré rapidement après l'apparition des symptômes que lorsque sa mise en route était différée ; cependant, les deux groupes ont obtenu un bénéfice par rapport aux patients recevant le traitement simulé.

**Tableau 3 : Résultats des critères d'évaluation principal et secondaires lors de l'analyse intermédiaire – Étude CS4<sup>1</sup>**

	<b>Patients traités par Spinraza</b>	<b>Patients recevant le traitement simulé</b>
<b>Score HFMSE</b> Variation du score HFMSE total au mois 15 par rapport au score initial <sup>1,2</sup>	4,0 (IC à 95 % : 2,9 ; 5,1) p = 0,0000002	-1,9 (IC à 95 % : -3,8 ; 0,0)
Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration $\geq 3$ points par rapport au score initial <sup>1,3</sup>	57,3 %	20,5 %
<b>RULM<sup>5</sup></b> Variation moyenne du score RULM total au mois 15 par rapport au score initial <sup>1,2,3</sup>	3,7	0,3

	<b>Patients traités par Spinraza</b>	<b>Patients recevant le traitement simulé</b>
<b>Étapes de développement moteur de l'OMS</b> Pourcentage de patients ayant atteint une des étapes du développement moteur au mois 15 <sup>3,4</sup>	17,1	10,5

<sup>1</sup> L'étude CS4 a été arrêtée après une analyse statistique positive du critère d'évaluation principal.

<sup>2</sup> Moyenne des moindres carrés.

<sup>3</sup> N'ont pas fait l'objet de tests statistiques lors de l'analyse intermédiaire.

<sup>4</sup> L'atteinte des étapes de l'OMS a été évaluée sur la population d'analyse intermédiaire de l'efficacité (IES - *Interim Efficacy Set*, Spinraza n = 35 ; traitement simulé n = 19) ; les analyses sont basées sur les données imputées lorsque des données sont manquantes).

<sup>5</sup> RULM (*Revised upper limb module*).

Ces résultats sont corroborés par deux études en ouvert (études CS2 et CS12). L'analyse a inclus 28 patients qui avaient reçu leur première dose dans l'étude CS2 et sont ensuite entrés dans la phase d'extension, l'étude CS12. Les patients inclus dans les études étaient âgés de 2 à 15 ans au moment de la première dose. Sur les 28 patients, trois étaient âgés d'au moins 18 ans lors de leur dernière visite. Un des 28 patients était porteur de deux copies du gène *SMN2*, 21 patients étaient porteurs de trois copies et 6 de quatre copies.

Les patients ont été évalués pendant une période de traitement de 3 ans. Il a été observé une amélioration maintenue chez les patients atteints de SMA de type II, avec une amélioration moyenne de 12,3 (écart-type [ET] 5,46, n = 6) du score HFSME par rapport au score initial, un score total moyen de 35,3 (ET 12,58) après 1 050 jours de traitement et sans plateau constaté. Les patients atteints de SMA de type III ont présenté une amélioration moyenne de 1,6 (ET 3,91, n = 7) du score HFSME par rapport au score initial, avec un score total moyen de 53,0 (ET 9,22) après 1 050 jours.

Le TM6 (test de marche de 6 minutes) n'était réalisé que chez les patients ambulatoires. Chez ces patients, il a été observé une amélioration moyenne de 96,7 mètres (ET 42,36, n = 6), avec une distance moyenne au TM6 de 278,2 mètres (ET 157,58) après 1 050 jours. Deux patients ambulatoires non autonomes antérieurement (type III) sont devenus capables de marcher sans assistance, ainsi qu'un patient qui n'était pas ambulateur auparavant (type II).

### Nourrissons présymptomatiques

L'étude CS5 (NURTURE) est une étude en ouvert menée chez des nourrissons présymptomatiques ayant un diagnostic génétique de SMA, qui ont été inclus à l'âge de 6 semaines ou moins. Les patients de cette étude étaient considérés comme très susceptibles de développer une SMA de type I ou II. L'âge médian au moment de la première dose était de 19 jours.

Lors de l'analyse intermédiaire, la visite du jour 64 avait été effectuée chez 18 des 20 patients, qui composaient ainsi la population d'analyse de l'efficacité (deux copies du gène *SMN2*, n = 13, trois copies, n = 5). La durée médiane de participation à l'étude était de 317,5 jours. Le critère principal évalué au moment de l'analyse intermédiaire était le délai jusqu'au décès ou jusqu'à une intervention d'assistance respiratoire (définie comme une ventilation invasive ou non invasive pendant ≥ 6 heures par jour en continu pendant ≥ 7 jours consécutifs OU une trachéotomie). Au moment de l'analyse intermédiaire planifiée, le critère principal de décès ou d'intervention d'assistance respiratoire n'était atteint chez aucun patient.

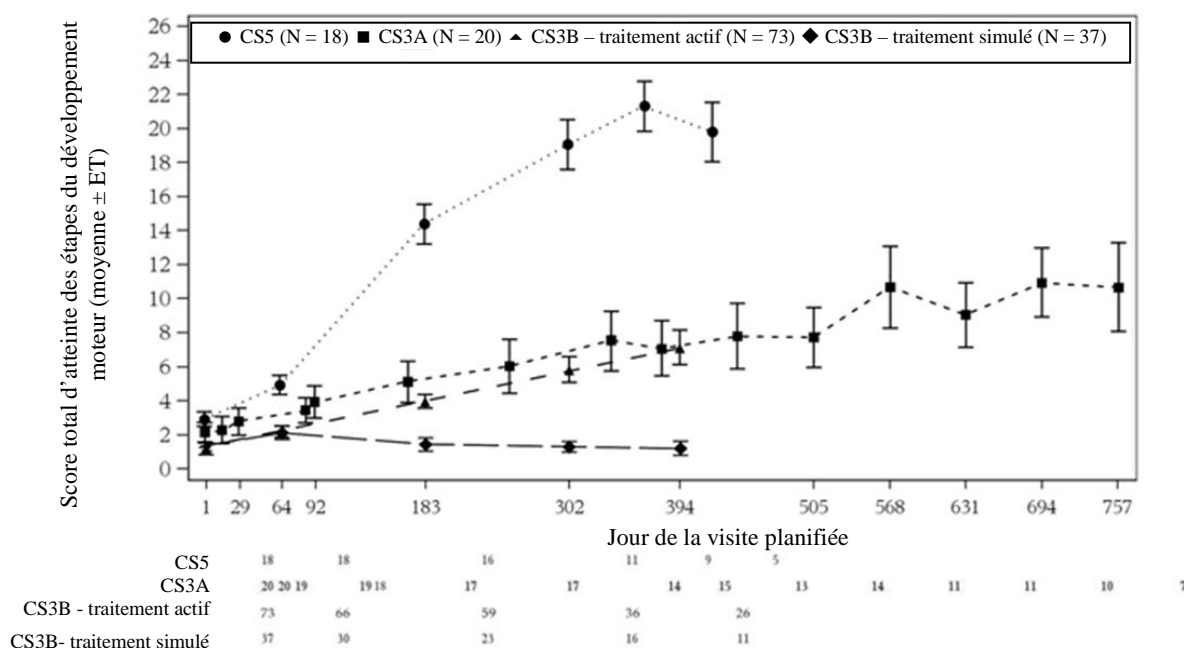
Les patients ont atteint des étapes non attendues lors d'une SMA de type I ou II et qui concordent plutôt avec un développement normal. Par rapport à l'inclusion, des améliorations des étapes du développement moteur sur l'échelle HINE avaient été obtenues chez 16 patients (89 %) de la population d'analyse de l'efficacité lors de l'analyse intermédiaire. Douze patients pouvaient s'asseoir sans aide, neuf pouvaient se tenir debout avec ou sans soutien et six pouvaient marcher avec ou sans assistance.

Seize patients (89 %) ont présenté une amélioration  $\geq 4$  points du score CHOP INTEND total, dont sept ont obtenu le score total maximal de 64. Un patient (6 %) a présenté une diminution  $\geq 4$  points du score CHOP INTEND total.

Le pourcentage de patients développant une SMA cliniquement avérée a été évalué chez les patients qui avaient atteint la visite du jour 365 lors de l'analyse intermédiaire (n = 9). Les critères de SMA cliniquement avérée définis par le protocole étaient : poids pour l'âge en dessous du 5<sup>e</sup> percentile de l'OMS, diminution d'au moins 2 percentiles principaux sur la courbe de poids pour l'âge, pose d'une gastrostomie percutanée et/ou incapacité à atteindre les étapes de développement attendues en fonction de l'âge selon l'échelle l'OMS (s'asseoir sans aide, se tenir debout avec une assistance et marcher à quatre pattes). Cinq patients (56 %) ont obtenu une prise de poids et atteint les étapes de l'OMS concordant avec un développement normal. Alors que 4 patients (44 %) (tous porteurs de deux copies du gène *SMN2*) répondaient aux critères définis par le protocole, ils ont présenté une prise de poids et atteint les étapes de l'OMS, y compris la capacité à s'asseoir sans aide, de façon non attendue avec la SMA de type I.

La figure 2 présente une comparaison de l'atteinte des étapes du développement moteur chez les patients présentant une SMA infantile symptomatique ou une SMA présymptomatique.

**Figure 2 : Variation des scores d'atteinte des étapes du développement moteur HINE par rapport aux jours d'étude dans les études CS3B (groupes de traitement actif et de traitement simulé), CS3A et CS5**



Populations utilisées dans la figure : Nurture (CS5) – population d'analyse intermédiaire de l'efficacité, CS3A – tous patients traités, CS3B – population d'analyse de l'efficacité.  
 Pour chaque étude, les visites avec n < 5 ne figurent pas sur le graphique.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) à doses uniques et répétées du nusinersen administré par injection intrathécale a été déterminée chez des enfants et adolescents ayant un diagnostic d'amyotrophie spinale.

### Absorption

L'injection intrathécale de nusinersen dans le LCR permet une disponibilité complète du nusinersen pour la distribution dans les tissus du système nerveux central (SNC) cibles à partir du LCR. Les concentrations résiduelles moyennes de nusinersen dans le LCR montraient une accumulation d'environ 1,4 à 3 fois après des doses de charge et d'entretien répétées et atteignaient l'état d'équilibre en 24 mois environ. Après administration intrathécale, les concentrations résiduelles de nusinersen dans le plasma étaient relativement faibles par rapport aux concentrations résiduelles dans le LCR. Les valeurs médianes du temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale ( $T_{max}$ ) étaient de 1,7 à 6,0 heure(s). Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  plasmatique et de l'ASC augmentaient de façon à peu près proportionnelle à la dose dans la fourchette de doses évalué. Il n'y a pas d'accumulation dans les mesures de l'exposition plasmatique ( $C_{max}$  et ASC) après administration de doses répétées.

### Distribution

Les données d'autopsie de patients (n = 3) montrent que le nusinersen administré par voie intrathécale est largement distribué dans le SNC, des concentrations thérapeutiques étant atteintes dans les tissus cibles de la moelle épinière. La présence du nusinersen dans les neurones et dans d'autres types de cellules de la moelle épinière et du cerveau et dans des tissus périphériques tels que le muscle squelettique, le foie et le rein, a également été démontrée.

### Biotransformation

Le nusinersen est métabolisé lentement et essentiellement par hydrolyse induite par des exonucléases (3' et 5') et n'est pas un substrat ni un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du CYP450.

### Élimination

La demi-vie terminale moyenne dans le LCR estimée est de 135 à 177 jours. La principale voie d'élimination serait l'excrétion urinaire du nusinersen et de ses métabolites.

### Interactions

Les études *in vitro* ont indiqué que le nusinersen n'est ni un inducteur ni un inhibiteur du métabolisme oxydatif faisant intervenir le CYP450 et qu'il ne devrait donc pas interférer avec d'autres médicaments pour ces voies métaboliques. Le nusinersen n'est pas un substrat ni un inhibiteur des transporteurs humains BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP.

### Caractéristiques dans les populations particulières

#### *Insuffisance rénale et hépatique*

La pharmacocinétique du nusinersen chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été étudiée. L'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique en tant que covariable n'a pas pu être évalué de façon approfondie dans le modèle PK de population en raison de la rareté des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative. Les analyses PK de population n'ont pas révélé de corrélation apparente entre les marqueurs biochimiques rénaux et hépatiques et la variabilité interindividuelle.

#### *Groupe ethnique*

La majorité des patients étudiés étaient caucasiens. L'analyse PK de population semble indiquer qu'il est peu probable que le groupe ethnique ait une influence sur la PK du nusinersen.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Cancérogenèse

Il n'a pas été effectué d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène du nusinersen.

#### Mutagenèse

Il n'a pas été mis en évidence de génotoxicité du nusinersen.

#### Toxicité sur la reproduction

Des études de toxicité sur la reproduction ont été effectuées chez la souris et le lapin avec l'administration de nusinersen par voie sous-cutanée. Aucun effet sur la fertilité chez le mâle ou la femelle, le développement embryonnaire et fœtal ou le développement pré- et post-natal n'a été observé.

#### Toxicologie

Dans les études de toxicologie à doses répétées (d'une durée de 14 semaines et 53 semaines) avec administration par voie intrathécale chez des singes cynomolgus juvéniles, le nusinersen a été bien toléré. L'exception était un déficit aigu transitoire de réflexes spinaux qui est survenu aux doses les plus élevées dans chaque étude (3 ou 4 mg par dose, équivalant à 30 ou 40 mg par dose intrathécale chez les patients). Ces effets ont été observés dans les heures suivant l'administration de la dose et se sont généralement résolus en 48 heures.

Dans l'étude d'administration intrathécale de 53 semaines chez le singe cynomolgus, il n'a pas été observé d'effets toxiques à des doses représentant jusqu'à 14 fois la dose d'entretien annuelle recommandée chez l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 LISTE DES EXCIPIENTS**

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté  
Phosphate disodique  
Chlorure de sodium  
Chlorure de potassium  
Chlorure de calcium dihydraté  
Chlorure de magnésium hexahydraté  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

En l'absence de réfrigérateur, Spinraza peut être conservé dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière à une température ne dépassant pas 30 °C pendant 14 jours au maximum.

Avant l'administration, les flacons non ouverts de Spinraza peuvent être sortis du réfrigérateur puis remis au réfrigérateur si nécessaire. Si le flacon est sorti de l'emballage d'origine, la durée totale combinée hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 30 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 mL de solution dans un flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc bromobutyle, capsule en aluminium et opercule en plastique.

Présentation : un flacon par boîte.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

À usage unique.

##### Instructions pour la préparation du médicament avant administration

1. Avant administration, le flacon de Spinraza doit être examiné pour vérifier l'absence de particules. Si des particules sont observées et/ou si le liquide dans le flacon n'est pas incolore et limpide, ne pas utiliser le flacon.
2. Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer la solution de Spinraza pour l'administration intrathécale.
3. Avant l'administration, sortir le flacon du réfrigérateur et le laisser réchauffer à température ambiante (25 °C) sans utiliser de sources de chaleur externes.
4. Si le flacon n'est pas ouvert et que la solution n'est pas utilisée, il doit être remis au réfrigérateur (voir rubrique 6.4).
5. Immédiatement avant l'administration, retirer l'opercule en plastique et insérer l'aiguille de la seringue dans le flacon au centre de la capsule en aluminium pour prélever le volume approprié. Spinraza ne doit pas être dilué. L'utilisation de filtres externes n'est pas nécessaire.
6. Une fois prélevée dans la seringue, la solution doit être éliminée si elle n'est pas utilisée dans les 6 heures.
7. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Royaume-Uni

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1188/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**



## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du nusinersen chez les patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener l'étude de phase III d'extension en ouvert (SHINE, CS11) et en soumettre les résultats.	Soumission des résultats de l'étude : août 2023
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du nusinersen chez les patients présymptomatiques atteints d'amyotrophie spinale, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener l'étude de phase II en ouvert (NURTURE, [SM201]) et en soumettre les résultats.	Soumission des résultats de l'étude : avril 2023

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTÉRIEURE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Spinraza 12 mg solution injectable  
nusinersen

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de 5 mL contient du nusinersen sodique équivalent à 12 mg de nusinersen (2,4 mg/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, phosphate disodique, chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intrathécale.  
À usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1188/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Spinraza 12 mg solution injectable  
nusinersen  
Voie intrathécale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 mL

**6. AUTRE**



**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Spinraza 12 mg solution injectable

nusinersen

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant receviez ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Spinraza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza
3. Comment Spinraza est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Spinraza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Spinraza et dans quels cas est-il utilisé

Spinraza contient la substance active *nusinersen*, qui appartient à un groupe de médicaments appelés *oligonucléotides antisens*. Spinraza est utilisé pour traiter une maladie génétique appelée *amyotrophie spinale* (SMA).

**L'amyotrophie spinale** est causée par le manque d'une protéine appelée SMN (*survival motor neuron*, protéine de survie des motoneurones) dans l'organisme. Cela provoque la perte de neurones dans la moelle épinière, ce qui entraîne une faiblesse des muscles des épaules, des hanches, des cuisses et du haut du dos. Cela peut également affaiblir les muscles utilisés pour respirer et avaler.

Spinraza agit en aidant l'organisme à produire une quantité plus importante de la protéine SMN qui est déficitaire chez les personnes atteintes de SMA. Cela réduit la perte des neurones et peut ainsi améliorer la force musculaire.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza

##### Spinraza ne doit jamais être administré :

- si vous ou votre enfant êtes **allergique au nusinersen** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza.

## **Avertissements et précautions**

Il existe un risque de survenue d'effets indésirables après l'administration de Spinraza par ponction lombaire (voir rubrique 3). Cela peut inclure des maux de tête, des vomissements et des douleurs dorsales. L'administration d'un médicament par cette méthode chez les patients très jeunes et chez les patients présentant une scoliose (courbure et torsion de la colonne vertébrale) peut également présenter des difficultés.

Il a été observé que d'autres produits du même groupe de médicaments que Spinraza ont un effet sur les cellules sanguines qui contribuent à la coagulation. Avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza, votre médecin pourrait décider de demander une analyse de sang afin de vérifier que votre sang ou le sang de votre enfant coagule correctement. Il est possible que cette analyse ne soit pas nécessaire à chaque fois que vous ou votre enfant recevez Spinraza.

Il a été observé que d'autres produits du même groupe de médicaments que Spinraza ont un effet sur les reins. Avant que vous receviez Spinraza, votre médecin pourrait décider de demander une analyse d'urine afin de vérifier que vos reins fonctionnent normalement. Il est possible que cette analyse ne soit pas nécessaire à chaque fois que vous ou votre enfant recevez Spinraza.

Adressez-vous à votre médecin avant que vous ou votre enfant receviez Spinraza.

### **Autres médicaments et Spinraza**

Informez votre médecin si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament dans l'avenir.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. Il est préférable d'éviter l'utilisation de Spinraza pendant la grossesse et l'allaitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Spinraza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Spinraza contient une faible quantité de sodium**

Chaque dose de Spinraza contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium. Le médicament est essentiellement « sans sodium » et peut être utilisé chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

## **3. Comment Spinraza est-il administré**

La dose habituelle de Spinraza est de 12 mg.

Spinraza est administré :

- le premier jour de traitement, jour 0 ;
- puis vers le jour 14, le jour 28 et le jour 63 ;
- puis tous les 4 mois.

Spinraza est administré par injection dans le bas du dos. Cette injection, appelée ponction lombaire, est réalisée en insérant une aiguille dans l'espace qui entoure la moelle épinière. Elle sera effectuée par un médecin expérimenté dans la réalisation des ponctions lombaires. Vous ou votre enfant pourrez également recevoir un médicament afin de vous aider à vous détendre ou à vous endormir pendant la procédure.

### **Durée du traitement par Spinraza**

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous ou votre enfant devez continuer à recevoir Spinraza. N'arrêtez pas le traitement par Spinraza sans l'avis de votre médecin.

### **En cas d'omission d'une injection**

Si vous ou votre enfant n'avez pas reçu une dose de Spinraza, parlez-en à votre médecin afin de garantir que Spinraza peut être administré dès que possible.

Pour toute question sur la façon dont Spinraza est administré, adressez-vous à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables de la ponction lombaire**

Des effets indésirables liés à la ponction lombaire peuvent survenir pendant ou peu après l'administration de Spinraza. Dans la majorité des cas, ces effets indésirables sont observés dans les 72 heures suivant la ponction lombaire.

#### Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- douleurs dorsales ;
- maux de tête.

#### Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- nausées ou vomissements.

### **Déclaration des effets secondaires**

**Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère.** Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Spinraza**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

En l'absence de réfrigérateur, Spinraza peut être conservé dans sa boîte d'origine à l'abri de la lumière à une température ne dépassant pas 30 °C pendant 14 jours au maximum.

Les flacons non ouverts de Spinraza peuvent être sortis du réfrigérateur puis remis au réfrigérateur si nécessaire. Si le flacon est sorti de l'emballage d'origine, la durée totale hors du réfrigérateur ne doit pas excéder 30 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Spinraza

- La substance active est le nusinersen.
- Chaque flacon de 5 mL du nusinersen sodique équivalant à 12 mg de nusinersen.
- Chaque mL contient 2,4 mg de nusinersen.
- Les autres composants sont : dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, phosphate disodique, chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

### Comment se présente Spinraza et contenu de l'emballage extérieur

Spinraza est une solution injectable incolore limpide.

Chaque boîte de Spinraza contient un flacon.

Chaque flacon est à usage unique.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Royaume-Uni

### Fabricant

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK – 3400 Hillerød  
Danemark

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **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**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **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**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410

**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**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**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 769946

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvija  
Tel: +371 678 93561

**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**

Johnson&Johnson Romania S.R.L.  
Tel.: +40 21 207 18 00

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

1. Avant administration, le flacon de Spinraza doit être examiné pour vérifier l'absence de particules. Si des particules sont observées et/ou si le liquide dans le flacon n'est pas incolore et limpide, ne pas utiliser le flacon.

2. Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer la solution de Spinraza pour l'administration intrathécale.
3. Avant l'administration, sortir le flacon du réfrigérateur et le laisser réchauffer à température ambiante (25 °C) sans utiliser de sources de chaleur externes.
4. Si le flacon n'est pas ouvert et que la solution n'est pas utilisée, il doit être remis au réfrigérateur.
5. Immédiatement avant l'administration, retirer l'opercule en plastique et insérer l'aiguille de la seringue dans le flacon au centre de la capsule en aluminium pour prélever le volume approprié. Spinraza ne doit pas être dilué. L'utilisation de filtres externes n'est pas nécessaire.
6. Spinraza est administré par injection intrathécale en bolus en 1 à 3 minutes à l'aide d'une aiguille pour rachianesthésie.
7. L'injection ne doit pas être effectuée au niveau de zones cutanées présentant des signes d'infection ou d'inflammation.
8. Avant l'administration de Spinraza, il est recommandé de prélever le volume de LCR équivalent au volume de Spinraza à injecter.
9. Une fois prélevée dans la seringue, la solution doit être éliminée si elle n'est pas utilisée dans les 6 heures.
10. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.