

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spinraza 12 mg Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 5 ml-Durchstechflasche enthält Nusinersen-Natrium, entsprechend 12 mg Nusinersen. Ein Milliliter enthält 2,4 mg Nusinersen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose Lösung mit einem pH-Wert von ungefähr 7,2.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Spinraza sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat.

Die Entscheidung zur Behandlung sollte sich auf eine individuelle Einschätzung des zu erwartenden Nutzens der Behandlung für den betroffenen Patienten durch einen Experten stützen und gegen die möglichen Risiken einer Behandlung mit Nusinersen abgewogen werden. Patienten mit ausgeprägter Hypotonie und Ateminsuffizienz bei der Geburt, bei denen Spinraza nicht untersucht wurde, werden wahrscheinlich aufgrund des schweren SMN-Protein-Mangels keinen klinisch bedeutsamen Nutzen von der Behandlung haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung.

Die Behandlung mit Spinraza sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen werden. Anschließend sollte alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.

Behandlungsdauer

Zur Langzeitwirksamkeit dieses Arzneimittels liegen keine Daten vor. Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden.

Ausgelassene oder verspätet applizierte Dosen

Wenn eine Aufsättigungsdosis verspätet appliziert oder ausgelassen wird, sollte Spinraza so bald wie möglich – mit einem Abstand von mindestens 14 Tagen zwischen den Dosen – verabreicht werden und die Behandlung sollte in der verordneten Häufigkeit fortgesetzt werden. Wenn eine Erhaltungsdosis verspätet appliziert oder ausgelassen wird, sollte Spinraza so bald wie möglich verabreicht und die Behandlung alle 4 Monate fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Spinraza wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spinraza bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen und diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Spinraza wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Spinraza wird nicht über das Cytochrom-P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert und es ist daher unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Art der Anwendung

Spinraza ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt.

Die Behandlung sollte nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

Spinraza wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert. Die Injektion darf nicht in Hautareale appliziert werden, die Anzeichen einer Infektion oder Entzündung zeigen. Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Spinraza eine der zu injizierenden Menge Spinraza entsprechende Menge Liquor zu entnehmen.

Zur Anwendung von Spinraza ist gegebenenfalls eine Sedierung erforderlich, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten angezeigt ist. Zur Überwachung der intrathekalen Applikation von Spinraza ist insbesondere bei jüngeren Patienten und Patienten mit Skoliose Ultraschall (oder andere bildgebende Verfahren) in Betracht zu ziehen. Bei der Vorbereitung und Anwendung von Spinraza ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten; siehe Hinweise zur Anwendung in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lumbalpunktions-Verfahren

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Lumbalpunktion (z. B. Kopfschmerz, Rückenschmerzen, Erbrechen; siehe Abschnitt 4.8). Schwierigkeiten bei dieser Art der Anwendung können unter Umständen bei sehr jungen Patienten sowie bei Patienten mit Skoliose auftreten. Die Verwendung von Ultraschall oder anderen bildgebenden Verfahren kann zur Unterstützung der intrathekalen Anwendung von Spinraza je nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Nach der Gabe von anderen subkutan oder intravenös angewendeten Antisense-Oligonukleotiden wurden Blutgerinnungsstörungen und Thrombozytopenie, einschließlich akuter schwerer Thrombozytopenie, beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird empfohlen, vor der Anwendung von Spinraza die Thrombozyten und die Blutgerinnung anhand von Labortests zu bestimmen.

Nierentoxizität

Nach Gabe anderer subkutan oder intravös angewendeter Antisense-Oligonukleotide wurde eine Nierentoxizität beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird eine Urinuntersuchung auf Protein (vorzugsweise mit einer Probe des ersten Morgenurins) empfohlen. Bei einem anhaltend erhöhten Proteingehalt des Urins sollte eine weitere Abklärung erwogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. *In vitro*-Studien deuteten darauf hin, dass Nusinersen keine Induktion oder Inhibition des CYP450-vermittelten Stoffwechsels bewirkt. *In vitro*-Studien deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit Nusinersen durch kompetitive Plasmaproteinbindung oder eine kompetitive Wirkung auf oder Hemmung von Transportern gering ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nusinersen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Spinraza während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nusinersen / Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Spinraza verzichtet werden soll / die Behandlung mit Spinraza zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In Toxizitätsstudien an Tieren wurden keine Effekte auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten über die potenziellen Effekte auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spinraza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsbeurteilung von Spinraza basierte auf zwei klinischen Phase 3-Studien an Säuglingen (CS3B) und Kindern (CS4) mit SMA sowie auf unverblindeten Studien an präsymptomatischen Säuglingen mit genetisch diagnostizierter SMA sowie Säuglingen und Kindern mit SMA. Von den 260 Patienten, die Spinraza maximal bis zu 4 Jahre lang erhielten, wurden 154 Patienten mindestens 1 Jahr lang behandelt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf folgenden Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Tabelle 1: In Studie CS4 (späterer Krankheitsbeginn der SMA) in Zusammenhang mit der Lumbalpunktion gemeldete Nebenwirkungen mit einer Inzidenz, die bei den mit Spinraza behandelten Patienten um mindestens 5 % höher war als bei den Patienten mit Scheinintervention

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA bevorzugter Begriff	Spinraza Häufigkeitskategorie, n = 84
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen*	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen*	Sehr häufig

*Nebenwirkungen, die als mit der Lumbalpunktion in Zusammenhang stehend eingestuft wurden. Diese Ereignisse können als Manifestationen eines Post-Lumbalpunktion-Syndroms betrachtet werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Spinraza mittels Lumbalpunktion beobachtet. Die meisten davon wurden innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff gemeldet. Die Inzidenz und der Schweregrad dieser Ereignisse entsprachen den Ereignissen, die im Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion zu erwarten sind. In den klinischen Studien mit Spinraza wurden keine schwerwiegenden Komplikationen, wie schwerwiegende Infektionen, bei der Lumbalpunktion beobachtet.

Einige Nebenwirkungen, die häufig in Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion auftreten (z. B. Kopfschmerz und Rückenschmerzen), konnten bei dem mit Spinraza behandelten Säuglings-Kollektiv aufgrund der in dieser Altersgruppe begrenzten Möglichkeiten der Kommunikation nicht bewertet werden.

Immunogenität

Die immunogene Reaktion auf Nusinersen wurde bei 148 Patienten ermittelt, von denen zu Studienbeginn (Baseline) und zu späteren Zeitpunkten Plasmaproben auf Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA) untersucht wurden. Die Inzidenz von ADA war insgesamt niedrig und nur 7 Patienten (5 %) entwickelten therapiebedingte ADA; diese traten in 2 Fällen vorübergehend auf, in 2 Fällen wurden sie als persistierend bewertet und in 3 Fällen waren sie unbestätigt. Die Bildung von ADA hatte keine ersichtliche Wirkung auf das klinische Ansprechen, auf unerwünschte Ereignisse oder auf das pharmakokinetische Profil von Nusinersen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung, die mit Nebenwirkungen verbunden waren, wurden in klinischen Studien nicht berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Behandlung durchgeführt und Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden; der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {Gruppe}, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**.

Wirkmechanismus

Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das den Anteil des Einschlusses von Exon 7 in die Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA)-Transkripte des *Survival Motor Neuron 2* (SMN2) erhöht, indem es an eine intronische *Splice Silencing Site* (ISS-N1) im Intron 7 auf der Prä-Messenger-Ribonukleinsäure (prä-mRNA) von SMN2 bindet. Durch diese Bindung verdrängt das ASO die Spleißfaktoren, welche normalerweise das Spleißen unterdrücken. Die Verdrängung dieser Faktoren führt zu einer Retention des Exon 7 in der SMN2-mRNA, die dann bei Bildung der SMN2-mRNA in ein funktionelles SMN-Protein voller Länge translatiert werden kann.

SMA ist eine progressive neuromuskuläre Erkrankung, die auf Mutationen des Chromosoms 5q im SMN1-Gen zurückzuführen ist. Ein zweites Gen, SMN2, das in der Nähe von SMN1 lokalisiert ist, ist für die Bildung einer geringen Menge von SMN-Protein verantwortlich. SMA ist ein klinisches Krankheitsspektrum und der Schweregrad der Erkrankung hängt davon ab, wie niedrig die Anzahl an SMN2-Gen-Kopien und wie jung der Patient bei Symptombeginn ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Symptomatische Patienten

Infantile Form

Die Studie CS3B (ENDEAR) war eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase 3 mit einer Kontrollgruppe mit Scheinintervention, die an 121 symptomatischen Säuglingen im Alter von ≤ 7 Monaten mit der Diagnose SMA (Symptombeginn vor dem 6. Lebensmonat) durchgeführt wurde. Die Studie CS3B war so konzipiert, dass die Wirkung von Spinraza auf die motorische Funktion und das Überleben bewertet werden konnte. Die Patienten wurden im Verhältnis von 2:1 entweder Spinraza (gemäß dem genehmigten Dosierungsschema) oder der Kontrollgruppe mit Scheinintervention zufällig zugewiesen; die Behandlungsdauer betrug 6 bis 442 Tage.

Das mediane Alter bei Beginn der klinischen Anzeichen und Symptome der SMA betrug 6,5 Wochen bei den mit Spinraza behandelten Patienten bzw. 8 Wochen bei den Kontrollpatienten mit Scheinintervention; 99 % der Patienten besaßen 2 Kopien des SMN2-Gens und waren daher am wahrscheinlichsten von der Entwicklung einer SMA Typ I betroffen. Das mediane Alter der Patienten bei der ersten Dosis betrug 164,5 Tage bei den Patienten mit Verumbehandlung und 205 Tage bei den Kontrollpatienten mit Scheinintervention. Die Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie (Baseline) der Patienten in der mit Spinraza behandelten Gruppe und in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention waren im Großen und Ganzen vergleichbar, außer dass unter den mit Spinraza behandelten Patienten zu Studienbeginn ein prozentual größerer Anteil mit paradoxer Atmung (89 % vs. 66 %), Pneumonie oder respiratorischen Symptomen (35 % vs. 22 %), Schluckbeschwerden oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme (51 % vs. 29 %) und Erfordernis von Beatmung (26 % vs. 15 %) vertreten war als unter den Patienten in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention.

Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse erreichte ein statistisch signifikant größerer Prozentsatz an Patienten in der Spinraza-Gruppe (51 %) die Definition eines Responders mit motorischem Meilenstein als in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention (0 %) ($p < 0,0001$). Die Zeit bis zum Tod oder bis zur permanenten Beatmung (≥ 16 Stunden Beatmung/Tag kontinuierlich für > 21 Tage ohne akutes reversibles Ereignis oder Tracheostomie) wurde als primärer Endpunkt festgelegt. Bei den Patienten in der Spinraza-Gruppe wurden im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit Scheinintervention ein statistisch signifikanter Einfluss auf das ereignisfreie Überleben, das Gesamtüberleben, den Anteil Patienten, welche die Definition eines Responders mit motorischem Meilenstein erreichten, und den Prozentsatz an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert des *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP INTEND) beobachtet (Tabelle 2).

Im Wirksamkeitskollektiv benötigten 18 Patienten (25 %) in der Spinraza-Gruppe und 12 Patienten (32 %) in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention eine permanente Beatmung. Von diesen Patienten erfüllten 6 (33 %) in der Spinraza-Gruppe und 0 (0 %) in der scheinbehandelten Gruppe die im Prüfplan definierten Kriterien eines Responders mit motorischem Meilenstein.

Tabelle 2: Primäre und sekundäre Endpunkte bei der Abschlussanalyse - Studie CS3B

Wirksamkeitsparameter	Mit Spinraza behandelte Patienten	Patienten mit Scheinintervention
Überleben		
Ereignisfreies Überleben²		
Anzahl der Patienten, die verstarben oder permanent beatmet werden mussten	31 (39 %)	28 (68 %)
Hazard Ratio (95% KI)	0,53 (0,32; 0,89)	
p-Wert	p = 0,0046	
Gesamtüberleben²		
Anzahl verstorbener Patienten	13 (16 %)	16 (39 %)
Hazard Ratio (95% KI)	0,37 (0,18; 0,77)	
p-Wert	p=0,0041	

Wirksamkeitsparameter	Mit Spinraza behandelte Patienten	Patienten mit Scheinintervention
Motorische Funktion		
Motorische Meilensteine³		
Anteil an Patienten, welche die vorab festgelegten Kriterien für Responder mit motorischen Meilensteinen erreichten (HINE Abschnitt 2) ^{4,5}	37 (51 %) ¹ p<0,0001	0 (0 %)
Anteil am Tag 183	41 %	5 %
Anteil am Tag 302	45 %	0 %
Anteil am Tag 394	54 %	0 %
Anteil mit Verbesserung der Gesamtpunktzahl motorische Meilensteine	49 (67 %)	5 (14 %)
Anteil mit Verschlechterung der Gesamtpunktzahl motorische Meilensteine	1 (1 %)	8 (22 %)
CHOP INTEND³		
Anteil mit einer Verbesserung um 4 Punkte	52 (71 %) p<0,0001	1 (3 %)
Anteil mit einer Verschlechterung um 4 Punkte	2 (3 %)	17 (46 %)
Anteil mit jeglicher Verbesserung	53 (73 %)	1 (3 %)
Anteil mit jeglicher Verschlechterung	5 (7 %)	18 (49 %)

¹CS3B wurde nach einer positiven statistischen Analyse des primären Endpunktes bei der Zwischenanalyse beendet (ein statistisch signifikant größerer Prozentsatz von Patienten in der Spinraza-Gruppe (41 %) erfüllte die Definition eines Responders mit motorischem Meilenstein als in der Kontrollgruppe mit Scheinintervention (0 %) (p<0,0001).

²Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse wurden das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben anhand des *Intent-to-Treat*-Kollektivs ausgewertet (ITT: Spinraza n=80, Kontrolle mit Scheinintervention n=41).

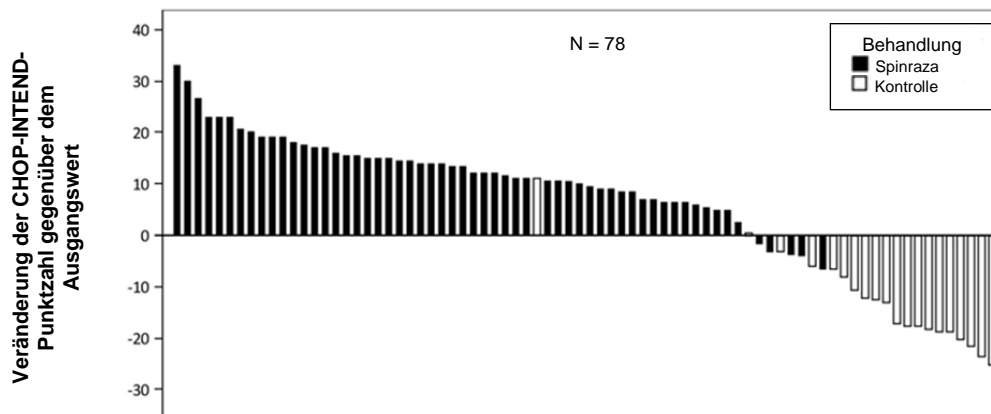
³Zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse wurden Analysen von CHOP INTEND und der motorischen Meilensteine anhand des Wirksamkeitskollektivs vorgenommen (Spinraza n=73, Kontrolle mit Scheinintervention n=37).

⁴Bewertung bei Studienvisite am Tag 183, Tag 302 oder Tag 394 der Studie, je nachdem was der jeweils späteste Erhebungszeitpunkt war.

⁵Nach der *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) Abschnitt 2: Verbesserung um ≥ 2 Punkte [oder Höchstpunktzahl] für die Fähigkeit zu strampeln ODER Verbesserung der motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen um ≥ 1 Punkt UND Verbesserungen in mehr Kategorien von motorischen Meilensteinen als Verschlechterungen, definiert als Responder in dieser primären Analyse.

Das Ausmaß der Verbesserung auf der CHOP-INTEND-Skala ist in Abbildung 1 dargestellt (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für jeden Patienten).

Abbildung 1: Veränderung der CHOP-INTEND-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert bis zum jeweils spätesten Erhebungszeitpunkt der Studienvisiten am Tag 183, Tag 302 und Tag 394 der Studie – ENDEAR-Studie / CS3B (Wirksamkeitskollektiv, ES = Efficacy Set)



Hinweis Nr. 1: Die kürzesten Säulen bei der 0-Linie zeigen den Wert 0 an.
 Hinweis Nr. 2: Von den 110 Patienten im Wirksamkeitskollektiv verstarben 29 (13 (18 %) in der Spinraza-Gruppe und 16 (43 %) in der Kontrollgruppe); 3 schieden aus anderen Gründen außer Tod aus (2 (3 %) in der Spinraza-Gruppe und 1 (3 %) in der Kontrollgruppe) und wurden deshalb nicht in diese ES-Analyse einbezogen.

Diese Ergebnisse werden von einer offenen Phase-2-Studie unterstützt, die an symptomatischen Patienten mit SMA-Diagnose durchgeführt wurde (CS3A). Das mediane Lebensalter bei Beginn der klinischen Anzeichen und Symptome betrug 56 Tage und die Patienten wiesen entweder 2 Kopien des SMN2-Gens auf (n=17) oder 3 Kopien dieses Gens (n=2) (zu 1 Patient liegen keine Angaben über die Anzahl der SMN2-Gen-Kopien vor). Bei den Patienten in dieser Studie wurde die Möglichkeit, dass sie eine SMA Typ I entwickeln, als sehr wahrscheinlich eingestuft. Das mediane Lebensalter bei der ersten Dosis betrug 162 Tage.

Zum Zeitpunkt der geplanten Zwischenanalyse waren die Patienten für eine mediane Dauer von 670 Tagen in der Studie. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit Verbesserungen in einer oder mehreren Kategorien von motorischen Meilensteinen (gemäß HINE Abschnitt 2: Verbesserung um ≥ 2 Punkte [oder Höchstpunktzahl] für die Fähigkeit zu strampeln oder spontanes Greifen ODER Verbesserung der motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen um ≥ 1 Punkt). Zu diesem Zeitpunkt hatten 13 von 20 Patienten (65 %) den primären Endpunkt mit einer anhaltenden Verbesserung beim Mittelwert der im Zeitverlauf erzielten motorischen Meilensteine erreicht. Eine anhaltende Verbesserung der mittleren CHOP-INTEND-Punktzahl wurde vom Ausgangswert bis Tag 694 beobachtet (mittlere Veränderung 16,90). Insgesamt erreichten 11 von 20 Patienten (55 %) den Endpunkt einer Verbesserung der CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl um ≥ 4 Punkte bis zur letzten Studienvisite für die Studie vor dem Stichtag für die Einstellung der Datenerhebung.

Späterer Krankheitsbeginn

Die Studie CS4 (CHERISH) war eine randomisierte Doppelblindstudie der Phase 3 mit einer Kontrollgruppe mit Scheinintervention, die an 126 symptomatischen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (Symptombeginn nach dem 6. Lebensmonat) durchgeführt wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder Spinraza (mit 3 Aufsättigungsdosen sowie Erhaltungsdosen alle 6 Monate) oder der Kontrollgruppe mit Scheinintervention zufällig zugewiesen; die Behandlungsdauer betrug 170 bis 470 Tage. Das mediane Lebensalter beim Screening lag bei 3 Jahren und das mediane Alter bei Beginn der klinischen Anzeichen und Symptome der SMA bei 11 Monaten. Die Mehrheit der Patienten (88 %) besitzt 3 Kopien des SMN2-Gens (8 % haben 2 Kopien, 2 % haben 4 Kopien und bei 2 % liegen keine Angaben über die Anzahl der Kopien vor). Bei den Patienten in dieser Studie wurde die Möglichkeit, dass sie eine SMA Typ II oder III entwickeln, als sehr wahrscheinlich eingestuft. Die Krankheitsmerkmale zu Beginn der Studie (Baseline) waren im Allgemeinen vergleichbar, außer dass der Anteil an Patienten, welche bereits einmal die Fähigkeit frei zu stehen (13 % der Patienten in der Spinraza-Gruppe und 29 % in der Gruppe mit Scheinintervention) oder frei

zu gehen (24 % der Patienten in der Spinraza-Gruppe und 33 % in der Gruppe mit Scheinintervention) erreicht hatten, ungleich verteilt war.

Eine Zwischenanalyse erfolgte, nachdem bei allen Patienten die Bewertung in Monat 6 abgeschlossen war und mindestens 39 Patienten die Bewertung in Monat 15 abgeschlossen hatten, siehe Tabelle 3. Der zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse bewertete primäre Endpunkt war die Veränderung der Punktzahl der *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) in Monat 15 gegenüber dem Ausgangswert. Die primäre Analyse wurde mit dem ITT-Kollektiv (Spinraza: n=84; Scheinintervention: n=42) durchgeführt; die Post-Baseline-Daten für die HFMSE von Patienten ohne Studienvisite in Monat 15 wurden nach dem Verfahren der multiplen Imputation berechnet. Bei den mit Spinraza behandelten Patienten wurde im Vergleich zu den Patienten mit Scheinintervention eine statistisch signifikante Verbesserung des HFMSE-Werts gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Eine Analyse des Unterkollektivs an Patienten im ITT-Kollektiv, von denen Werte für Monat 15 vorlagen, ergab einheitlich statistisch signifikante Ergebnisse. Deskriptive Ergebnisse von zusätzlichen Funktionsparametern, einschließlich des revidierten Testmoduls für die oberen Extremitäten und das Erreichen von motorischen Meilensteinen gemäß WHO, sind in Tabelle 3 gezeigt.

Die Einleitung der Behandlung zu einem früheren Zeitpunkt nach Symptombeginn führte zu einer früheren und ausgeprägteren Verbesserung der motorischen Funktion als bei späterem Behandlungsbeginn. Jedoch zeigte sich bei beiden Gruppen ein Nutzen gegenüber der Scheinintervention.

Tabelle 3: Primäre und sekundäre Endpunkte bei der Zwischenanalyse - Studie CS4¹

	Mit Spinraza behandelte Patienten	Patienten mit Scheinintervention
HFMSE-Punktzahl Veränderung der HFMSE-Gesamtpunktzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 15 Monaten ^{1,2}	4,0 (95 % KI: 2,9; 5,1) p=0,0000002	-1,9 (95 % KI: -3,8; 0,0)
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. ^{1,3}	57,3 %	20,5 %
RULM⁵ Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Monat 15 bei der RULM-Gesamtpunktzahl ^{1,2,3}	3,7	0,3
Motorische Meilensteine gemäß WHO Anteil an Patienten, die bis Monat 15 einen beliebigen neuen motorischen Meilenstein erreichten ^{3,4}	17,1	10,5

¹CS4 wurde nach einer positiven statistischen Analyse des primären Endpunktes beendet.

²Mittelwert der kleinsten Quadrate

³Bei der Zwischenanalyse nicht statistisch getestet.

⁴Das Erreichen von WHO Meilensteinen wurde anhand des Kollektivs für die Zwischenauswertung der Wirksamkeit (IES = *Interim Efficacy Set*; Spinraza n=35; Scheinintervention n=19) bewertet; bei fehlenden Daten stützen sich die Analysen auf imputierte Daten.

⁵RULM (*Revised upper limb module*; revidiertes Modul für die oberen Extremitäten)

Diese Ergebnisse werden durch 2 offene Studien (Studie CS2 und Studie CS12) unterstützt. Die Analyse schloss 28 Patienten ein, die ihre erste Dosis in Studie CS2 erhielten und dann in die Verlängerungsphase, Studie CS12, übernommen wurden. In die Studien wurden Patienten eingeschlossen, die bei der ersten Dosis zwischen 2 und 15 Jahre alt waren. Von den 28 Patienten waren 3 bei ihrer letzten Studienvisite im Rahmen der Studie mindestens 18 Jahre alt. Von den 28 Patienten hatte einer 2 Kopien des SMN2-Gens, 21 hatten 3 Kopien und 6 hatten 4 Kopien.

Die Patienten wurden über einen Behandlungszeitraum von 3 Jahren beurteilt. Eine anhaltende Verbesserung wurde bei Patienten mit Typ II beobachtet, wobei die mittlere Verbesserung der HFSME-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert bei 12,3 Punkten (Standardabweichung [SD] 5,46; n=6) lag und die mittlere Gesamtpunktzahl nach 1050 Tagen Behandlung bei 35,3 (SD 12,58); es wurde kein Plateau beobachtet. Patienten mit SMA Typ III zeigten eine mittlere Verbesserung der HFSME-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert um 1,6 Punkte (SD 3,91; n=7); die mittlere Gesamtpunktzahl nach 1050 Tagen war 53,0 (SD 9,22).

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT, engl. *six-minute walk test*) wurde nur bei gehfähigen Patienten durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde nach 1050 Tagen eine mittlere Verbesserung um 96,7 Meter (SD 42,36; n=6) auf einer mittleren 6MWT-Gehstrecke von 278,2 Metern (SD 157,58) beobachtet. Zwei Patienten, die zuvor nicht ohne Hilfe gehfähig waren (SMA Typ III) sowie ein nicht gehfähiger Patient (Typ II), erlangten die Fähigkeit unabhängig zu gehen.

Präsymptomatische Säuglinge

Studie CS5 (NURTURE) ist eine offene Studie an präsymptomatischen Säuglingen mit genetisch diagnostizierter SMA, die im Alter von 6 Wochen oder jünger in die Studie eingeschlossen wurden. Bei den Patienten in dieser Studie wurde die Möglichkeit, dass sie eine SMA Typ I oder II entwickeln, als sehr wahrscheinlich eingestuft. Das mediane Lebensalter bei der ersten Dosis betrug 19 Tage.

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse war bei 18 der 20 Patienten die Studienvisite an Tag 64 erfolgt; diese bildeten somit das Wirksamkeitskollektiv (2 SMN2-Genkopien, n=13; 3 SMN2-Genkopien, n=5). Die mediane Dauer der Studienteilnahme betrug 317,5 Tage. Der primäre Endpunkt, der zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse ausgewertet wurde, war der Zeitraum bis zum Tod oder bis zu einer respiratorischen Intervention (definiert als invasive oder nicht-invasive kontinuierliche Beatmung für ≥ 6 Stunden/Tag an ≥ 7 aufeinander folgenden Tagen ODER Tracheostomie). Bei der geplanten Zwischenanalyse hatten keine Patienten den primären Endpunkt Tod oder respiratorische Intervention erreicht.

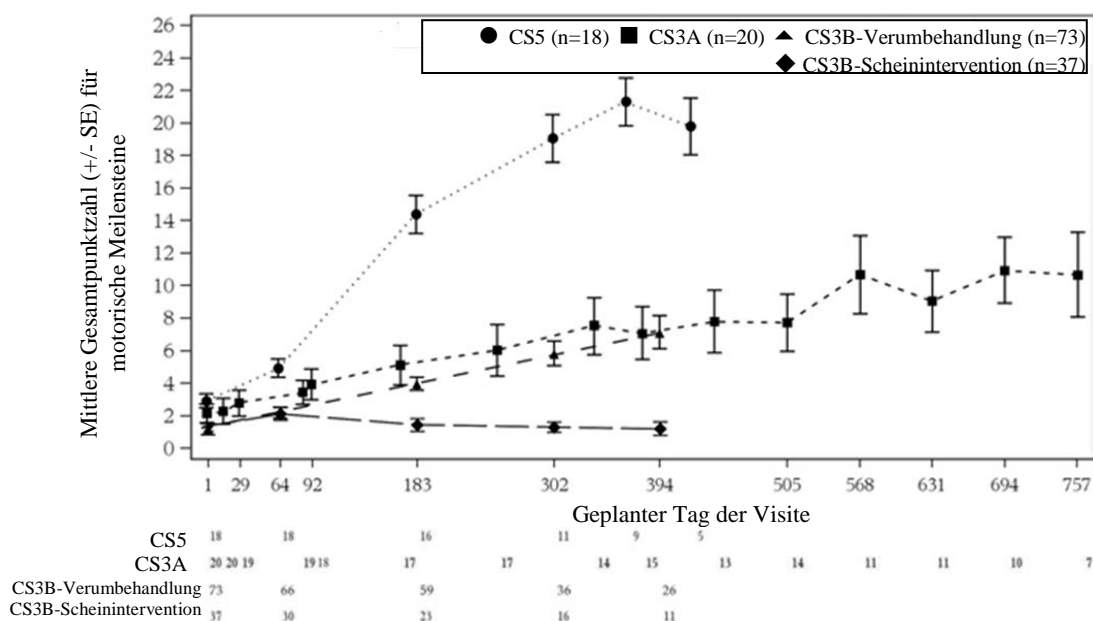
Die Patienten erreichten Meilensteine, die man bei einer SMA des Typs I oder II nicht erwarten würde und die eher denen einer normalen Entwicklung entsprachen. Verbesserungen der motorischen Meilensteine gemäß HINE gegenüber den Ausgangswerten wurden bei 16 Patienten (89 %) im Wirksamkeitskollektiv zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse erreicht. Zwölf Patienten konnten frei sitzen, 9 konnten mit oder ohne Unterstützung stehen und 6 konnten mit oder ohne Unterstützung gehen.

Sechzehn Patienten (89 %) zeigten eine Verbesserung der CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl um ≥ 4 Punkte; 7 dieser Patienten erreichten die Höchstpunktzahl der CHOP-INTEND-Skala von 64. Ein Teilnehmer (6 %) zeigte eine Abnahme der Gesamtpunktzahl der CHOP-INTEND-Skala um ≥ 4 Punkte.

Von den Patienten, die bei der Zwischenanalyse die Studienvisite an Tag 365 erreicht hatten (n=9), wurde der Anteil bewertet, der eine klinisch manifeste SMA entwickelte. Die im Prüfplan definierten Kriterien für eine klinisch manifeste SMA waren ein altersangepasstes Körpergewicht unterhalb der fünften Perzentile gemäß WHO, eine Abnahme um 2 oder mehr entscheidenden Kurvenperzentilen der Gewichtszunahme, das Anlegen einer perkutanen Magensonde und/oder die Unfähigkeit, den erwarteten altersentsprechenden WHO-Meilenstein (freies Sitzen, Stehen mit Hilfe und auf Händen und Knien krabbeln) zu erreichen. Fünf Patienten (56 %) nahmen an Gewicht zu und erreichten einer normalen Entwicklung entsprechende WHO-Meilensteine. Obwohl 4 Patienten (44 %; jeder mit 2 SMN2-Genkopien) die im Prüfplan definierten Kriterien erfüllten, zeigten diese Patienten eine Gewichtszunahme und erreichten WHO-Meilensteine, einschließlich freies Sitzen, die bei einer SMA Typ I nicht erwartet werden.

Abbildung 2 zeigt einen Vergleich der erreichten motorischen Meilensteine von Patienten mit infantiler symptomatischer SMA und präsymptomatischer SMA.

Abbildung 2: Veränderung der motorischen Meilensteine gemäß HINE versus Studientage für Studie CS3B (Verum- und Scheinintervention), CS3A und CS5



Für die Abbildung verwendete Population: Nuture (CS5) – Kollektiv für die Zwischenauswertung der Wirksamkeit, CS3A – alle behandelten Patienten, CS3B – Wirksamkeitskollektiv.
Besuche mit <5 Patienten sind für keine der Studien abgebildet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Nusinersen nach einmaliger und mehrmaliger Gabe mittels intrathekaler Injektion wurde an pädiatrischen Patienten mit diagnostizierter SMA untersucht.

Resorption

Die intrathekale Injektion von Nusinersen in den Liquor sorgt dafür, dass Nusinersen vollständig für die Verteilung vom Liquor aus in die Zielgewebe des zentralen Nervensystems (ZNS) zur Verfügung steht. Die mittleren Talkonzentrationen von Nusinersen im Liquor kumulierten nach Gabe mehrerer Aufsättigungsdosen und Erhaltungsdosen etwa 1,4- bis 3-fach und erreichten innerhalb von ca. 24 Monaten einen *Steady State*. Nach intrathekaler Verabreichung waren die niedrigsten Nusinersen-Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Talkonzentration im Liquor relativ niedrig. Die medianen T_{max} -Werte im Plasma reichten von 1,7 bis 6,0 Stunden. Die mittleren C_{max} - und AUC-Werte im Plasma stiegen über den ausgewerteten Dosisbereich etwa dosisproportional an. Nach Mehrfachgabe findet keine Akkumulation bei den Plasmaexpositionsparmetern (C_{max} und AUC) statt.

Verteilung

Autopsiedaten von Patienten (n=3) zeigen, dass intrathekal verabreichtes Nusinersen innerhalb des ZNS breit verteilt wird und in den Zielgeweben des Rückenmarks therapeutische Konzentrationen erreicht. Nusinersen wurde auch in Neuronen und anderen Zellarten im Rückenmark und Gehirn nachgewiesen und war auch in peripheren Geweben wie Skelettmuskulatur, Leber und Nieren zu finden.

Biotransformation

Nusinersen wird langsam und vorwiegend über eine durch Exonuklease (3'- und 5')-vermittelte Hydrolyse verstoffwechselt; es ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor oder Induktor von CYP450-Enzymen.

Elimination

Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit im Liquor wird auf 135 bis 177 Tage geschätzt. Der primäre Ausscheidungsweg von Nusinersen und seinen Metaboliten ist voraussichtlich die Ausscheidung über den Harn.

Interaktionen

In vitro-Studien zeigten, dass Nusinersen keine Induktion oder Inhibition des oxidativen CYP450-vermittelten Stoffwechsels bewirkt, und es sollte daher nicht mit anderen Arzneimitteln um diese Stoffwechselwege konkurrieren. Nusinersen ist kein Substrat oder Inhibitor von humanem BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 oder BSEP-Transportern.

Eigenschaften bei besonderen Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Nusinersen wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Auswirkung einer Leber- oder Niereninsuffizienz als Kovariablen konnte angesichts der Seltenheit von Patienten, die eine klinisch relevante Leber- oder Niereninsuffizienz aufweisen, im populationspharmakokinetischen Modell nicht umfassend bewertet werden. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keine erkennbare Korrelation zwischen klinisch-chemischen Leber- und Nierenmarkern und einer interindividuellen Variabilität.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Mehrheit der untersuchten Patienten war kaukasisch. Die populationspharmakokinetische Analyse deutet darauf hin, dass die ethnische Zugehörigkeit wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nusinersen hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese

Langzeitstudien an Tieren zur Bewertung des karzinogenen Potentials von Nusinersen wurden nicht durchgeführt.

Mutagenese

Nusinersen zeigte keine Anzeichen für Genotoxizität.

Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien wurden an Mäusen und Kaninchen nach subkutaner Anwendung von Nusinersen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder auf die embryofetale Entwicklung oder die prä-/postnatale Entwicklung beobachtet.

Toxikologie

In Toxizitätsstudien (14 Wochen und 53 Wochen) mit wiederholter intrathekaler Applikation bei juvenilen Cynomolgen erwies sich Nusinersen als gut verträglich. Die Ausnahme war ein vorübergehendes akutes Defizit an Reflexen im Bereich der unteren Wirbelsäule, das in jeder Studie unter den höchsten Dosisstärken auftrat (3 oder 4 mg pro Dosis, entsprechend 30 oder 40 mg pro intrathekaler Dosis bei Patienten). Diese Wirkungen wurden innerhalb von mehreren Stunden nach der Gabe der Dosis beobachtet und bildeten sich im Allgemeinen innerhalb von 48 Stunden wieder zurück.

In der 53-wöchigen Studie mit intrathekalen Applikation, die an Cynomolgen durchgeführt wurde, wurden nach Dosisstärken bis zum 14-fachen der empfohlenen jährlichen klinischen Erhaltungsdosis keine toxischen Wirkungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenn keine Kühlung verfügbar ist, kann Spinraza in der Originalverpackung lichtgeschützt und bei bis zu 30°C für bis zu 14 Tage aufbewahrt werden.

Vor der Anwendung können ungeöffnete Spinraza-Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank entnommen und, falls nötig, wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Wenn das Arzneimittel aus der Originalverpackung herausgenommen wurde, darf die Gesamtdauer, die das Arzneimittel ungekühlt gelagert wurde, maximal 30 Stunden bei einer Temperatur von höchstens 25°C betragen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml in einer Durchstechflasche aus Typ I-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und Kunststoffkappe.
Packungen mit einer Durchstechflasche pro Umkarton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung

1. Die Spinraza-Durchstechflasche muss vor der Anwendung auf Schwebeteilchen untersucht werden. Wenn Schwebeteilchen zu sehen sind und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht klar und farblos ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

2. Bei der Vorbereitung der Spinraza-Lösung zur intrathekalen Anwendung ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.
3. Vor der Anwendung sollte die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank entnommen werden und sich auf Raumtemperatur (25°C) erwärmen, wozu aber keine externen Wärmequellen verwendet werden dürfen.
4. Wenn die Durchstechflasche ungeöffnet bleibt und die Lösung nicht verwendet wird, sollte sie wieder zurück in den Kühlschrank gestellt werden (siehe Abschnitt 6.4).
5. Nehmen Sie unmittelbar vor der Anwendung die Kunststoffkappe ab, stechen Sie mit der Nadel der Spritze durch die Mitte der Versiegelung in die Durchstechflasche und entnehmen Sie die erforderliche Menge. Spinraza darf nicht verdünnt werden. Die Verwendung von externen Filtern ist nicht erforderlich.
6. Wenn die in die Spritze aufgezogene Lösung nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird, muss sie entsorgt werden.
7. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1188/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Zur Bewertung der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Nusinersen bei symptomatischen Patienten mit spinaler Muskelatrophie soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine unverblindete Verlängerungsstudie der Phase 3 durchführen (SHINE; CS11) und die Ergebnisse dieser Studie einreichen.	Einreichung der Studienergebnisse: August 2023
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Zur Bewertung der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten mit spinaler Muskelatrophie soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine unverblindete Studie der Phase 2 durchführen (NURTURE (SM201)) und die Ergebnisse dieser Studie einreichen.	Einreichung der Studienergebnisse: April 2023

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spinraza 12 mg Injektionslösung
Nusinersen

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 5 ml-Durchstechflasche enthält Nusinersen-Natrium, entsprechend 12 mg Nusinersen (2,4 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intrathekale Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1188/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Spinraza 12 mg Injektionslösung
Nusinersen
Intrathekale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Spinraza 12 mg Injektionslösung

Nusinersen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Spinraza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten bevor Sie oder Ihr Kind Spinraza erhalten?
3. Wie wird Spinraza angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Spinraza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Spinraza und wofür wird es angewendet?

Spinraza enthält den Wirkstoff *Nusinersen*, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als *Antisense-Oligonukleotide* bezeichnet werden. Spinraza wird zur Behandlung einer genetisch bedingten Erkrankung namens *spinale Muskelatrophie* (SMA) angewendet.

Spinale Muskelatrophie wird durch einen Mangel an einem Eiweiß (Protein) im Körper hervorgerufen, das als *Survival Motor Neuron* oder kurz SMN bezeichnet wird. Dies führt zum Verlust von Nervenzellen in der Wirbelsäule mit daraus resultierender Muskelschwäche in Schultern, Hüfte, Oberschenkeln und im Bereich des oberen Rückens. Es können auch die für die Atmung und das Schlucken erforderlichen Muskeln geschwächt sein.

Spinraza wirkt, indem es den Körper dabei unterstützt, mehr von dem SMN-Protein zu bilden, an dem bei Menschen mit SMA ein Mangel besteht. Dadurch wird der Verlust von Nervenzellen reduziert und die Muskelstärke kann so verbessert werden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie oder Ihr Kind Spinraza erhalten?

Spinraza darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie oder Ihr Kind **allergisch gegen Nusinersen** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie oder Ihr Kind mit Spinraza behandelt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es besteht ein Risiko, dass nach der Gabe von Spinraza mittels Lumbalpunktion (siehe Abschnitt 3) Nebenwirkungen auftreten. Diese können Kopfschmerzen, Erbrechen und Rückenschmerzen einschließen. Weiterhin können bei sehr jungen Patienten und bei Patienten mit Skoliose (Wirbelsäulenverkrümmung) Schwierigkeiten mit dieser Art der Anwendung eines Arzneimittels auftreten.

Andere Arzneimittel, die derselben Arzneimittelklasse angehören wie Spinraza, haben nachweislich eine Wirkung auf die Zellen im Blut, die für die Blutgerinnung zuständig sind. Bevor Sie oder Ihr Kind Spinraza erhalten, kann Ihr Arzt deshalb möglicherweise eine Blutuntersuchung anordnen, um die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes oder des Blutes Ihres Kindes zu überprüfen. Dies ist nicht unbedingt jedes Mal notwendig, wenn Sie oder Ihr Kind mit Spinraza behandelt werden.

Andere Arzneimittel, die derselben Arzneimittelklasse angehören wie Spinraza, haben nachweislich einen Einfluss auf die Nieren. Bevor Sie oder Ihr Kind Spinraza erhalten, kann Ihr Arzt deshalb möglicherweise eine Urinuntersuchung anordnen, um Ihre Nierenfunktion oder die Ihres Kindes zu überprüfen. Dies ist nicht unbedingt jedes Mal notwendig, wenn Sie oder Ihr Kind mit Spinraza behandelt werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Spinraza bei Ihnen oder bei Ihrem Kind angewendet wird.

Anwendung von Spinraza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Es ist vorzuziehen, die Anwendung von Spinraza während der Schwangerschaft und Stillzeit zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spinraza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Spinraza enthält eine geringe Menge Natrium

Spinraza enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. Es ist nahezu „natriumfrei“ und kann von Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, angewendet werden.

3. Wie wird Spinraza angewendet?

Die übliche Dosis Spinraza beträgt 12 mg.

Spinraza wird Ihnen oder Ihrem Kind injiziert:

- Am ersten Tag der Behandlung, Tag 0
- Dann ungefähr an Tag 14, Tag 28 und Tag 63
- Danach einmal alle 4 Monate.

Spinraza wird Ihnen bzw. Ihrem Kind als Injektion in den unteren Rücken gegeben. Diese Injektion wird als Lumbalpunktion bezeichnet; dazu wird eine Nadel in den Raum um das Rückenmark eingeführt. Die Behandlung wird von einem Arzt vorgenommen, der Erfahrung mit der Durchführung von Lumbalpunktionen hat. Sie oder Ihr Kind erhalten ggf. auch ein Arzneimittel, das Sie während der Behandlung entspannt oder einschlafen lässt.

Wie lange wird Spinraza angewendet?

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie oder Ihr Kind mit Spinraza behandelt werden müssen. Brechen Sie die Behandlung mit Spinraza nicht ab, sofern Ihr Arzt es Ihnen nicht ausdrücklich sagt.

Wenn Sie oder Ihr Kind eine Injektion versäumen

Wenn Sie oder Ihr Kind eine Dosis von Spinraza versäumen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, damit die Behandlung mit Spinraza so bald wie möglich durchgeführt werden kann.

Wenn Sie Fragen zur Anwendung von Spinraza haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen der Lumbalpunktion

Während der Gabe von Spinraza oder kurz danach können Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Lumbalpunktion auftreten. Die meisten dieser Nebenwirkungen werden innerhalb von 72 Stunden nach der Behandlung gemeldet.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rückenschmerzen
- Kopfschmerz

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erbrechen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Spinraza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“/“verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenn keine Kühlung verfügbar ist, kann Spinraza in der Originalverpackung lichtgeschützt und bei bis zu 30°C für bis zu 14 Tage aufbewahrt werden.

Ungeöffnete Spinraza-Durchstechflaschen können aus dem Kühlschrank entnommen und, falls nötig, wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Wenn das Arzneimittel aus der Originalverpackung herausgenommen wurde, darf die Gesamtdauer, die das Arzneimittel ungekühlt gelagert wurde, maximal 30 Stunden bei einer Temperatur von höchstens 25°C betragen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Spinraza enthält

- Der Wirkstoff ist Nusinersen.
- Jede 5 ml-Durchstechflasche enthält Nusinersen-Natrium, entsprechend 12 mg Nusinersen.
- Ein Milliliter enthält 2,4 mg Nusinersen.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Spinraza aussieht und Inhalt der Packung

Spinraza ist eine klare, farblose Injektionslösung.

Jeder Umkarton Spinraza enthält eine Durchstechflasche.

Jede Durchstechflasche ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Pharmazeutischer Unternehmer

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

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 Latvijā
Tel: +371 678 93561

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

1. Die Spinraza-Durchstechflasche muss vor der Anwendung auf Schwebeteilchen untersucht werden. Wenn Schwebeteilchen zu sehen sind und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht klar und farblos ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
2. Bei der Vorbereitung der Spinraza-Lösung zur intrathekalen Anwendung ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.
3. Vor der Anwendung sollte die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank entnommen werden und sich auf Raumtemperatur (25°C) erwärmen, wozu aber keine externen Wärmequellen verwendet werden dürfen.

4. Wenn die Durchstechflasche ungeöffnet bleibt und die Lösung nicht verwendet wird, sollte sie wieder zurück in den Kühlschrank gestellt werden.
5. Nehmen Sie unmittelbar vor der Anwendung die Kunststoffkappe ab, stechen Sie mit der Nadel der Spritze durch die Mitte der Versiegelung in die Durchstechflasche und entnehmen Sie die erforderliche Menge. Spinraza darf nicht verdünnt werden. Die Verwendung von externen Filtern ist nicht erforderlich.
6. Spinraza wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert.
7. Die Injektion darf nicht in Hautareale appliziert werden, die Anzeichen einer Infektion oder Entzündung zeigen.
8. Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Spinraza eine der zu injizierenden Menge Spinraza entsprechende Menge Liquor zu entnehmen.
9. Wenn die in die Spritze aufgezogene Lösung nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird, muss sie entsorgt werden.
10. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.