

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spinraza 12 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 5 ml bevat nusinersen-natrium overeenkomend met 12 mg nusinersen. Elke ml bevat 2,4 mg nusinersen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing met een pH van ongeveer 7,2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Spinraza is geïndiceerd voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Spinraza mag alleen worden ingezet door een arts met ervaring in de behandeling van spinale spieratrofie (*spinal muscular atrophy* - SMA).

De beslissing om te behandelen moet gebaseerd zijn op een deskundige, geïndividualiseerde evaluatie van de verwachte voordelen van behandeling voor de patiënt, afgewogen tegen het mogelijke risico van behandeling met Spinraza. Patiënten met aanzienlijke hypotonie en ademhalingsfalen bij de geboorte, waarbij Spinraza niet is onderzocht, ervaren mogelijk geen klinisch betekenisvol voordeel vanwege een ernstige deficiëntie van het SMN-eiwit.

Dosering

Spinraza is bestemd voor intrathecaal gebruik via lumbaalpunctie.

De aanbevolen dosering is 12 mg (5 ml) per toediening.

Behandeling met Spinraza dient zo snel mogelijk na diagnose te worden ingezet met 4 oplaaddoses op dag 0, 14, 28 en 63. Daarna dient om de 4 maanden een onderhoudsdosis te worden toegediend.

Duur van de behandeling

Er is geen informatie beschikbaar over de werkzaamheid van dit geneesmiddel op lange termijn. De noodzaak om de behandeling voort te zetten moet regelmatig worden herbeoordeeld en op individuele basis worden overwogen, afhankelijk van de klinische presentatie van de patiënt en diens respons op de therapie.

Uitgestelde of gemiste doses

Indien een oplaaddosis wordt uitgesteld of gemist, dient Spinraza zo snel mogelijk te worden toegediend, met ten minste 14 dagen tussen twee doses, en moet de toediening worden voortgezet met de voorgeschreven frequentie. Indien een onderhoudsdosis wordt uitgesteld of gemist, dient Spinraza zo snel mogelijk te worden toegediend, en moet de toediening om de 4 maanden worden voortgezet.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Spinraza is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn niet vastgesteld en deze patiënten dienen zorgvuldig te worden geobserveerd.

Leverinsufficiëntie

Spinraza is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het metabolisme van Spinraza verloopt niet via het cytochroom-P450-enzymstelsel in de lever. Het is daarom onwaarschijnlijk dat er dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Wijze van toediening

De behandeling moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het verrichten van lumbaalpuncties.

Spinraza wordt toegediend als een intrathecale bolusinjectie gedurende 1 tot 3 minuten, met behulp van een naald voor spinale anesthesie. De injectie mag niet worden toegediend in gebieden van de huid waar tekenen van infectie of ontsteking zijn. Het wordt aangeraden vóór toediening van Spinraza een volume cerebrospinale vloeistof (CSV) equivalent aan het te injecteren volume Spinraza te verwijderen.

Bij de toediening van Spinraza kan sedatie nodig zijn, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt.

Voor geleiding van de intrathecale toediening van Spinraza kan echoscopie (of een andere beeldvormende techniek) worden overwogen, met name bij jongere patiënten en bij patiënten met scoliose. Bij het bereiden en toedienen van Spinraza dienen aseptische technieken te worden gebruikt; zie de instructies voor gebruik in rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lumbaalpunctie

Er bestaat een risico op bijwerkingen die verband houden met de lumbaalpunctie (bijv. hoofdpijn, rugpijn, braken, zie rubriek 4.8). Mogelijke problemen met deze toedieningsweg kunnen voorkomen bij zeer jonge patiënten en patiënten met scoliose. Het gebruik van echoscopie of andere beeldvormingstechnieken als hulpmiddel bij de intrathecale toediening van Spinraza kan worden overwogen naar het oordeel van de arts.

Trombocytopenie en afwijkingen in de coagulatie

Trombocytopenie en afwijkingen in de coagulatie, waaronder acute, ernstige trombocytopenie, zijn waargenomen na toediening van andere subcutaan of intraveneus toegediende antisense-

oligonucleotiden. Indien dit klinisch is geïndiceerd, wordt aanbevolen om vóór de toediening van Spinraza laboratoriumonderzoek van bloedplaatjes en coagulatie uit te voeren.

Renale toxiciteit

Renale toxiciteit is waargenomen na toediening van andere subcutaan of intraveneus toegediende antisense-oligonucleotiden. Indien dit klinisch is geïndiceerd, wordt aanbevolen om het eiwitgehalte in de urine te bepalen (bij voorkeur op een monster van de eerste ochtendurine). Bij een aanhoudend verhoogd eiwitgehalte in de urine dient verdere evaluatie te worden overwogen.

Hydrocefalus

In de post-marketingsetting zijn er bij patiënten die werden behandeld met nusinersen meldingen geweest van communicerende hydrocefalus die niet gerelateerd was aan meningitis of bloeding. Bij sommige patiënten werd een ventriculoperitoneale shunt geïmplanteerd. Bij patiënten met verminderd bewustzijn moet een onderzoek op hydrocefalus worden overwogen. De voordelen en risico's van behandeling met nusinersen bij patiënten met een ventriculoperitoneale shunt zijn momenteel niet bekend en er dient zorgvuldig te worden overwogen of de behandeling moet worden voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat nusinersen geen inductor of remmer van CYP450-gemedieerd metabolisme is. *In-vitro*-onderzoeken wijzen uit dat de kans op interacties met nusinersen door competitie voor plasma-eiwitbinding, of competitie met of remming van transporteiwitten laag is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nusinersen bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Spinraza te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nusinersen/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Spinraza moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij toxiciteitsonderzoeken bij dieren werd er geen effect waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar ten aanzien van de mogelijke effecten op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Spinraza heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsbeoordeling van Spinraza was gebaseerd op twee klinische fase 3-onderzoeken bij zuigelingen (CS3B) en kinderen (CS4) met SMA, in combinatie met open-label onderzoeken bij presymptomatische zuigelingen die genetisch gediagnosticeerd waren met SMA en bij zuigelingen en kinderen met SMA. Van de 260 patiënten die Spinraza maximaal 4 jaar kregen, waren er 154 patiënten die ten minste 1 jaar behandeld werden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiegegevens:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1: Bijwerkingen die worden gerelateerd aan de lumbaalpunctie gemeld in CS4 (eerste SMA-symptomen op latere leeftijd) met een incidentie die ten minste 5% hoger is bij patiënten die behandeld werden met Spinraza ten opzichte van de controlegroep die een schijnbehandeling kreeg

MedDRA systeem/orgaanklasse	MedDRA voorkeursterm	Frequentie categorie voor Spinraza, n=84
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken*	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn*	Zeer vaak

*Bijwerkingen die beschouwd worden als gerelateerd aan de lumbaalpunctie. Deze bijwerkingen kunnen worden beschouwd als manifestaties van postlumbaalpunctiesyndroom.

Post-marketingervaring

Er zijn bijwerkingen vastgesteld tijdens gebruik van Spinraza na goedkeuring. Bij patiënten die met Spinraza werden behandeld via lumbaalpunctie is ernstige infectie, zoals meningitis, waargenomen. Communicerende hydrocefalus is ook waargenomen. De frequentie van deze reacties is niet bekend aangezien ze in de post-marketingsetting werden gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn bijwerkingen waargenomen die in verband werden gebracht met de toediening van Spinraza via lumbaalpunctie. De meeste van deze bijwerkingen worden gemeld binnen 72 uur na de procedure. De incidentie en ernst van deze bijwerkingen kwamen overeen met de bijwerkingen die te verwachten zijn bij lumbaalpunctie. Er zijn geen ernstige complicaties van lumbaalpunctie, zoals ernstige infecties, waargenomen in de klinische onderzoeken met Spinraza.

Een aantal bijwerkingen die vaak gepaard gaan met lumbaalpunctie (bijv. hoofdpijn en rugpijn) konden niet worden beoordeeld bij de zuigelingenpopulatie die aan Spinraza werd blootgesteld wegens de beperkte communicatie die eigen is aan deze leeftijdscategorie.

Immunogeniciteit

De immunogene respons op nusinersen is vastgesteld bij 229 patiënten door beoordeling van antigeneesmiddel-antilichamen (ADA's) in plasmamonsters na toediening ten opzichte van de uitgangswaarde. De algehele incidentie van ADA's was laag: 13 patiënten (6%) ontwikkelden behandelingsgerelateerde ADA's; bij 2 van hen was dit van voorbijgaande aard, bij 5 van hen was dit persistent, en bij 6 van hen werd dit niet bevestigd. De ontwikkeling van ADA's had geen merkbaar effect op de klinische respons, het optreden van bijwerkingen of het farmacokinetisch profiel van nusinersen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn in klinische onderzoeken geen gevallen van overdosering gemeld die in verband werden gebracht met bijwerkingen.

In geval van een overdosis dient ondersteunende medische zorg te worden verleend waaronder overleg met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en zorgvuldige controle van de klinische status van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

F Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor aandoeningen van het skeletspierstelsel, ATC-code: M09AX07

Werkingsmechanisme

Nusinersen is een antisense-oligonucleotide (ASO) dat de inclusie van exon 7 in messenger-ribonucleïnezuur (mRNA)-transcripten van 'survival motor neuron 2' (SMN2) verhoogt, door te binden aan een 'intronic splice silencing site' (ISS-N1) in intron 7 van het pre-messenger ribonucleïnezuur (pre-mRNA) van SMN2. Door deze binding verdringt het ASO de splicingfactoren die normaal gesproken de splicing onderdrukken. Verdringing van deze factoren leidt ertoe dat exon 7 in het mRNA van SMN2 aanwezig blijft en daarom kan, wanneer SMN2-mRNA wordt gevormd, dit worden getranslateerd naar het functionele SMN-eiwit van volledige lengte.

SMA is een progressieve neuromusculaire aandoening die het gevolg is van mutaties in chromosoom 5q in het SMN1-gen. Een tweede gen, SMN2, dat zich in de nabijheid van SMN1 bevindt, is verantwoordelijk voor de productie van een kleine hoeveelheid SMN-eiwit. SMA is een aandoening met een klinisch spectrum waarbij de ernst van de aandoening gerelateerd is aan een lager aantal kopieën van het SMN2-gen en een jongere leeftijd waarop de symptomen zich voor het eerst voordoen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Symptomatische patiënten

Eerste symptomen op zuigelingenleeftijd

Het onderzoek CS3B (ENDEAR) was een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek met een controle bestaande uit een schijnbehandeling (sham), uitgevoerd bij 121 symptomatische zuigelingen ≤ 7 maanden oud bij wie SMA was vastgesteld (symptomen deden zich voor het eerst voor op een leeftijd jonger dan 6 maanden). CS3B was opgezet ter beoordeling van het effect van Spinraza op de motorische functie en de overleving. Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar een groep die Spinraza kreeg (volgens het goedgekeurde doseringsschema) of een controlegroep die de schijnbehandeling kreeg; de duur van de behandeling varieerde van 6 tot 442 dagen.

De mediane leeftijd waarop de klinische klachten en symptomen van SMA zich voor het eerst voordeden, was 6,5 weken voor patiënten die Spinraza kregen en 8 weken voor patiënten die de

schijnbehandeling kregen; 99% van de patiënten had 2 kopieën van het SMN2-gen, en bij deze patiënten werd het daarom hoogstwaarschijnlijk geacht dat zij SMA-type I zouden ontwikkelen. De mediane leeftijd waarop de patiënten hun eerste dosis kregen was 164,5 dagen voor patiënten die de behandeling kregen, en 205 dagen voor patiënten die de schijnbehandeling kregen. De ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren grotendeels vergelijkbaar bij patiënten die Spinraza kregen en bij patiënten die de schijnbehandeling kregen, behalve dat onder de patiënten die Spinraza kregen er, in vergelijking met de patiënten die de schijnbehandeling kregen, in de uitgangssituatie een hoger percentage was met een paradoxale ademhaling (89% vs. 66%), pneumonie of respiratoire symptomen (35% vs. 22%), moeite met slikken of voedingsproblemen (51% vs. 29%) en een noodzaak tot ademhalingsondersteuning (26% vs. 15%).

Bij de definitieve analyse was er een statistisch significant hoger percentage patiënten die de definitie van responder voor een motorische mijlpaal bereikten in de groep die Spinraza had gekregen (51%) ten opzichte van de controlegroep die de schijnbehandeling had gekregen (0%) ($p < 0,0001$). Het primaire eindpunt dat werd beoordeeld was de tijd tot overlijden of tot permanente beademing (≥ 16 uur beademing/dag continu gedurende > 21 dagen in afwezigheid van een acuut reversibel voorval of tracheostomie). Er werden statistisch significante effecten waargenomen bij patiënten in de groep die Spinraza kreeg ten opzichte van patiënten in de controlegroep die de schijnbehandeling kreeg wat betreft de voorvalvrije overleving, de algehele overleving, het percentage patiënten bij wie de definitie van responder voor een motorische mijlpaal werd bereikt, en het percentage patiënten met een verbetering van ten minste 4 punten ten opzichte van de uitgangswaarde op de score voor de *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP INTEND) (Tabel 2).

Van de set patiënten in het onderzoek op basis waarvan de werkzaamheid werd beoordeeld (werkzaamheidsset) hadden 18 patiënten (25%) in de groep die Spinraza kreeg en 12 patiënten (32%) in de controlegroep die de schijnbehandeling kreeg, permanente beademing nodig. Van deze patiënten waren er 6 patiënten (33%) in de groep die Spinraza kreeg en 0 patiënten (0%) in de controlegroep die de schijnbehandeling kreeg die voldeden aan de criteria voor responder voor een motorische mijlpaal die in het protocol waren gedefinieerd.

Tabel 2: Primaire en secundaire eindpunten bij de definitieve analyse – onderzoek CS3B

Werkzaamheidsparameter	Patiënten behandeld met Spinraza	Patiënten in de sham-controlegroep
Overleving		
Voorvalvrije overleving²		
Aantal patiënten dat overleed of permanente beademing kreeg	31 (39%)	28 (68%)
Hazardratio (95%-BI)	0,53 (0,32 - 0,89)	
p-waarde ⁶	p = 0,0046	
Algehele overleving²		
Aantal patiënten dat overleed	13 (16%)	16 (39%)
Hazardratio (95%-BI)	0,37 (0,18 - 0,77)	
p-waarde ⁶	p = 0,0041	

Werkzaamheidsparameter	Patiënten behandeld met Spinraza	Patiënten in de sham-controlegroep
Motorische functie		
Motorische mijlpaal³		
Percentage dat de vooraf gedefinieerde criteria voor responder voor een motorische mijlpaal bereikte (HINE sectie 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p < 0,0001	0 (0%)
Percentage op dag 183	41%	5%
Percentage op dag 302	45%	0%
Percentage op dag 394	54%	0%
Percentage met verbetering in totale score voor motorische mijlpaal	49 (67%)	5 (14%)
Percentage met verslechtering in totale score voor motorische mijlpaal	1 (1%)	8 (22%)
CHOP INTEND³		
Percentage bij wie een verbetering van 4 punten werd bereikt	52 (71%) p < 0,0001	1 (3%)
Percentage bij wie een verslechtering van 4 punten werd bereikt	2 (3%)	17 (46%)
Percentage met verbetering, in welke mate dan ook	53 (73%)	1 (3%)
Percentage met verslechtering, in welke mate dan ook	5 (7%)	18 (49%)

¹Het CS3B-onderzoek werd gestopt na een positieve statistische analyse van het primaire eindpunt bij tussentijdse analyse (statistisch significant hoger percentage patiënten dat de definitie van responder voor een motorische mijlpaal bereikte in de groep die Spinraza had gekregen (41%) ten opzichte van de controlegroep die de schijnbehandeling had gekregen (0%) (p < 0,0001)).

²Bij de definitieve analyse werden de voorvalvrije overleving en de algehele overleving beoordeeld aan de hand van de 'intent-to-treat' (ITT)-populatie (ITT voor Spinraza n=80; voor de sham-controlegroep n=41).

³Bij de definitieve analyse werden de analyses van de CHOP INTEND-score en de motorische mijlpalen uitgevoerd op de werkzaamheidsset (Spinraza n=73; sham-controlegroep n=37).

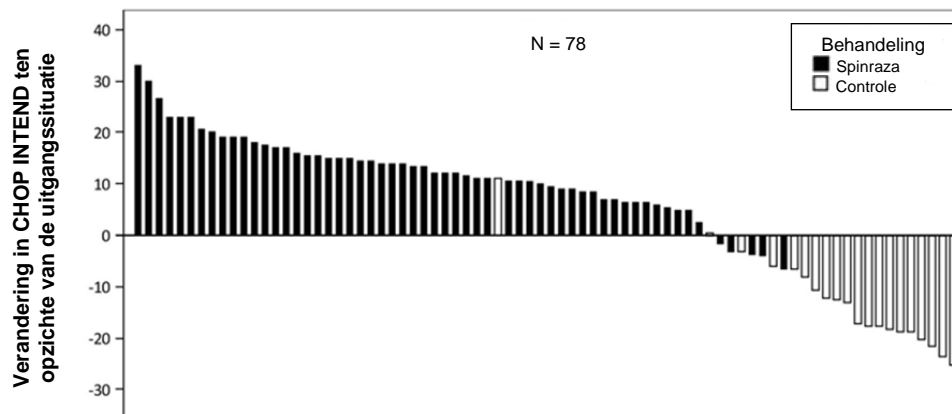
⁴Beoordeeld bij het laatst afgelegde onderzoeksbezoek op dag 183, dag 302 of dag 394.

⁵Volgens sectie 2 van het *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE): een toename van ≥ 2 punten (of maximale score) op vermogen te schoppen, óf een toename van ≥ 1 punt op de motorische mijlpalen met betrekking tot hoofdbewegingen, rollen, zitten, kruipen, staan, of lopen, én verbetering in meer categorieën van motorische mijlpalen dan verslechtering, geldt voor deze primaire analyse als responder.

⁶Gebaseerd op log-ranktest, gestratificeerd naar duur van de ziekte.

De mate van verbetering wat betreft de CHOP INTEND is weergegeven in figuur 1 (verandering ten opzichte van de score in de uitgangssituatie voor elke proefpersoon).

Figuur 1: Verandering in CHOP INTEND van de uitgangssituatie tot het laatst afgelegde onderzoeksbezoek op dag 183, dag 302 of dag 394 – ENDEAR-onderzoek /CS3B (werkzaamheidsset, WS)



Opmerking 1: Kortste staven op de nullijn geven een waarde van 0 aan.

Opmerking 2: Van de 110 patiënten in de werkzaamheidsset overleden er 29 patiënten (13 (18%) in de groep die Spinraza kreeg en 16 (43%) in de controlegroep) en werden 3 patiënten teruggetrokken vanwege een andere reden dan overlijden (2 (3%) in de groep die Spinraza kreeg en 1 (3%) in de controlegroep); deze patiënten zijn daarom niet meegenomen in deze analyse van de werkzaamheidsset (WS).

Deze resultaten worden ondersteund door een open-label fase 2-onderzoek bij symptomatische patiënten bij wie SMA was gediagnosticeerd (CS3A). De mediane leeftijd waarop de klinische klachten en symptomen van SMA zich voor het eerst voordeden was 56 dagen en de patiënten hadden 2 kopieën van het SMN2-gen (n=17) of 3 kopieën van het SMN2-gen (n=2) (bij 1 patiënt was het aantal kopieën van het SMN2-gen niet bekend). Bij de patiënten in dit onderzoek werd het hoogstwaarschijnlijk geacht dat zij SMA-type I zouden ontwikkelen. De mediane leeftijd waarop zij de eerste dosis kregen was 162 dagen.

Op het moment van de geplande tussentijdse analyse was de mediane deelnametijd van de patiënten aan het onderzoek 670 dagen. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat verbetering vertoonde in één of meer categorieën van motorische mijlpalen (volgens sectie 2 van het *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE): een toename van ≥ 2 punten (of maximale score) op vermogen te schoppen of dingen bewust vast te pakken, óf een toename van ≥ 1 punt op de motorische mijlpalen met betrekking tot hoofdbewegingen, rollen, zitten, kruipen, staan, of lopen). Op dat moment hadden 13 van de 20 patiënten (65%) het primaire eindpunt bereikt, met een aanhoudende verbetering wat betreft het gemiddelde bereiken van motorische mijlpalen in de loop van de tijd. Er werd een aanhoudende verbetering waargenomen in de gemiddelde CHOP INTEND-score op dag 694 ten opzichte van de uitgangssituatie (gemiddelde verandering 16,90). In totaal behaalden 11 van de 20 patiënten (55%) het eindpunt van een toename ≥ 4 punten op de totale CHOP INTEND-score ten tijde van hun laatste onderzoeksbezoek voor het afkappunt van de gegevens.

Eerste symptomen op latere leeftijd

Het onderzoek CS4 (CHERISH) was een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek met een controle bestaande uit een schijnbehandeling dat is uitgevoerd bij 126 symptomatische patiënten met SMA die later begon (symptomen deden zich voor het eerst voor na de leeftijd van 6 maanden). Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar een groep die Spinraza kreeg (3 oplaaddoses en onderhoudsdoses om de 6 maanden) of een controlegroep die een schijnbehandeling kreeg; de duur van de behandeling varieerde van 324 tot 482 dagen. De mediane leeftijd bij screening was 3 jaar, en de mediane leeftijd waarop de klinische klachten en symptomen van SMA zich voor het eerst voordeden was 11 maanden. De meerderheid van de patiënten (88%) heeft 3 kopieën van het SMN2-gen (8% heeft 2 kopieën, 2% heeft 4 kopieën en 2% heeft een onbekend aantal kopieën). In de uitgangssituatie hadden patiënten een gemiddelde score van 21,6 op de *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSSE), een gemiddelde *Revised Upper Limb Module* (RULM) van 19,1, hadden allen bereikt dat ze zelfstandig konden zitten en had geen enkele patiënt bereikt om zelfstandig

te kunnen lopen. Bij de patiënten in dit onderzoek werd het hoogstwaarschijnlijk geacht dat zij SMA-type II of III zouden ontwikkelen. De ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren over het algemeen vergelijkbaar, met uitzondering van een onbalans in het percentage patiënten dat ooit in staat was geweest zonder ondersteuning te staan (13% van de patiënten in de groep die Spinraza kreeg en 29% in de groep die de schijnbehandeling kreeg) of met ondersteuning te lopen (24% van de patiënten in de groep die Spinraza kreeg en 33% in de groep die de schijnbehandeling kreeg).

Bij de eindanalyse werd na 15 maanden een statistisch significante verbetering in HFMSE-score ten opzichte van de uitgangssituatie waargenomen in de groep die Spinraza kreeg, vergeleken met de sham-controlegroep (Tabel 3, Figuur 2). De analyse werd uitgevoerd op de ITT-populatie (Spinraza: n=84; sham-controlegroep: n=42), en HFMSE-gegevens na de uitgangssituatie voor patiënten die nog geen bezoek na 15 maanden hadden afgelegd, werden geïmputeerd door middel van de 'multiple imputation'-methode. Bij een analyse van de subset van patiënten in de ITT-populatie met waargenomen waarden in maand 15 werden consistente, statistisch significante resultaten gevonden. Van de patiënten met waargenomen waarden in maand 15 had een groter percentage met Spinraza behandelde personen een verbetering (respectievelijk 73% en 41%) en had een kleiner percentage met Spinraza behandelde personen een verslechtering (respectievelijk 23% en 44%) in totale HFMSE-score in vergelijking met de sham-controlegroep. Secundaire eindpunten, waaronder functionele maatstaven en het bereiken van motorische mijlpalen volgens de WHO, werden formeel statistisch getest en staan in Tabel 3.

Het sneller inzetten van de behandeling na het optreden van de eerste symptomen leidde tot eerdere en sterkere verbetering van de motorische functie dan het later inzetten van de behandeling; bij beide groepen trad echter een gunstig effect op vergeleken met de sham-controlegroep.

Tabel 3: Primaire en secundaire eindpunten bij de eindanalyse – onderzoek CS4¹

	Patiënten behandeld met Spinraza	Patiënten in de sham-controlegroep
HFMSE-score Verandering ten opzichte van uitgangssituatie in totale HFMSE-score na 15 maanden ^{1,2,3}	3,9 (95%-BI: 3,0 – 4,9) p = 0,0000001	-1,0 (95%-BI: -2,5 – 0,5)
Percentage patiënten met een verbetering van ten minste 3 punten vanaf de uitgangssituatie tot maand 15 ²	56,8% (95%-BI: 45,6 – 68,1) P=0,0006 ⁵	26,3% (95%-BI: 12,4 – 40,2)
RULM Gemiddelde verandering in totale RULM-score na 15 maanden ten opzichte van uitgangssituatie ^{2,3}	4,2 (95%-BI: 3,4 – 5,0) p=0.0000001 ⁶	0,5 (95%-BI: -0,6 – 1,6)
Motorische mijlpalen volgens de WHO Percentage patiënten dat na 15 maanden nieuwe motorische mijlpalen had bereikt ⁴	19,7% (95%-BI: 10,9 – 31,3) p=0,0811	5,9% (95%-BI: 0,7 – 19,7)

¹CS4 is stopgezet na een positieve statistische analyse van het primaire eindpunt bij de tussentijdse analyse (statistisch significante verbetering ten opzichte van de HFMSE-score in de uitgangssituatie werd waargenomen bij patiënten die behandeld waren met Spinraza vergeleken met de controlepatiënten die een schijnbehandeling hadden gekregen (Spinraza ten opzichte van sham-controlegroep: 4,0 versus -1,9; p=0,0000002)).

² Beoordeeld aan de hand van de 'intent-to-treat'-populatie (Spinraza n=84; sham-controlegroep n=42); gegevens voor patiënten die nog geen bezoek na 15 maanden hadden afgelegd, werden geïmputeerd door middel van de 'multiple imputation'-methode.

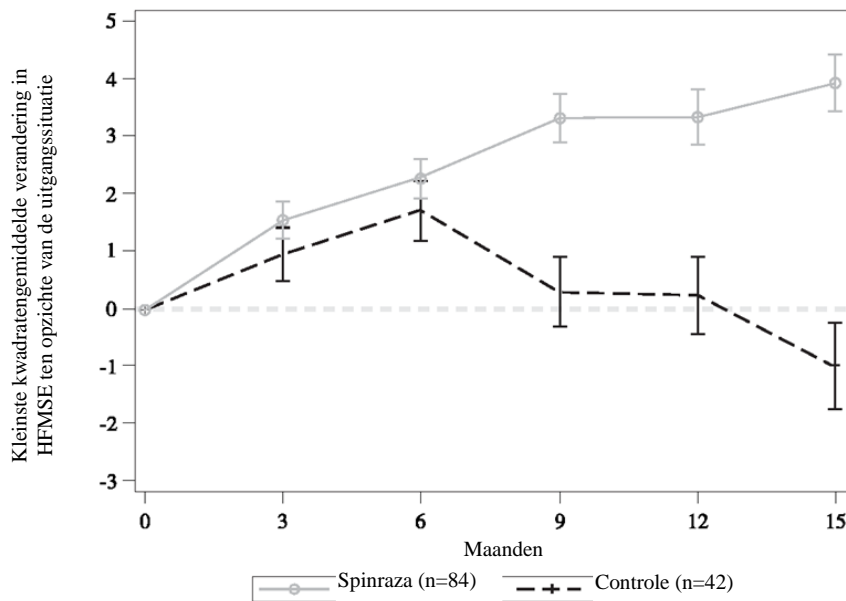
³Kleinste kwadratengemiddelde.

⁴Beoordeeld aan de hand van de werkzaamheidsset na 15 maanden (Spinraza n=66; sham-controlegroep n=34; analyses zijn gebaseerd op geïmputeerde gegevens wanneer er ontbrekende gegevens zijn).

⁵Gebaseerd op logistische regressie met effect van behandeling en aanpassing voor de leeftijd van elke patiënt bij de screening en HFMSE-score in de uitgangssituatie.

⁶Nominale p-waarde.

Figuur 2: Gemiddelde verandering in HFMSE-score ten opzichte van de Ausgangssituatie in de loop der tijd bij de eindanalyse (ITT) - onderzoek CS4 ^{1,2}



¹Gegevens voor patiënten die nog geen bezoek na 15 maanden hadden afgelegd, werden geïmputeerd door middel van de 'multiple imputation'-methode

²Foutenbalken geven +/- standaardfout weer

Deze resultaten worden ondersteund door 2 open-label onderzoeken (onderzoek CS2 en onderzoek CS12). De analyse werd uitgevoerd op 28 patiënten die hun eerste dosis hadden gekregen tijdens onderzoek CS2 en die daarna door waren gegaan met de verlengingsfase, onderzoek CS12. De deelnemers aan de onderzoeken waren patiënten die bij de eerste dosis 2 tot 15 jaar oud waren. Van de 28 patiënten waren er 3 die bij hun laatste onderzoeksbezoek ten minste 18 jaar oud waren. Eén van de 28 patiënten had 2 kopieën van het SMN2-gen, 21 hadden 3 kopieën en 6 patiënten hadden 4 kopieën.

De patiënten werden beoordeeld gedurende een behandelperiode van 3 jaar. Er werd een aanhoudende verbetering gezien bij patiënten met SMA-type II die een gemiddelde verbetering van de HFMSE-score ten opzichte van de Ausgangssituatie hadden van 5,1 (SD 4,05; n=11) op dag 253 en 9,1 (SD 6,61; n=9) op dag 1050. De gemiddelde totale score bedroeg 26,4 (SD 11,91) op dag 253 en 31,3 (SD 13,02) op dag 1050; er werd geen plateau waargenomen. Bij patiënten met SMA-type III werd een gemiddelde verbetering van de HFMSE-score ten opzichte van de Ausgangssituatie waargenomen van 1,3 (SD 1,87; n=16) op dag 253 en 1,2 (SD 4,64; n=11) op dag 1050. De gemiddelde totale score bedroeg 49,8 (SD 12,46) op dag 253 en 52,6 (SD 12,78) op dag 1050.

Bij patiënten met SMA-type II werd de *Upper Limb Module*-test uitgevoerd met een gemiddelde verbetering van 1,9 (SD 2,68; n=11) op dag 253 en 3,5 (SD 3,32; n=9) op dag 1050. De gemiddelde totale score bedroeg 13,8 (SD 3,09) op dag 253 en 15,7 (SD 1,92) op dag 1050.

De 6-minuten-looptest werd alleen uitgevoerd bij patiënten die konden lopen. Bij deze patiënten werd een gemiddelde verbetering gezien van 28,6 meter (SD 47,22; n=12) op dag 253 en 86,5 meter (SD 40,58; n=8) op dag 1050. De gemiddelde afstand bij de 6-minuten-looptest bedroeg 278,5 meter (SD 206,46) op dag 253 en 333,6 meter (SD 176,47) op dag 1050. Twee patiënten (type III) die eerder niet in staat waren zelfstandig te lopen, lukte het om zelfstandig te lopen, en één patiënt (type II) die niet kon lopen, lukte het om zelfstandig te lopen.

Presymptomatische zuigelingen

Onderzoek CS5 (NURTURE) is een open-label onderzoek bij presymptomatische zuigelingen die genetisch gediagnosticeerd waren met SMA en die op een leeftijd van 6 weken of jonger in het

onderzoek waren opgenomen. Bij de patiënten in dit onderzoek werd het hoogstwaarschijnlijk geacht dat zij SMA-type I of II zouden ontwikkelen. De mediane leeftijd waarop zij de eerste dosis kregen, was 19 dagen.

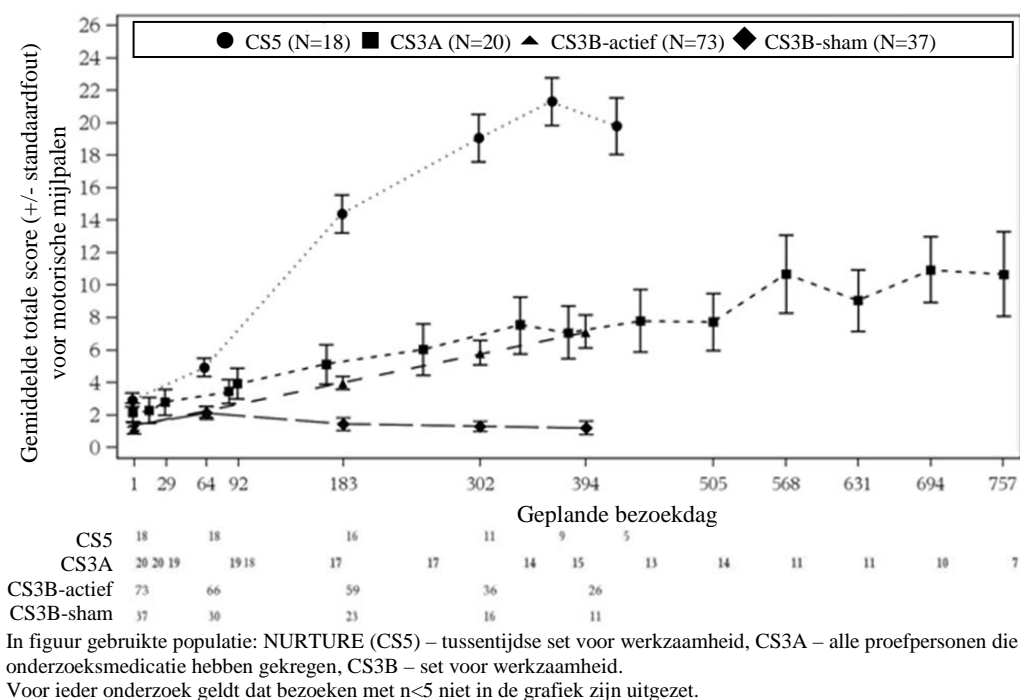
Bij de tussentijdse analyse hadden 18 van de 20 patiënten het bezoek op dag 64 afgelegd; de werkzaamheidsset bestond uit deze 18 patiënten (2 kopieën van het SMN2-gen: n=13; 3 kopieën van het SMN2-gen: n=5). De mediane deelnametijd aan het onderzoek was 317,5 dagen. Het primaire eindpunt dat op het moment van de tussentijdse analyse werd beoordeeld, was de tijd tot overlijden of tot respiratoire interventie (gedefinieerd als continue invasieve of niet-invasieve beademing gedurende ≥ 6 uur/dag en ≥ 7 opeenvolgende dagen óf een tracheostomie). Op het geplande moment voor tussentijdse analyse was het primaire eindpunt van overlijden of een respiratoire interventie voor geen van de patiënten opgetreden.

Patiënten bereikten mijlpalen die niet verwacht werden bij SMA-type I of II en die meer overeenstemmen met een normale ontwikkeling. Bij de tussentijdse analyse vertoonden 16 patiënten (89%) in de werkzaamheidsset verbeteringen in de HINE motorische mijlpalen vergeleken met de uitgangssituatie. Twaalf patiënten konden zelfstandig zitten, 9 konden met of zonder ondersteuning staan, en 6 konden met of zonder ondersteuning lopen. Zestien patiënten (89%) vertoonden een verbetering ≥ 4 punten in de totale CHOP INTEND-score, van wie 7 de maximale totale CHOP INTEND-score van 64 haalden. Eén proefpersoon (6%) had een afname ≥ 4 punten in de totale CHOP INTEND-score.

Het percentage patiënten dat klinische manifestatie van SMA ontwikkelde werd bepaald onder de patiënten die bij de tussentijdse analyse het bezoek op dag 365 hadden gehad (n=9). Criteria die in het protocol waren vastgelegd voor klinische manifestatie van SMA waren een voor de leeftijd gecorrigeerd lichaamsgewicht lager dan het vijfde percentiel volgens de WHO, een afname van 2 of meer grote percentielen in de gewichtsgroei-curve, plaatsing van een percutane maagsonde, en/of het niet bereiken van de verwachte WHO-mijlpalen voor hun leeftijd (zelfstandig zitten, staan met hulp, en kruipen op handen en knieën). Vijf patiënten (56%) hadden een gewichtstoename en bereikten mijlpalen volgens de WHO die overeenkwamen met een normale ontwikkeling. Hoewel er 4 patiënten (44%) waren (elk met 2 kopieën van het SMN2-gen) die aan de criteria in het protocol voldeden, hadden deze patiënten een gewichtstoename en bereikten ze door de WHO gedefinieerde mijlpalen, waaronder zelfstandig zitten, die niet overeenkwamen met SMA-type I.

In figuur 3 wordt een vergelijking getoond van het bereiken van motorische mijlpalen door patiënten met symptotomatische SMA die zich voor het eerst op zuigelingenleeftijd manifesteerde, en presymptotomatische SMA.

Figuur 3: Verandering in HINE motorische mijlpalen ten opzichte van het aantal onderzoeksdagen voor onderzoek CS3B (behandeld en sham-controlegroep), CS3A en CS5



5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van een enkele dosis en meerdere doses nusinersen, toegediend via intrathecale injectie, zijn vastgesteld bij pediatrische patiënten die met SMA waren gediagnosticeerd.

Absorptie

Door intrathecale injectie van nusinersen in de cerebrospinale vloeistof (CSV) kan nusinersen zich volledig verspreiden vanuit de CSV naar de doelweefsels in het centraal zenuwstelsel (CZS). De gemiddelde dalconcentraties van nusinersen in de CSV accumuleerden na meerdere oplaad- en onderhoudsdoses tot een 1,4- tot 3-voudige concentratie, en bereikten binnen ongeveer 24 maanden een steady state. Na intrathecale toediening waren de dalconcentraties van nusinersen in plasma relatief laag vergeleken met de dalconcentratie in de CSV. De mediane T_{max} -waarden in plasma varieerden van 1,7 tot 6,0 uur. De gemiddelde C_{max} -waarden en AUC-waarden in plasma namen ongeveer evenredig met de dosis toe voor het onderzochte dosisbereik. Er is geen accumulatie in de plasmablootstelling (gemeten op basis van C_{max} en AUC) na meerdere doses.

Distributie

Uit autopsiegegevens bij patiënten (n=3) blijkt dat nusinersen na intrathecale toediening breed verspreid wordt door het CZS, waarbij therapeutische concentraties worden bereikt in de doelweefsels van het ruggenmerg. De aanwezigheid van nusinersen is ook aangetoond in neuronen en andere celtypen in het ruggenmerg en de hersenen, en in perifere weefsels zoals skeletspieren, lever en nier.

Biotransformatie

Nusinersen wordt langzaam en voornamelijk via exonuclease (3'- en 5')-gemedieerde hydrolyse gemetaboliseerd, en is geen substraat voor, of remmer of inductor van CYP450-enzymen.

Eliminatie

De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd in de CSV wordt geschat op 135 tot 177 dagen. De voornaamste eliminatieroute is naar verwachting via uitscheiding van nusinersen en de metabolieten daarvan in de urine.

Interacties

In-vitro-onderzoeken hebben uitgewezen dat nusinersen geen inductor of remmer van het CYP450-gemedieerde oxidatieve metabolisme is en dat het daarom waarschijnlijk geen interactie aangaat met andere geneesmiddelen bij deze metabole routes. Nusinersen is geen substraat of remmer van de humane transporteiwitten BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, of BSEP.

Kenmerken bij specifieke patiëntenpopulaties

Nier- en leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van nusinersen bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is niet onderzocht. Het effect van lever- of nierinsufficiëntie als covariabelen kon niet grondig worden onderzocht in het farmacokinetische model bij de populatie doordat er zo weinig patiënten waren met klinisch relevante lever- of nierinsufficiëntie. Uit farmacokinetische analyses van de populatie bleek geen duidelijke correlatie tussen klinisch-chemische markers voor de lever- en nierfunctie en de variabiliteit tussen proefpersonen.

Ras

De meerderheid van de patiënten in de onderzoeken was blank. De farmacokinetische analyse van de populatie suggereert dat het onwaarschijnlijk is dat ras van invloed is op de farmacokinetiek van nusinersen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese

Er zijn geen langetermijnonderzoeken bij dieren verricht om het carcinogeen potentieel van nusinersen te onderzoeken.

Mutagenese

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor genotoxiciteit van nusinersen.

Reproductietoxiciteit

Er zijn onderzoeken gedaan naar de reproductietoxiciteit met subcutane toediening van nusinersen aan muizen en konijnen. Er werd geen effect gezien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, of op de embryonale/foetale ontwikkeling of pre-/postnatale ontwikkeling.

Toxicologie

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde intrathecale toediening (gedurende 14 weken en 53 weken) aan juveniele cynomolgus-aper werd nusinersen goed verdragen. De uitzondering was een acuut uitblijven van de lage ruggenmergreflexen van voorbijgaande aard, wat zich voordeed bij de hoogste dosisconcentraties in elk onderzoek (3 of 4 mg per dosis; equivalent aan 30 of 40 mg per intrathecale dosis bij patiënten). Deze effecten werden waargenomen binnen enkele uren na toediening en verdwenen over het algemeen binnen 48 uur.

In het onderzoek van 53 weken met intrathecale toediening aan cynomolgus-apen werden geen toxiciteitseffecten waargenomen bij concentraties tot het 14-voudige van de aanbevolen jaarlijkse klinische onderhoudsdosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaat
Natriumchloride
Kaliumchloride
Calciumchloridedihydraat
Magnesiumchloridehexahydraat
Natriumhydroxide (voor aanpassing pH)
Zoutzuur (voor aanpassing pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Als er geen koeling beschikbaar is, kan Spinraza in de oorspronkelijke doos, beschermd tegen licht, maximaal 14 dagen bij een temperatuur van 30°C of lager bewaard worden.

Indien nodig kunnen voorafgaand aan toediening ongeopende injectieflacons met Spinraza uit de koelkast worden verwijderd en terug in de koelkast worden geplaatst. Indien een injectieflacon uit de oorspronkelijke doos wordt verwijderd, mag de totale opgetelde tijd buiten de koelkast niet meer dan 30 uur zijn, bij een temperatuur die niet hoger is dan 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml in een injectieflacon van type 1-glas met een broombutylrubberen stop en een aluminium verzegeling en een plastic dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon per doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Instructies voor bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening

1. De injectieflacon met Spinraza dient voorafgaand aan toediening te worden geïnspecteerd op deeltjes. Als er deeltjes worden waargenomen en/of als de vloeistof in de injectieflacon niet helder en kleurloos is, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.
2. Bij het bereiden van Spinraza-oplossing voor intrathecale toediening dienen aseptische technieken te worden gebruikt.

3. Voorafgaand aan toediening dient de injectieflacon uit de koelkast te worden genomen en op kamertemperatuur te komen (25°C) zonder gebruik van externe warmtebronnen.
4. Als de injectieflacon niet wordt geopend en de oplossing niet wordt gebruikt, dient de injectieflacon terug in de koelkast te worden geplaatst (zie rubriek 6.4).
5. Verwijder vlak voor toediening de plastic dop en breng de naald van de injectiespuit in de injectieflacon door het midden van de verzegeling, om het gewenste volume op te zuigen. Spinraza mag niet worden verdund. Het gebruik van externe filters is niet nodig.
6. Als de oplossing, nadat deze in de spuit is opgezogen, niet binnen 6 uur wordt gebruikt, moet deze worden weggegooid.
7. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1188/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de werkzaamheid en veiligheid van nusinersen bij symptomatische patiënten met spinale spieratrofie op lange termijn te evalueren, dient de vergunninghouder het open-label fase 3-verlengingsonderzoek (SHINE, CS11) uit te voeren en de resultaten ervan in te dienen.	Indiening van onderzoeksresultaten: tweede kwartaal 2024
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de werkzaamheid en veiligheid van nusinersen bij presymptomatische patiënten met spinale spieratrofie op lange termijn te evalueren, dient de vergunninghouder het open-label fase 3-verlengingsonderzoek (NURTURE (SM201)) uit te voeren en de resultaten ervan in te dienen.	Indiening van onderzoeksresultaten: april 2023

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spinraza 12 mg oplossing voor injectie
nusinersen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 5 ml bevat nusinersen-natrium overeenkomend met 12 mg nusinersen (2,4 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaat, natriumchloride, kaliumchloride, calciumchloridedihydraat, magnesiumchloridehexahydraat, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intrathecaal gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1188/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spinraza 12 mg oplossing voor injectie
nusinersen
Intrathecaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Spinraza 12 mg oplossing voor injectie

nusinersen

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Spinraza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt Spinraza toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Spinraza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Spinraza bevat de werkzame stof *nusinersen*, die behoort tot een groep geneesmiddelen die *antisense-oligonucleotiden* wordt genoemd. Spinraza wordt gebruikt voor het behandelen van een genetische aandoening met de naam *spinale spieratrofie* ('spinal muscular atrophy' - SMA).

Spinale spieratrofie wordt veroorzaakt door een tekort aan een eiwit, *survival motor neuron* (SMN) genaamd, in het lichaam. Daardoor gaan zenuwcellen in het ruggenmerg verloren, wat leidt tot zwakte van de spieren in de schouders, heupen, bovenbenen en bovenrug. Het kan er ook voor zorgen dat de spieren die worden gebruikt bij het ademen en slikken zwakker worden.

Spinraza werkt door het lichaam te helpen meer van het SMN-eiwit aan te maken waar mensen met spinale spieratrofie een tekort aan hebben. Dit vermindert het verlies van zenuwcellen en daardoor kan de spierkracht verbeteren.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent of uw kind is **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u of uw kind dit middel toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er bestaat een risico op bijwerkingen die voorkomen nadat dit middel is toegediend via een lumbaalpunctie of ruggenprik (zie rubriek 3). Deze bijwerkingen zijn, onder andere, hoofdpijn, braken en rugpijn. Er kunnen zich ook problemen voordoen wanneer dit geneesmiddel via deze weg wordt toegediend bij zeer jonge patiënten en patiënten met scoliose (gedraaide en gebogen wervelkolom).

Van andere producten uit dezelfde groep geneesmiddelen als Spinraza is aangetoond dat ze invloed hebben op de cellen in het bloed die het bloed helpen stollen. Voordat u of uw kind dit middel toegediend krijgt, kan uw arts beslissen om een bloedonderzoek uit te voeren om te controleren of het bloed van u of uw kind voldoende kan stollen. Dit is mogelijk niet elke keer nodig wanneer u of uw kind dit middel toegediend krijgt.

Van andere producten uit dezelfde groep geneesmiddelen als Spinraza is aangetoond dat ze invloed hebben op de nieren. Voordat u of uw kind dit middel toegediend krijgt, kan uw arts beslissen om een urineonderzoek uit te voeren om te controleren of de nieren van u of uw kind normaal werken. Dit is mogelijk niet elke keer nodig wanneer u of uw kind dit middel toegediend krijgt.

Er is een klein aantal meldingen geweest van patiënten die hydrocefalus ontwikkelden (een ophoping van te veel vocht rondom de hersenen) nadat Spinraza werd toegediend. Bij sommige van deze patiënten moest een hulpmiddel, een zogenaamde ventriculoperitoneale shunt, worden geïmplanteed voor de behandeling van de hydrocefalus. Als u symptomen opmerkt zoals een toename van de hoofdomtrek, verminderd bewustzijn, aanhoudende misselijkheid, overgeven of hoofdpijn, of andere symptomen waarover u zich zorgen maakt, informeer dan uw arts of de arts van uw kind voor de nodige behandeling. De voordelen en risico's van verdere behandeling met Spinraza terwijl er een 'ventriculoperitoneale shunt' is geplaatst, zijn momenteel niet bekend.

Neem contact op met uw arts voordat u of uw kind dit middel toegediend krijgt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Spinraza nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend. Het gebruik van Spinraza moet bij voorkeur worden vermeden tijdens de zwangerschap en als borstvoeding wordt gegeven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Spinraza heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Spinraza bevat een kleine hoeveelheid natrium

Elke dosis Spinraza bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium. Het is in wezen 'natriumvrij' en kan gebruikt worden door mensen die een natriumarm dieet volgen.

3. Hoe wordt Spinraza toegediend?

De gebruikelijke dosis Spinraza is 12 mg.

Spinraza wordt als volgt toegediend:

- Op de eerste dag van de behandeling, dag 0
- Vervolgens rond dag 14, dag 28 en dag 63
- Daarna eens in de 4 maanden.

Spinraza wordt gegeven via injectie in de onderrug. Deze injectie, ook wel lumbaalpunctie of ruggenprik genoemd, wordt uitgevoerd door een naald in te brengen in de ruimte rondom het ruggenmerg. Dat wordt gedaan door een arts met ervaring in het uitvoeren van lumbaalpuncties. Het kan zijn dat u of uw kind ook een middel krijgt waardoor u ontspant of in slaap valt tijdens de injectie.

Hoe lang moet u Spinraza blijven gebruiken?

Uw arts zal u vertellen hoe lang u of uw kind Spinraza moet krijgen. Stop niet met de behandeling met Spinraza tenzij uw arts zegt dat u met de behandeling moet stoppen.

Heeft u of uw kind een injectie gemist?

Als u of uw kind een dosis Spinraza heeft gemist, neem dan contact op met uw arts zodat Spinraza zo snel mogelijk kan worden toegediend.

Heeft u nog vragen over hoe dit geneesmiddel wordt toegediend? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Er kunnen bijwerkingen optreden die verband houden met de lumbaalpunctie (ruggenprik) terwijl dit middel wordt toegediend of daarna. De meeste van deze bijwerkingen worden gemeld binnen 72 uur na de ingreep.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Rugpijn
- Hoofdpijn
- Braken

Bijkomende bijwerkingen die niet zijn waargenomen in klinische onderzoeken:

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstige infectie die verband houdt met de ruggenprik (bijv. hersenvliesontsteking)
- Hydrocefalus (een ophoping van te veel vocht rondom de hersenen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Als er geen koelkast beschikbaar is, kan Spinraza in de oorspronkelijke doos, beschermd tegen licht, maximaal 14 dagen bij een temperatuur van 30°C of lager bewaard worden.

Indien nodig kunnen ongeopende injectieflacons met Spinraza uit de koelkast worden verwijderd en terug in de koelkast worden geplaatst. Indien een injectieflacon uit de oorspronkelijke doos wordt

verwijderd, mag de totale tijd buiten de koelkast niet meer dan 30 uur zijn, bij een temperatuur die niet hoger is dan 25°C.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nusinersen.
- Elke injectieflacon van 5 ml bevat nusinersen-natrium, wat overeenkomt met 12 mg nusinersen.
- Elke ml bevat 2,4 mg nusinersen.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, dinatriumfosfaat, natriumchloride, kaliumchloride, calciumchloride-dihydraat, magnesiumchloride-hexahydraat, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injectie.

Hoe ziet Spinraza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Spinraza is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

Elke doos met Spinraza bevat één injectieflacon.

Elke injectieflacon is voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

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

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

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

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

1. De injectieflacon met Spinraza dient voorafgaand aan toediening te worden geïnspecteerd op deeltjes. Als er deeltjes worden waargenomen en/of als de vloeistof in de injectieflacon niet helder en kleurloos is, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

2. Bij het bereiden van Spinraza-oplossing voor intrathecale toediening dienen aseptische technieken te worden gebruikt.
3. Voorafgaand aan toediening dient de injectieflacon uit de koelkast te worden genomen en op kamertemperatuur te komen (25°C) zonder gebruik van externe warmtebronnen.
4. Als de injectieflacon niet wordt geopend en de oplossing niet wordt gebruikt, dient de injectieflacon terug in de koelkast te worden geplaatst.
5. Verwijder vlak voor toediening de plastic dop en breng de naald van de injectiespuit in de injectieflacon door het midden van de verzegeling, om het gewenste volume op te zuigen. Spinraza mag niet worden verdund. Het gebruik van externe filters is niet nodig.
6. Spinraza wordt toegediend als een intrathecale bolusinjectie gedurende 1 tot 3 minuten, met behulp van een naald voor spinale anesthesie.
7. De injectie mag niet worden toegediend in gebieden van de huid waar tekenen van infectie of ontsteking zijn.
8. Het wordt aangeraden vóór toediening van Spinraza een volume cerebrospinale vloeistof equivalent aan het te injecteren volume Spinraza te verwijderen.
9. Als de oplossing, nadat deze in de spuit is opgezogen, niet binnen 6 uur wordt gebruikt, moet deze worden weggegooid.
10. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.