

## **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

Spinraza ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt.

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

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.

## Hydrozephalus

Nach Markteinführung wurde über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus bei Patienten unter Behandlung mit Nusinersen berichtet, der nicht mit einer Meningitis oder einer Blutung assoziiert war. Einigen Patienten wurde ein ventrikulo-peritonealer Shunt implantiert. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen ist eine Untersuchung auf einen Hydrozephalus in Betracht zu ziehen. Nutzen und Risiken einer Behandlung mit Nusinersen bei Patienten mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt sind derzeit nicht bekannt und die Beibehaltung der Therapie ist sorgfältig abzuwägen.

## **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 ( $\geq 1/10$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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*	Sehr 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.

##### Erfahrungen nach Markteinführung

Im Rahmen der Anwendung von Spinraza nach Markteinführung wurden Nebenwirkungen festgestellt. Bei Patienten, die Spinraza mittels Lumbalpunktion erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen wie Meningitis beobachtet. Ferner wurde über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus und aseptischer Meningitis berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt, da sie erst nach Markteinführung gemeldet wurden.

##### 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 229 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 13 Patienten (6 %) entwickelten therapiebedingte ADA; diese traten in 2 Fällen vorübergehend auf, in 5 Fällen wurden sie als persistierend bewertet und in 6 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: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX07.

### Wirkmechanismus

Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das den Anteil des Einschusses 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  $\leq 7$  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 ( $\geq 16$  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
<b>Überleben</b>		
<b>Ereignisfreies Überleben<sup>2</sup></b>		
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 <sup>6</sup>	p = 0,0046	
<b>Gesamtüberleben<sup>2</sup></b>		
Anzahl verstorbener Patienten	13 (16 %)	16 (39 %)
Hazard Ratio (95% KI)	0,37 (0,18; 0,77)	
p-Wert <sup>6</sup>	p=0,0041	
<b>Motorische Funktion</b>		
<b>Motorische Meilensteine<sup>3</sup></b>		
Anteil an Patienten, welche die vorab festgelegten Kriterien für Responder mit motorischen Meilensteinen erreichten (HINE Abschnitt 2) <sup>4,5</sup>	37 (51 %) <sup>1</sup> 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 %)
<b>CHOP INTEND<sup>3</sup></b>		
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 %)

<sup>1</sup>CS3B 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).

<sup>2</sup>Zum 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).

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

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

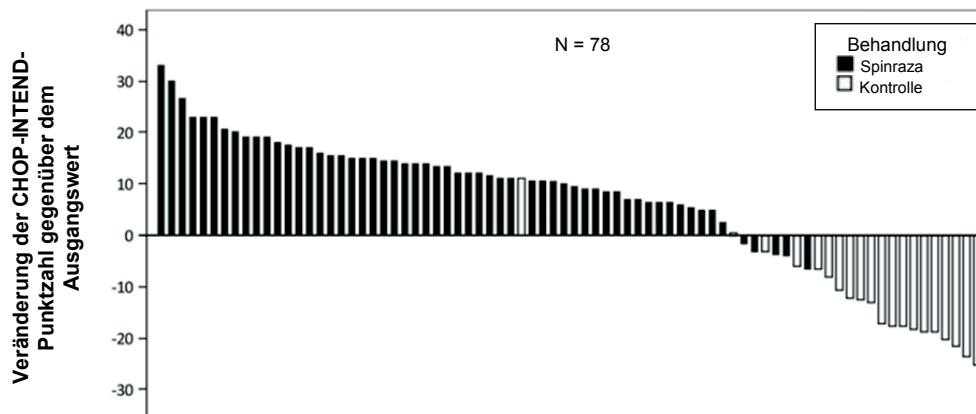
<sup>5</sup>Nach der *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) Abschnitt 2: Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte [oder Höchstpunktzahl] für die Fähigkeit zu strampeln ODER Verbesserung der motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen um  $\geq 1$  Punkt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

<sup>6</sup>Basierend auf einem nach Krankheitsdauer stratifizierten Log-Rank-Test.

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  $\geq 2$  Punkte [oder Höchstpunktzahl] für die Fähigkeit zu strampeln oder spontanes Greifen ODER Verbesserung der motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen um  $\geq 1$  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  $\geq 4$  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 Aufwärtigungsdosen sowie Erhaltungsdosen alle 6 Monate) oder der Kontrollgruppe mit Scheinintervention zufällig zugewiesen; die Behandlungsdauer betrug 324 bis 482 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). Zu Studienbeginn (Baseline) hatten die Patienten eine mittlere HFMSE-Punktzahl (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) von 21,6 und eine mittlere RULM-Punktzahl (*Revised Upper Limb Module*) von 19,1. Alle Patienten hatten freies Sitzen, aber kein Patient freies Gehen erreicht. 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 mit Unterstützung zu gehen (24 % der Patienten in der Spinraza-Gruppe und 33 % in der Gruppe mit Scheinintervention) erreicht hatten, ungleich verteilt war.

Bei der Abschlussanalyse wurde in der Spinraza-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert bis Monat 15 im Vergleich zur Scheininterventions-Gruppe festgestellt (Tabelle 3, Abbildung 2). Die Analyse wurde am ITT-Kollektiv durchgeführt (Spinraza: n=84; Scheinintervention: n=42). Bei Patienten, bei denen keine Studienvisite in Monat 15 durchgeführt wurde, wurden die HFMSE-Daten nach Baseline nach dem Verfahren der multiplen Imputation berechnet. Eine Analyse der Untergruppe von Patienten im ITT-Kollektiv, von denen Beobachtungswerte für Monat 15 vorlagen, zeigte einheitliche, statistisch signifikante Ergebnisse. Von den Patienten, für die Beobachtungswerte von Monat 15 vorlagen, zeigte ein höherer Anteil der mit Spinraza behandelten Patienten eine Verbesserung der HFMSE-Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Scheininterventions-Gruppe (73 % versus 41 %) und ein geringerer Anteil von mit Spinraza behandelten Patienten hatte eine Verschlechterung (23 % versus 44 %) im Vergleich zur Scheininterventions-Gruppe. Die sekundären Endpunkte, einschließlich Funktionsmessungen und das Erreichen von motorischen Meilensteinen gemäß WHO wurden formal statistisch ausgewertet und sind in Tabelle 3 dargestellt.

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 Abschlussanalyse - Studie CS4<sup>1</sup>**

	<b>Mit Spinraza behandelte Patienten</b>	<b>Patienten mit Scheinintervention</b>
<b>HFMSE-Punktzahl</b> Veränderung der HFMSE-Gesamtpunktzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 15 Monaten <sup>1,2,3</sup>	3,9 (95 %-KI: 3,0; 4,9) p=0,0000001	-1,0 (95 %-KI: -2,5; 0,5)
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bis Monat 15. <sup>2</sup>	56,8 % (95 %-KI: 45,6; 68,1) p=0,0006 <sup>5</sup>	26,3 % (95 %-KI: 12,4; 40,2)
<b>RULM</b> Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Monat 15 bei der RULM-Gesamtpunktzahl <sup>2,3</sup>	4,2 (95 %-KI: 3,4; 5,0) p=0,0000001 <sup>6</sup>	0,5 (95 %-KI: -0,6; 1,6)
<b>Motorische Meilensteine gemäß WHO</b> Anteil an Patienten, die bis Monat 15 neue motorische Meilensteine erreichten <sup>4</sup>	19,7 % (95 %-KI: 10,9; 31,3) p=0,0811	5,9 % (95 %-KI: 0,7; 19,7)

<sup>1</sup>CS4 wurde nach einer positiven statistischen Analyse des primären Endpunktes bei der Zwischenanalyse beendet (bei den mit Spinraza behandelten Patienten wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Patienten mit Scheinintervention beobachtet (Spinraza vs. Scheinintervention: 4,0 vs. -1,9; p=0,0000002))

<sup>2</sup> Bewertung anhand des *Intent-to-Treat*-Kollektivs (Spinraza n=84; Scheinintervention n=42); die Daten von Patienten ohne Studienvisite in Monat 15 wurden nach dem Verfahren der multiplen Imputation berechnet.

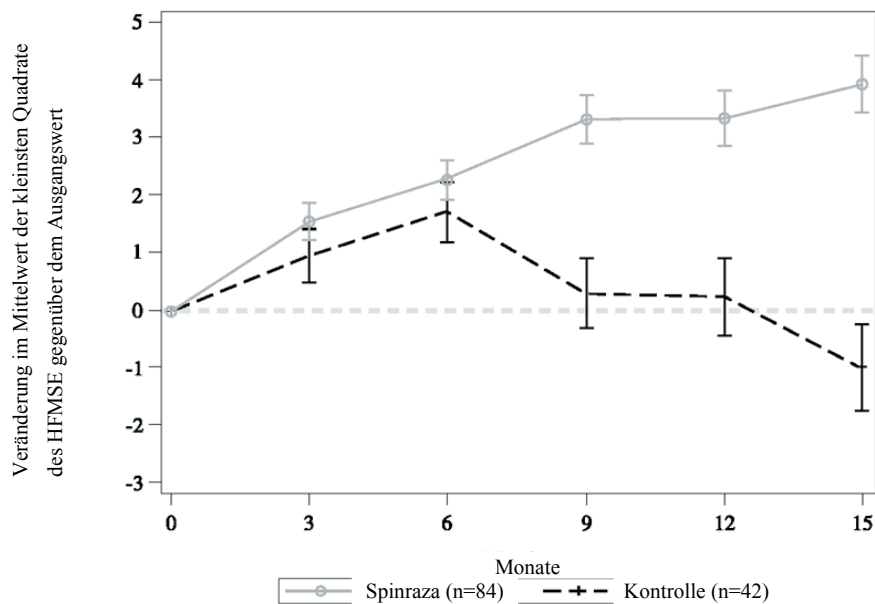
<sup>3</sup>Mittelwert der kleinsten Quadrate

<sup>4</sup> Bewertung anhand des Wirksamkeitssets von Monat 15 (Spinraza n=66; Scheinbehandlung n=34; bei fehlenden Daten basieren die Analysen auf kalkulierten Daten.

<sup>5</sup> Basierend auf einer logistischen Regression mit Behandlungseffekt und Anpassung um das Alter jedes Patienten beim Screening und HFMSE-Punktzahl zu Studienbeginn (Baseline)

<sup>6</sup>Nominaler p-Wert

**Abbildung 2: Mittlere Veränderung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert im zeitlichen Verlauf bei der Abschlussanalyse (ITT) – Studie CS4<sup>1,2</sup>**



<sup>1</sup> Daten für Patienten ohne Studienvisite in Monat 15 wurden nach dem Verfahren der multiplen Imputation berechnet.

<sup>2</sup> Fehlerbalken bezeichnen +/- Standardfehler

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 SMA Typ II beobachtet, bei denen eine mittlere Verbesserung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert um 5,1 Punkte (Standardabweichung [SD] 4,05; n=11) an Tag 253 und um 9,1 Punkte (SD 6,61, n=9) an Tag 1050 vorlag. Die mittlere Gesamtpunktzahl betrug 26,4 (SD 11,91) an Tag 253 und 31,3 (SD 13,02) an Tag 1050; es wurde kein Plateau beobachtet. Patienten mit SMA Typ III zeigten eine mittlere Verbesserung der HFMSE-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert um 1,3 Punkte (SD 1,87, n=16) an Tag 253 und 1,2 Punkte (SD 4,64, n=11) an Tag 1050. Die mittlere Gesamtpunktzahl betrug 49,8 (SD 12,46) an Tag 253 und 52,6 (SD 12,78) an Tag 1050.

Bei Patienten mit SMA Typ II wurde der *Upper Limb Module*-Test durchgeführt und ergab eine mittlere Verbesserung um 1,9 Punkte (SD 2,68, n=11) an Tag 253 und um 3,5 Punkte (SD 3,32, n=9) an Tag 1050. Der mittlere Gesamtwert betrug 13,8 (SD 3,09) an Tag 253 und 15,7 (SD 1,92) an Tag 1050.

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT, engl. *six-minute walk test*) wurde nur bei gehfähigen Patienten durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde eine mittlere Verbesserung um 28,6 Meter (SD 47,22, n=12) an Tag 253 und um 86,5 Meter (SD 40,58, n=8) an Tag 1050 beobachtet. Die mittlere 6MWT-Gehstrecke betrug 278,5 Meter (SD 206,46) an Tag 253 und 333,6 Meter (SD 176,47) an Tag 1050. 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  $\geq 6$  Stunden/Tag an  $\geq 7$  aufeinander folgenden Tagen ODER Tracheostomie). Bei der geplanten Zwischenanalyse hatten keine Patienten den primären Endpunkt Tod oder respiratorische Intervention erreicht.

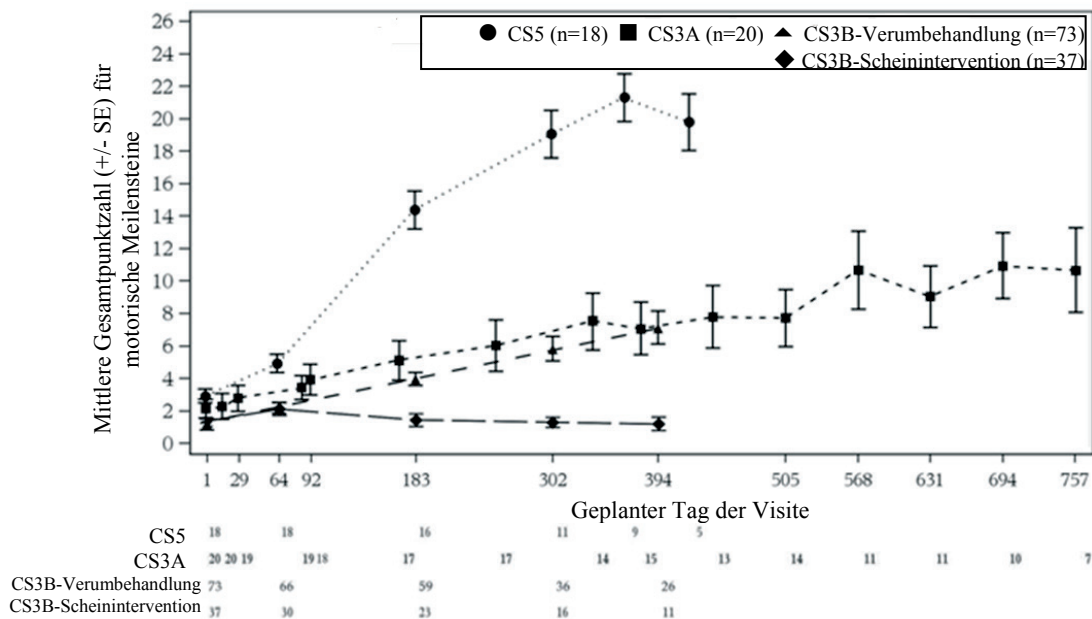
Die Patienten erreichten Meilensteine, die man bei einer SMA des Typs I oder II nicht erwarten würde und die eher denen einer normalen Entwicklung entsprachen. Verbesserungen der motorischen Meilensteine gemäß HINE gegenüber den Ausgangswerten wurden bei 16 Patienten (89 %) im Wirksamkeitskollektiv zum 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  $\geq 4$  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  $\geq 4$  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 3 zeigt einen Vergleich der erreichten motorischen Meilensteine von Patienten mit infantiler symptomatischer SMA und präsymptomatischer SMA.

Abbildung 3: 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 Aufwärtigungsdosen 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 Plasmaexpositionsparametern ( $C_{max}$  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 Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1188/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Mai 2017

## **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:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
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: Q2 2024
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 Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Niederlande

**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.

Es liegt eine kleine Anzahl von Berichten vor, wonach Patienten nach der Behandlung mit Spinraza einen Hydrozephalus (eine Ansammlung von zu viel Nervenwasser im Gehirn) entwickelten. Einigen dieser Patienten musste zur Behandlung des Hydrozephalus ein so genannter ventrikulo-peritonealer Shunt implantiert werden. Wenn Sie Symptome wie eine Zunahme des Kopfumfangs, Bewusstseinsstörungen, anhaltende Übelkeit, anhaltendes Erbrechen oder anhaltende Kopfschmerzen oder andere Symptome feststellen, die Ihnen Sorge bereiten, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder den Arzt Ihres Kindes, um die erforderliche Behandlung einzuleiten. Über den Nutzen und die Risiken einer Weiterbehandlung mit Spinraza nach der Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts ist derzeit noch nichts bekannt.

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.

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

#### Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rückenschmerzen
- Kopfschmerz
- Erbrechen

#### **Zusätzliche Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen nicht beobachtet wurden:**

##### Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwerwiegende Infektion in Zusammenhang mit der Lumbalpunktion (z. B. Meningitis)
- Hydrozephalus (Ansammlung von zu viel Nervenwasser im Gehirn)
- Meningitis, die nicht durch eine Infektion verursacht wurde (Entzündung der Hirnhaut, die das Rückenmark und Gehirn umhüllt; kann sich in Symptomen wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen äußern)

#### **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 Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Niederlande

### 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

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**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

**Magyarország**

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

**Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

**Nederland**

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

**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

**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.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**



## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Nusinersen zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Es wurden drei Fälle von aseptischer Meningitis berichtet (bei Kindern im Alter von 3, 11 und 13 Jahren), bei denen kurz nach der Behandlung mit Nusinersen klinische Anzeichen und Symptome auftraten, die einer Meningitis entsprachen. Routinemäßig angelegte Bakterienkulturen und Untersuchungen auf virales Erbmateriale mittels Polymerase-Kettenreaktion (berichtet in 2 Fällen) waren negativ. Die Behandlung erfolgte symptomatisch sowie mit Antibiotika oder Steroiden. Die Ereignisse klangen ohne Folgeschäden ab und die Behandlung mit Nusinersen wurde bei allen 3 Kindern fortgesetzt. Bei einer Gesamtexposition von Nusinersen von insgesamt 439 Personenjahre nach Markteinführung, sind die 3 berichteten Fälle von Meningitis aufgrund des Vergleichs mit Kindern in der Allgemeinbevölkerung (6 bis 70 Fälle auf 100.000 Personen bei Kleinkindern und 3 bis 5 Fälle auf 100.000 Personen bei älteren Kindern) mehr als erwartet. Auch wenn der zugrunde liegende Mechanismus einer medikamenteninduzierten aseptischen Meningitis (*engl. Drug-Induced Aseptic Meningitis, DIAM*) unklar bleibt, wurde angenommen, dass es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion handeln könnte (obwohl bei allen 3 Kindern keine bekannte Anamnese von Allergien oder Überempfindlichkeitsreaktionen vorlag) oder dass DIAM die Folge einer direkten Irritation der Hirnhaut bei der intrathekalen Verabreichung des Arzneimittels sein könnte. Angesichts des zeitlichen Zusammenhangs, des Fehlens einer anderen Erklärung für das Auftreten von Meningitis und der epidemiologischen Evidenz sollte die Kausalität als begründete Möglichkeit betrachtet werden. Daher wird der vom Zulassungsinhaber vorgeschlagenen Aktualisierung der Produktinformationen zugestimmt.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Nusinersen der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Nusinersen enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.