

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spinraza 12 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 5 ml fih nusinersen sodium, ekwivalenti għal 12 mg ta' nusinersen.
Kull ml fih 2.4 mg ta' nusinersen.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara u bla kulur soluzzjoni b'pH ta' madwar 7.2.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Spinraza huwa indikat għall-kura ta' Atrofija Muskolari tas-Sinsla 5q.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura bi Spinraza għandha tinbeda biss minn tabib b'esperjenza fl-immaniggar ta' atrofija muskolari tas-sinsla (SMA, spinal muscular atrophy).

Id-deċiżjoni li tingħata l-kura għandha tiġi bbażata fuq evalwazzjoni esperta individwalizzata tal-benefiċċji mistennija tal-kura għal dak l-individwu, ibbilanċjata kontra r-riskju potenzjali tal-kura b'nusinersen. Pazjenti b'ipotonija u falliment respiratorju mit-twelid, fejn Spinraza ma gietx studjata, jistgħu ma jesperjenzawx benefiċċju klinikament rilevanti minhabba nuqqas serju tal-proteina SMN.

Pożoloġija

Id-dożaġġ rakkomandat hu ta' 12 mg (5 ml) f'kull għoti.

Il-kura bi Spinraza għandha tinbeda kmieni kemm jista' jkun wara d-dijanjożi b'4 dozi għoljin tal-bidu f'Jiem 0, 14, 28 u 63. Doża ta' manteniment għandha tingħata darba kull 4 xhur wara dan.

Tul tal-kura

Informazzjoni dwar l-effikaċja fit-tul ta' din il-mediċini mhix disponibbli. Il-htieġa għall-kontinwazzjoni tat-terapija għandha tiġi riveduta regolarment u tiġi kkunsidrata fuq bażi individwali skont il-preżentazzjoni klinika tal-pazjent u r-rispons għat-terapija.

Doži li jintesew jittieħdu jew li jittieħdu tard

Jekk id-doża għolja tal-bidu tiġi ttardjata jew tinqabeż, Spinraza għandu jingħata mill-aktar fis possibbli, b'mill-inqas 14-il jum bejn id-doži, u d-dożaġġ jitkompla fil-frekwenza preskritta. Jekk doża ta' manteniment tittardja jew tinqabeż, Spinraza għandu jingħata malajr kemm jista' jkun u d-dożaġġ jitkompla kull 4 xhur.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Spinraza ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi għadhom ma ġewx determinati s'issa, u dawn għandhom jiġu osservati mill-qrib.

Indeboliment tal-fwied

Spinraza ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Spinraza ma jiġix metabolizzat permezz tas-sistema tal-enzimi ta' ċitokrom P450 fil-fwied, u għalhekk aġġustament fid-doża mhux probabbli li jkun meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Spinraza hu għal użu għal ġot-teka permezz ta' titqiba fis-sinsla.

Il-kura għandha tingħata minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-twettiq ta' titqib fis-sinsla.

Spinraza jingħata bħala injezzjoni bolus għal ġot-teka fuq perjodu ta' minn 1 sa 3 minuti, billi tintuża labra ta' anestezija fis-sinsla. L-injezzjoni ma tridx tingħata f'żoni tal-gilda fejn ikun hemm sinjali ta' infezzjoni jew infjammazzjoni. Hu rakkomandat li l-volum ta' fluwidu tas-sinsla ċerebrali (CSF, cerebral spinal fluid), ekwivalenti għall-volum ta' Spinraza li jrid jiġi injettat, jitneħħa qabel l-ġhoti ta' Spinraza.

Is-sedazzjoni tista' tkun meħtieġa biex jingħata Spinraza, kif indikat mill-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

Ultrasound (jew tekniki oħrajn ta' imaging) jistgħu jiġu kkunsidrati biex jiggwidaw l-ġhoti minn ġot-teka ta' Spinraza, partikularment f'pazjenti iżgħar u f'pazjenti bl-iskoljozi. Teknika asettika għandha tintuża meta tipprepara u tagħti Spinraza; ara l-istruzzjonijiet għall-użu f' sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Proċedura tat-titqiba lumbari

Hemm riskju ta' reazzjonijiet avversi li jseħħu bħala parti mill-proċedura tat-titqiba fis-sinsla (eż. uġiġħ ta' ras, uġiġħ fid-dahar, rimettar, ara sezzjoni 4.8). Diffikultajiet potenzjali b'din ir-rotta tal-ġhoti jistgħu jiġu osservati f'pazjenti żgħar ħafna u daww bl-iskoljozi. L-użu ta' ultrasound jew tekniki oħra ta' immaġni biex jassistu fl-ġhoti ġot-teka ta' Spinraza, jistgħu jiġu kkunsidrati fid-diskrezzjoni tat-tabib.

Anormalitajiet fil-koagulazzjoni u tromboċitopenija

Anormalitajiet fil-koagulazzjoni u tromboċitopenija, li jinkludu tromboċitopenija akuta severa, ġew osservati wara l-ġhoti ta' antisense oligonucleotides oħrajn mogħtija taħt il-gilda jew ġol-vini. Jekk

ikun indikat klinikament, ittestjar fil-laboratorju tal-plejtlits u tal-koagulazzjoni hu rakkomandat qabel l-ghoti ta' Spinraza.

Tossiċità fil-kliewi

Tossiċità fil-kliewi giet osservat wara l-ghoti ta' antisense oligonucleotides oħrajn mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vini. Jekk ikun indikat klinikament, hu rakkomandat ittestjar tal-proteina fl-awrina (preferibbilment bl-użu ta' kampjun mill-ewwel awrina ta' filgħodu). Għal livell għoli persistenti ta' proteina fl-awrina, evalwazzjoni ulterjuri għandha tkun ikkunsidrata

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Studji *in vitro* jindikaw li nusinersen mhuwiex induttur jew inibitur ta' metabolizmu medjat minn CYP450. Studji *in vitro* jindikaw li l-probabbiltà għal interazzjonijiet ma' nusinersen minhabba kompetizzjoni għat-twaħħil mal-proteini tal-plażma, jew il-kompetizzjoni ma', jew l-inibizzjoni tat-trasportaturi, hi baxxa.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' nusinersen f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, hu preferibbli li ma jintużax Spinraza waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk nusinersen/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/tastjeni mit-trattament bi Spinraza, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Fi studji dwar it-tossiċità fl-annimali, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx l-ebda dejta disponibbli dwar l-effetti potenzjali fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Spinraza m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' Spinraza giet ibbażata fuq żewġ studji kliniċi ta' Fazi 3 fi trabi (CS3B) u tfal (CS4) b'SMA, flimkien ma' studji open-label li kienu jinkludu trabi presintomatiċi ġenetikament iddijanostikati b'SMA u trabi u tfal b'SMA. Mill-260 pazjent li rċiew Spinraza sa massimu ta' 4 snin, 154 pazjent irċiew kura għal mill-inqas sena.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni ta' effetti mhux mixtieqa hi bbażata fuq id-dejta ta' frekwenza li ġejja:

Komuni (≥ 1/10)

Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi relatati mal-proċedura tat-titqiba fis-sinsla rrapportati f'CS4 (bidu ta' SMA li kien aktar tard) b'incidenza ta' mill-inqas 5% oghla f'pazjenti kkurati bi Spinraza milli b'kontroll ta' proċedura falza.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Terminu Ppreferut tal-MedDRA	kategorija ta' frekwenza ta' Spinraza, n=84
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras*	komuni ħafna
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar*	komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar*	komuni ħafna

*Avvenimenti avversi kkunsidrati li huma relatati mal-proċedura tat-titqiba fis-sinsla. Dawn l-avvenimenti jistgħu jiġu kkunsidrati bħala manifestazzjonijiet ta' sindrome ta' wara t-titqiba fis-sinsla.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ġew osservati reazzjonijiet avversi assoċjati mal-ghoti ta' Spinraza permezz ta' titqiba fis-sinsla. Il-maġġoranza ta' dawn jiġu rrapportati fi żmien 72 siegħa tal-proċedura. L-incidenza u s-severità ta' dawn l-avvenimenti kienu konsistenti ma' avvenimenti mistennija li jsejtnu minhabba titqiba fis-sinsla. Ma ġew osservati l-ebda kumplikazzjonijiet serji minhabba t-titqiba fis-sinsla, bħal infezzjonijiet serji fil-provi kliniċi ta' Spinraza.

Xi avvenimenti avversi li komunement huma assoċjati ma' titqiba fis-sinsla (eż. ugħigh ras u tad-dahar) ma jistgħux jiġu evalwati fil-popolazzjoni ta' trabi esposti għal Spinraza minhabba komunikazzjoni limitata li hi adattata għal dak il-grupp ta' età.

Immunogeniċità

Ir-rispons immunogeniku għal nusinersen ġie stabbilit f'148 pazjenti b'kampjuni tal-plażma fil-linja bazi u wara l-linja bazi evalwati għal antikorpi kontra l-medicina (ADA, anti-drug antibodies). Globalment, l-incidenza ta' ADAs kienet baxxa, b'7 (5%) tal-pazjenti li żviluppaw ADAs li żviluppaw minhabba l-kura, li minnhom 2 kienu temporanji, u 2 li kienu kkunsidrati bħala persistenti, u 3 ma kinux ikkonfermati. Ma kien hemm l-ebda effett apparenti ta' żvilupp ta' ADA fuq ir-rispons kliniku, avvenimenti avversi, jew fuq il-profil farmakokinetiku ta' nusinersen.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma ġew irrappurtati l-ebda każijiet ta' doża eċċessiva assoċjati ma' reazzjonijiet avversi fl-istudji kliniċi.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, għandha tiġi pprovduta kura medika ta' appoġġ, li tinkludi konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħħa, u osservazzjoni mill-qrib tal-istat kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: {kategorija}, Kodiċi ATC: **mhux assenjat**.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nusinersen hu antisense oligonucleotide (ASO) li jzid il-proporzjon tal-inklużjoni ta' exon 7 fis-survival motor neuron 2 (SMN2) messenger ribonucleic acid (mRNA) transcripts billi jehel ma' intronic splice silencing site (ISS-N1) li tinsab f'intron 7 tal-SMN2 pre-messenger ribonucleic acid (pre-mRNA). Billi jehel, l-ASO jispota l-fatturi tal-isplicing, li normalment irażżnu l-isplicing. L-ispostament ta' dawn il-fatturi iwassal għaż-żamma ta' exon 7 fl-SMN2 mRNA u għalhekk meta SMN2 mRNA jiġi prodott, dan jista' jiġi tradott fil-full length SMN proteina funzjonali.

SMA hi marda newromuskolari progressiva li tirriżulta minn mutazzjonijiet fi kromożom 5q fil-gene SMN1. It-tieni gene SMN2, li jinsab qrib SMN1, hu responsabbli għal ammont żgħir ta' produzzjoni tal-proteina SMN. SMA hu spectrum kliniku ta' mard, bis-severità tal-marda marbuta ma' numri aktar baxxi ta' kopji tal-ġeni SMN2 u età iżgħar meta jibdwex is-sintomi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti sintomatiċi

Bidu fit-tfulija

Studju CS3B (ENDEAR) kien studju kkontrollat ta' Fażi 3, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, bi proċedura falza, li twettaq fuq 121 tarbija sintomatika li kellhom ≤ 7 xhur, iddijanostikati b'SMA (bidu tas-sintomi qabel ma kellhom 6 xhur). CS3B ġie mfassal biex jevalwa l-effett ta' Spinraza fuq il-funzjoni tal-moviment u s-sopravivenza. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal Spinraza (skont il-kors ta' dożaġġ approvat) jew għal kontroll bi placebo, b'tul ta' kura li jvarja minn 6 sa 442 jum.

L-età medjana tal-bidu tas-sinjali u s-sintomi kliniċi ta' SMA kienet 6.5 ġimgħat u 8 ġimgħat għal pazjenti kkurati bi Spinraza kontra pazjenti tal-kontroll ikkurati bi placebo, rispettivament, b'99% tal-pazjenti li kellhom 2 kopji tal-gene SMN2, u għalhekk li kienu kkunsidrati l-aktar probabbli li jiżviluppa SMA ta' Tip I. L-età medjana li fiha l-pazjenti rċievew ewwel doża tagħhom kienet ta' 164.5 jum għal pazjenti kkurati, u 205 jum għal pazjenti tal-kontroll bi placebo. Il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bazi kienu ġeneralment simili fil-pazjenti kkurati bi Spinraza u l-pazjenti tal-kontroll ikkurati bi placebo, hlief li pazjenti kkurati bi Spinraza fil-linja bazi kellhom perċentwali oghla meta mqabbla ma' pazjenti tal-kontroll ikkurati bi placebo, ta' tehid ta' nifs paradossali (89% vs 66%), pnemonja jew sintomi respiratorji (35% vs 22%), diffikultajiet biex wiehed jibla' jew jiekol (51% vs 29%), u l-htieġa għal appoġġ respiratorju (26% vs 15%).

Fl-analiżi finali, perċentwali statistikament sinifikanti akbar ta' pazjenti kisbu d-definizzjoni ta' persuna li rrispondiet għal milestone tal-moviment fil-grupp ta' Spinraza (51%) meta mqabbla mal-grupp tal-kontroll ikkurati bi proċedura falza (0%) ($p < 0.0001$). Iż-żmien sal-mewt jew ventilazzjoni permanenti (≥ 16 -il siegħa ta' ventilazzjoni/jum kontinwament għal > 21 jum fl-assenza ta' avveniment riversibbli akut jew trakeostomija) ġie evalwat bħala l-punt aħħari primarju. Ġew osservati effetti statistikament sinifikanti fuq is-sopravivenza mingħajr avvenimenti, is-sopravivenza globali, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu d-definizzjoni ta' persuna li rrispondiet għal milestone tal-moviment, u l-perċentwali ta' pazjenti li kellhom mill-inqas titjib ta' 4 punti mil-linja bazi fil-punteġġ taċ-Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND) f'pazjenti fil-grupp ta' Spinraza meta mqabbla ma' dawk fil-grupp tal-kontroll ikkurati bi proċedura falza (Tabella 2).

Fis-sett tal-effikaċja, 18-il pazjent (25%) fil-grupp ta' Spinraza u 12-il pazjent (32%) fil-grupp tal-kontroll ikkurati bi placebo, kienu jehtieġu ventilazzjoni permanenti. Minn dawn il-pazjenti, 6 (33%)

fil-grupp ta' Spinraza u 0 (0%) fil-grupp tal-kontroll ikkurati bi placebo, kisbu l-kriterji definiti fil-protokoll għal persuna li rrispondiet għal milestone tal-moviment.

Tabella 2: Punti ta' l-ahhar primarji u sekondarji fl-analizi finali – Studju CS3B

Parametru ta' Effikaċja	Pazjenti kkurati bi Spinraza	Pazjenti tal-kontroll kkurati bi placebo
Sopravivenza		
Sopravivenza minghajr avvenimenti ² Numru ta' pazjenti li mietu jew li rċievew ventilazzjoni permanenti Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur-p	31 (39%) 0.53 (0.32 – 0.89) p = 0.0046	28 (68%)
Sopravivenza totali ² Numru ta' pazjenti li mietu Proporzjon ta' Periklu (95% CI) valur-p	13 (16%) 0.37 (0.18 – 0.77) p=0.0041	16 (39%)
Funzjoni tal-moviment		
Milestones tal-moviment ³ Proporzjon li kisbu kriterji ta' persuna li rrispondiet għal milestone tal-moviment definiti minn qabel (HINE sezzjoni 2) ^{4,5} Proporzjon f'Jum 183 Proporzjon f'Jum 302 Proporzjon f'Jum 394 Proporzjon b'titjib fil-puntegġ totali tal-milestone tal-moviment Proporzjon b'aggravament fil-puntegġ totali tal-milestone tal-moviment	37 (51%) ¹ p<0.0001 41% 45% 54% 49 (67%) 1 (1%)	0 (0%) 5% 0% 0% 5 (14%) 8 (22%)
CHOP INTEND ³ Proporzjon li kisbu titjib ta' 4 punti Proporzjon li kellhom aggravament ta' 4 punti Proporzjon bi kwalunkwe titjib Proporzjon bi kwalunkwe aggravament	52 (71%) p<0.0001 2 (3%) 53 (73%) 5 (7%)	1 (3%) 17 (46%) 1 (3%) 18 (49%)

¹CS3B twaqqaf wara analizi statistikament pozzittiva fuq il-punt ahhari primarju fl-analizi interim (perċentwali statistikament sinifikanti akbar ta' pazjenti li kisbu d-definizzjoni ta' persuna li rrispondiet għal milestone tal-moviment fil-grupp ta' Spinraza (41%) meta mqabbla mal-grupp ta' pazjenti kkurati bi proċedura falza (0%) (p<0.0001).

²Fl-analizi finali, is-sopravivenza minghajr avvenimenti u s-sopravivenza globali, ġew evalwati bl-użu ta' popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Kkurata (ITT Spinraza n=80; pazjenti kkurati bi proċedura falza n=41).

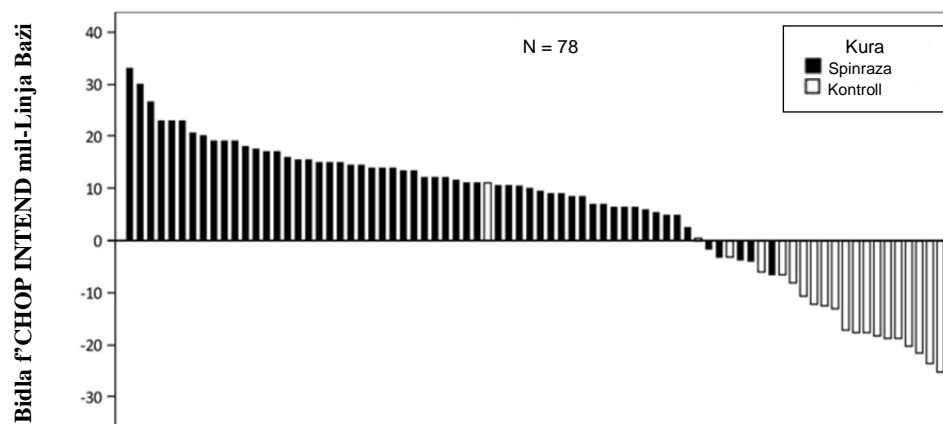
³Fl-analizi finali, analizijiet CHOP INTEND u dwar milestone tal-moviment, twettqu bl-użu tas-Sett tal-Effikaċja (Spinraza n=73; pazjenti tal-kontroll ikkurati bi proċedura falza n=37).

⁴Evalwat fl-aktar wahda minn dawn li tiġi l-ahhar: Viżta tal-Istudju Jum 183, Jum 302, u Jum 394.

⁵Skont Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) sezzjoni 2: Żieda ta' ≥2 punti [jew fil-puntegġ massimu] fil-kapaċità li tagħti bis-sieq, JEW zieda ta' ≥1 punt f' milestones tal-moviment tal-kontroll tar-ras, li titgerbeeb, li toghod bilqiegħda, li titkaxkar, li toqghod bilwieqfa u li timxi, U titjib f'aktar kategoriji ta' milestones minn aggravament, definita bħala persuna li rrispondiet għal din l-analizi primarja.

Il-limitu ta' titjib f'CHOP INTEND qed jintwera f'Figura 1 (bidla mill-puntegġ tal-linja bażi għal kull individwu).

Figura 1: Bidla f'CHOP INTEND mil-Linja Baži sa liema wahda minn dawn li tiġi l-aħħar: Viżta tal-Istudju Jum 183, Jum 302, u Jum 394 – Studju Endear /CS3B (Sett tal-Effikaċja, ES)



Nota 1: L-iqsar bars fil-linja 0 jindikaw valur 0.

Nota 2: Mill-110 pazjenti fis-sett tal-effikaċja, 29 mietu (13 (18%) għal Spinraza, u 16 (43%) għall-Grupp tal-Kontroll) u 3 waqqfu l-kura għal raġuni oħra li ma kinitx mewt (2 (3%) għal Spinraza u 1 (3%) għall-Grupp tal-Kontroll), u għalhekk ma ġewx inklużi f'din l-analiżi ta' ES.

Dawn ir-riżultati huma appoġġjati minn studju open-label ta' Fazi 2 f'pazjenti sintomatiċi ddijanjustikati b'SMA (CS3A). L-età medjana tal-bidu ta' sinjali u sintomi kliniċi kienet 56 jum, u l-pazjenti kellhom jew 2 kopji tal-ġene SMN2 (n=17) jew 3 kopji tal-ġene SMN2 (n=2) (in-numru ta' kopji tal-ġene SMN2 ma kienx magħruf għal pazjent wiehed). Il-pazjenti f'dan l-istudju kienu kkunsidrati li kienu l-aktar probabbli li jiżviluppaw SMA ta' Tip I. L-età medjana meta nġatat l-ewwel doża kienet ta' 162 jum.

Fiz-żmien tal-analiżi interim ppjanata, il-pazjenti fl-istudju kellhom żmien medjan fuq l-istudju ta' 670 jum. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li tjebeu f'kategorija wahda jew aktar fil-milestones tal-moviment (skont HINE, sezzjoni 2: zieda ta' ≥ 2 punti [jew puntegg massimu] fil-kapaċità li tagħti bis-sieq jew li taqbad b'idejk b'mod volontarju, JEW zieda ta' ≥ 1 punt fil-milestones tal-moviment tal-kontroll tar-ras, li titgerbeeb, li toqgħod bilqiegħda, li titkaxkar, li toqgħod bilwieqfa, jew li timxi). F'dan iż-żmien, 13 minn 20 pazjent (65%) kienu kisbu l-punt aħħari primarju b'titjib sostnut fil-medja tal-kisba ta' milestones tal-moviment maż-żmien. Ġie osservat titjib sostnut fil-medja tal-puntegg CHOP INTEND mil-linja baži sa jum 694 (bidla medja ta' 16.90). Globalment, 11 minn 20 pazjent (55%), kisbu l-punt aħħari ta' zieda fil-puntegg totali CHOP INTEND ta' ≥ 4 punti sal-aħħar viżta tal-istudju tagħhom qabel id-data tal-gheluq.

Bidu aktar tard

Studju CS4 (CHERISH) hu studju kkontrollat ta' Fazi 3, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, bi proċedura ta' placebo, li twettaq fuq 126 pazjent sintomatiċi, bil-bidu ta' SMA li kien aktar tard (bidu tas-sintomi wara li l-pazjenti kellhom 6 xhur). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal Spinraza (dosed bi 3 doži qawwija tal-bidu u doži ta' manteniment kull 6 xhur) jew għal kontroll bi placebo, b'tul ta' kura li jvarja minn 170 sa 470 jum. L-età medjana fl-iscreening kienet ta' 3 snin, u l-età medjana tal-bidu tas-sinjali u sintomi kliniċi ta' SMA kienet ta' 11-il xahar. Il-maġġoranza tal-pazjenti (88%) għandhom 3 kopji tal-ġene SMN2 (8% għandhom 2 kopji, 2% għandhom 4 kopji, u 2% għandhom numru mhux magħruf ta' kopji). Il-pazjenti f'dan l-istudju kienu kkunsidrati li kienu l-aktar probabbli li jiżviluppaw SMA ta' Tip II jew III. Il-karatteristiċi tal-marda fil-linja baži kienu generalment simili bl-eċċezzjoni ta' zbilanċ fil-proporzjon ta' pazjenti li xi darba kisbu l-hila li joqogħdu bilwieqfa mingħajr għajjnuna (13% tal-pazjenti fil-grupp ta' Spinraza u 29% fil-grupp tal-kontroll bi placebo) jew li jimxu b'xi tip ta' għajjnuna (24 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Spinraza u 33% fil-grupp tal-kontroll bi placebo).

Twettqet analiżi interim meta l-pazjenti kollha kienu temmew l-evalwazzjoni tagħhom f'Xahar 6, u mill-inqas 39 pazjent kienu temmew l-evalwazzjoni tagħhom f'Xahar 15, ara Tabella 3. Il-punt ahħari primarju evalwat fil-hin tal-analiżi interim kienet il-bidla mill-punteġġ fil-linja bażi f'Xahar 15 fuq il-Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE). L-analiżi primarja twettqet fil-popolazzjoni ITT (Spinraza: n=84; grupp tal-kontroll bi placebo: n=42), u d-dejta HFMSSE wara l-linja bażi għal pazjenti mingħajr viżta f'Xahar 15 kienet imputata bl-użu tal-metodu ta' imputazzjoni multipla. Titjib statistikament sinifikanti mill-punteġġ HFMSSE fil-linja bażi ġie osservat f'pazjenti kkurati bi Spinraza meta mqabbla mal-pazjenti tal-kontroll ikkurati bi placebo. Analizi tas-sottogrupp ta' pazjenti fil-popolazzjoni ITT li kellhom valuri osservati f'Xahar 15 uriet riżultati konsistenti u statistikament sinifikanti. Riżultati deskrittivi minn miżuri funzjonali addizzjonali li jinkludu test rivedut tal-modulu tad-dirgħajn u l-kisba ta' milestone tal-moviment WHO huma deskritti f'Tabella 3.

Il-bidu tal-kura aktar qabel wara l-bidu tas-sintomi, irriżulta f'titjib akbar u aktar kmieni fil-funzjoni tal-moviment minn dawk b'bidu tal-kura li ġie ttardjat; madankollu, iż-żewġ gruppi kisbu benefiċċju meta mqabbla mal-pazjenti fil-grupp tal-kontroll ikkurati bi placebo.

Tabella 3: Punti ahħarin primarji u sekondarji fl-analiżi interim – Studju CS4¹

	Pazjenti kkurati bi Spinraza	Pazjenti tal-kontroll kkurati bi placebo
Punteġġ HFMSSE Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali HFMSSE wara 15-il xahar ^{1,2}	4.0 (95% CI: 2.9, 5.1) p=0.000002	-1.9 (95% CI: -3.8, 0.0)
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas titjib ta' 3 punti mil-linja bażi ^{1,3}	57.3%	20.5%
RULM⁴ Bidla medja mil-linja bażi sa Xahar 15 fil-punteġġ totali RULM ^{1,2,3}	3.7	0.3
Milestones tal-moviment WHO Proporzjon ta' pazjenti li kisbu kwalunkwe milestone tal-moviment ġdida wara 15-il xahar ^{3,4}	17.1	10.5

¹CS4 twaqqaf wara l-analiżi statistika pożittiva fuq il-punt ahħari primarju.

²Least squares mean.

³Mhux ittestjati statistikament fl-analiżi interim.

⁴Il-kisba ta' milestone WHO giet evalwata bl-użu tal-popolazzjoni tal-Interim Efficacy Set (IES, Spinraza n=35; grupp tal-kontroll ikkurat bi proċedura falza n=19); l-analiżijiet huma bbażati fuq dejta imputata meta jkun hemm dejta nieqsa.

⁵RULM (Revised upper limb module)

Dawn ir-riżultati huma appoġġjati minn 2 studji open-label (studju CS2 u studju CS12). L-analiżi kienet tinkludi 28 pazjent li rċivew l-ewwel doża tagħhom fi studju CS2, u mbagħad ittrasferew għall-fażi ta' estensjoni, studju CS12. L-istudji rreġistraw pazjenti li kellhom bejn sentejn sa 15-il sena meta ngħataw l-ewwel doża. Mit-28 pazjent, 3 kellhom mill-inqas 18-il sena fl-ahħar viżta tal-istudju tagħhom. 1 minn 28 pazjent kellu 2 kopji tal-gene SMN2, 21 kellhom 3 kopji, u 6 kellhom 4 kopji.

Il-pazjenti ġew evalwati fuq perjodu ta' kura ta' 3 snin. Titjib sostnut ġie osservat f'pazjenti b'Tip II, b'titjib medju mil-punteġġ HFSME fil-linja bażi ta' 12.3 (SD 5.46, n=6), b'punteġġ totali medju ta' 35.3 (SD 12.58) wara 1050 jum ta' kura, ma ġie osservat l-ebda plateau. Pazjenti b'SMA ta' Tip II urew titjib medju mil-punteġġ HFSME fil-linja bażi ta' 1.6 (SD 3.91, n=7), b'punteġġ totali medju ta' 53.0 (SD 9.22) wara 1050 jum.

Is-6MWT (test tal-mixi ta' 6 minuti) twettaq għal pazjenti ambulatorji biss. F'dawn il-pazjenti, titjib medju ta' 96.7 metri (SD 42.36, n=6), b'distanza 6MWT medja ta' 278.2 metri (SD 157.58) giet osservat wara 1050 jum. Żewġ pazjenti ambulatorji li fil-passat ma kinux indipendenti (Tip III) kisbu mixi indipendenti, u pazjent wieħed mhux ambulatorju (Tip II) kiseb mixi indipendenti.

Trabi qabel saru sintomatiċi

Studju CS5 (NURTURE) huwa studju open-label fi trabi qabel saru sintomatiċi, ġenetikament iddijanostikati b'SMA, li ġew irregjistrati meta kellhom 6 ġimghat jew inqas. Il-pazjenti f'dan l-istudju kienu kkunsidrati li kienu l-aktar probabbli li jiżviluppaw SMA ta' Tip I jew II. L-età medjana meta ngħatat l-ewwel doża kienet ta' 19-il jum.

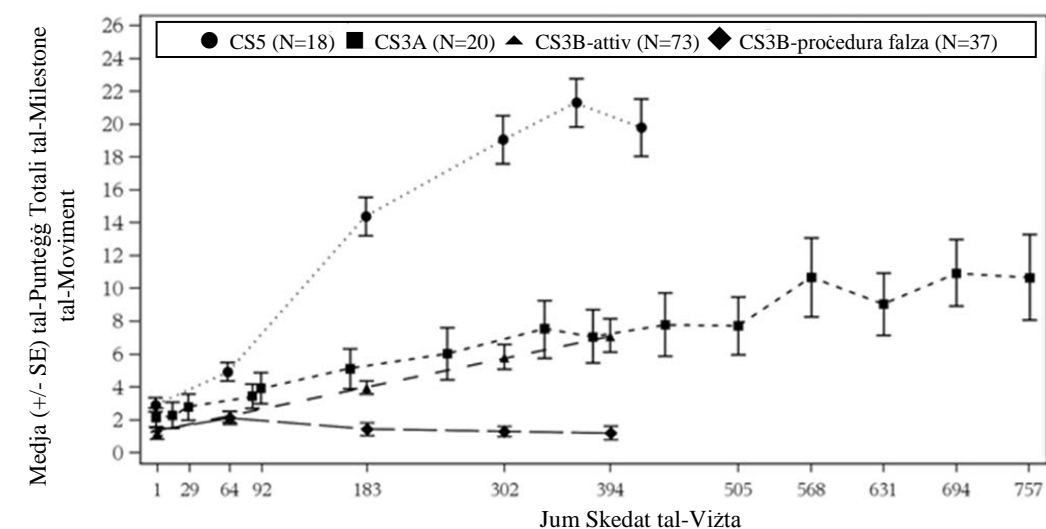
Fl-analizi interim, 18 mill-20 pazjent temmew il-viżta f'Jum 64, u b'hekk jikkomponu s-Sett tal-Effikaċja (2 kopji tal-gene SMN2, n=13; 3 kopji tal-gene SMN2, n=5). Il-medjan taż-żmien fuq l-istudju kien ta' 317.5 snin. Il-punt aħħari primarju evalwat fil-hin tal-analizi interim kien iż-żmien sal-mewt jew intervent respiratorju (definit bħala ventilazzjoni invażiva jew mhux invażiva għal ≥ 6 sigħat/jum kontinwament għal ≥ 7 ijiem konsekuttivi JEW trakeostomija). Fl-analizi interim ippjanata, l-ebda pazjenti ma laħqu l-punt aħħari primarju ta' mewt jew intervent respiratorju.

Il-pazjenti laħqu milestones mhux mistennija f'SMA ta' Tip I jew II u aktar konsistenti ma' żvilupp normali. Meta mqabbel mal-linja bażi, it-titjib fil-milestones tal-moviment HINE inkiseb f'16 il pazjent (89%) fis-sett tal-effikaċja fl-analizi interim. Tnax-il pazjent kienu qed joqogħdu bilqiegħda b'mod indipendenti, 9 kienu joqogħdu bilwieqfa bi jew mingħajr għajnuna, u 6 kienu qed jimxu bi jew mingħajr għajnuna. Sittax-il pazjent (89%) urew titjib ta' ≥ 4 punti fil-puntegġ totali ta' CHOP INTEND, li 7 minnhom kisbu l-puntegġ totali massimu ta' CHOP INTEND ta' 64. Individwu wiehed (6%) kellu tnaqqis ta' ≥ 4 fil-puntegġ totali ta' CHOP INTEND.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jiżviluppaw SMA klinikament manifestata ġie evalwat fost pazjenti evalwati li laħqu l-viżta ta' Jum 365 fl-analizi interim (n=9). Il-kriterji definiti permezz tal-protokoll għal SMA klinikament manifestata kienu jinkludu piż aġġustat għall-età taħt il-hames WHO percentile, tnaqqis ta' 2 jew aktar percentiles maġġuri tal-kurva piż-tkabbir, it-tqegħid ta' tubu gastriku perkutaneju, u/jew l-inabbiltà biex jintlaħqu milestones tal-WHO mistennija li huma adattati għall-età (li toqgħod bilqiegħda b'mod indipendenti, toqgħod bilwieqfa bl-għajnuna, u li titkaxkar fuq l-idejn u l-irkopptejn). Hames (56%) pazjent kienu qed iżidu l-piż u jiksbu milestones tal-WHO li huma konsistenti ma' żvilupp normali. Għalkemm 4 pazjenti (44%) (kull wiehed b'2 kopji ta' gene SMN2) kisbu l-kriterji definiti mill-protokoll, dawn il-pazjenti kienu qed iżidu l-piż u jiksbu milestones tal-WHO, li jinkludu li toqgħod bilqiegħda b'mod indipendenti, inkonsistenti ma' SMA ta' Tip I.

Il-paragun ta' kisba ta' milestone tal-moviment fost il-pazjenti b'SMA sintomatika li bdiet fit-tfulija u SMA presintomatika, qed jintwera f'Figura 2.

Figura 2: Bidla fil-HINE Motor Milestones kontra Jiem tal-istudju għal Studju CS3B (ikkurati u bi proċedura falza), CS3A u CS5



Popolazzjoni użata fil-figura: Nuture (CS5) – sett ta' effikaċja interim, CS3A – l-individwi kollha li ngħataw doża, CS3B – sett tal-effikaċja. Għal kull studju, viżti b' $n < 5$ mhumiex ipplottjati.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' doži wahidhom u multipli farmakokinetiċi ta' nusinersen, mogħtija permezz ta' injezzjoni ġot-teka, ġew stabbiliti f'pazjenti pedjatriċi ddijanostikati b'SMA.

Assorbiment

Injezzjoni ġot-teka ta' nusinersen ġos-CSF, tippermetti li nusinersen jkun kompletament disponibbli għad-distribuzzjoni mis-CSF għat-tessut tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system) fil-mira. Il-medja tal-konċentrazzjonijiet minimi ta' nusinersen fis-CSF akkumulaw madwar 1.4 sa 3 darbiet wara doži għoljin tal-bidu u doži ta' manteniment, u laħqu l-istat fiss fi żmien madwar 24 xahar. Wara l-ghoti minn ġot-teka, il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' nusinersen fil-plażma kienu relattivament baxxi meta mqabbla mal-konċentrazzjoni minima fis-CSF. Il-medjan tal-valuri tat- T_{max} fil-plażma varja minn 1.7 sa 6.0 sigħat. Il-medja tal-valuri tas- C_{max} u l-AUC fil-plażma żdiedu bejn wieħed u iehor proporzjonalment mad-doża fuq il-medda tad-doża evalwata. M'hemmx akkumulazzjoni fil-kejl tal-esponiment fil-plażma (C_{max} u AUC) wara doži multipli.

Distribuzzjoni

Dejta mill-awtopsji tal-pazjenti ($n=3$) turi li nusinersen mogħti minn ġot-teka, jitqassam b'mod wiesa' fis-CNS, u jilhaq livelli terapewtiċi fit-tessuti tas-sinsla fil-mira. Il-preżenza ta' nusinersen intweriet ukoll fin-newroni u f'tipi oħrajn ta' ċelluli fis-sinsla u fil-moħħ, u f'tessuti periferali bħal muskoli skeletali, fwied, u kliewi.

Bijotrasformazzjoni

Nusinersen jiġi metabolizzat bil-mod u l-biċċa l-kbira permezz ta' idrolisi medjata minn exonuclease (3'- u 5'), u mhuwiex substrat għal, jew inibitur jew induttur ta', enzimi CYP450.

Eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni terminali fis-CSF hi stmata li hi 135 sa 177 jum. Ir-rotta primarja tal-eliminazzjoni hi mistennija permezz ta' tneħħija ta' nusinersen u l-metaboliti tiegħu mill-awrina.

Interazzjonijiet

Studji in vitro indikaw li nusinersen mhuwiex induttur jew inibitur tal-metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP450, u għalhekk m'għandux jinterferixxi ma' prodotti mediċinali oħrajn għal dawn il-passaġġi metabolici. Nusinersen mhuwiex substrat jew inibitur ta' BCRP uman, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, jew trasportaturi ta' BSEP.

Karatteristiċi f'popolazzjonijiet ta' pazjenti speċifiċi

Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' nusinersen f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied ma gietx evalwata. L-effett ta' insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliwi bħala kovarianti, ma setgħux jiġu evalwati bir-reqqa f'mudell PK tal-popolazzjoni minhabba r-rarità ta' pazjenti li juru insuffiċjenzi klinikament rilevanti fil-fwied jew fil-kliwi. Analizzjiet PK tal-popolazzjoni ma żvelaw l-ebda korrelazzjoni apparenti bejn markaturi ta' kimika klinika tal-fwied u tal-kliwi u varjabilità bejn l-individwi.

Razza

Il-maġġoranza tal-pazjenti studjati kienu Kawkasi. L-analiżi PK tal-popolazzjoni tissuggerixxi li r-razza mhux mistennija li taffettwa l-PK ta' nusinersen.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġenesi

Ma twettqux studji fit-tul fl-annimali biex jevalwaw il-potenzjal karċinoġeniku ta' nusinersen.

Mutaġenesi

Nusinersen ma wera l-ebda evidenza ta' ġenotossicità.

Tossicità riproduttiva

Twettqu studji tossikoloġiċi riproduttivi bl-użu ta' għoti taht il-gilda ta' nusinersen fil-ġrieden u l-fniek. Ma gie osservat l-ebda impatt fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa, jew l-iżvilupp embrijufetali, jew l-iżvilupp qabel/wara t-twelid.

Tossikoloġija

Fi studji dwar doži ripetuti (14-il ġimgha u 53 ġimgha) tal-għoti minn got-teka lil xadini cynomolgus ġuvenili, nusinersen kien ittollerat tajjeb. L-eċċezzjoni kien tnaqqis akut u temporanju fir-riflessi tal-parti t'isfel tas-sinsla, li seħħ fl-ogħla livelli tad-doża f'kull studju (3 jew 4 mg f'kull doża; ekwivalenti għal 30 jew 40 mg għal kull doża minn got-teka fil-pazjenti). Dawn l-effetti ġew osservati fi żmien diversi sigħat wara d-doża, u ġeneralment għaddew fi żmien 48 siegħa.

Fl-istudju dwar id-dożaġġ mogħti minn got-teka li dam 53 ġimgha, li twettaq f'xadini cynomolgus, ma ġew osservati l-ebda effetti tossiċi f'livelli sa 14-il darbiet tad-doża ta' manteniment kliniku annwali rakkomandata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate Sodium chloride
Potassium chloride
Calcium chloride dihydrate
Magnesium chloride hexahydrate
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Jekk l-ebda refrigrazzjoni ma tkun disponibbli, Spinraza jista' jinħażen fil-kartuna oriġinali tiegħu, protett mid-dawl, f'temperatura sa 30°C ' jew inqas għal sa 14-il jum.

Qabel l-ghoti, kunjetti mhux miftuhin ta' Spinraza jistgħu jitnehhew mill-friġġ, u titpoġġa lura fil-friġġ jekk ikun meħtieġ. Jekk titneħħa mill-kartuna oriġinali, il-hin totali kombinat barra mill-friġġ m'għandux jaqbeż it-30 siegħa, f'temperatura li ma taqbiżx 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

5 ml f'kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I, b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl u over-seal tal-aluminju u għatu tal-plastik.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed f'kull kartuna.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Jintuża darba biss.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata

1. Il-kunjett ta' Spinraza għandu jiġi eżaminat għal frak qabel l-ghoti. Jekk jiġi osservat il-frak u/jew il-likwidu fil-kunjett ma jkunx ċar u bla kulur, il-kunjett m'għandux jintuża.
2. Teknika asettika għandha tintuża meta tipprepara s-soluzzjoni ta' Spinraza għall-ghoti minn got-teka.
3. Il-kunjett għandu jinħareġ mill-friġġ u jithalla jishon sat-temperatura tal-kamra (25°C) mingħajr l-użu ta' sorsi esterni ta' shana, qabel l-ghoti.
4. Jekk il-kunjett jibqa' mhux magħluq u s-soluzzjoni ma tintużax, din għandha titpoġġa lura fil-friġġ (ara sezzjoni 6.4).
5. Eżatt qabel ma jingħata, neħhi l-għatu tal-plastik u dahhal il-labra tas-siringa ġol-kunjett minn nofs tal-over-seal biex tneħhi l-volum adattat. Spinraza ma jridx jiġi dilwit. L-użu ta' filtri esterni mhuwiex meħtieġ.
6. Ladarba jingħibed gos-siringa, jekk is-soluzzjoni ma tintużax fi żmien 6 sigħat, din trid tintrema.

7. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1188/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) GHALL- RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): B'mod li tkun evalwata l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' nusinersen f'pazjenti sintomatiċi f'atrofija muskolari tas-sinsla, il-MAH għandha twettaq u tissottometti r-riżultati ta' studju open-label ta' estensjoni ta' Fażi 3. (SHINE, CS11)	Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju: Awwissu 2023.
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): B'mod li tkun evalwata l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' nusinersen f'pazjenti sintomatiċi f'atrofija muskolari tas-sinsla, il-MAH għandha twettaq u tissottometti r-riżultati ta' studju open-label Fażi 2 (NURTURE (SM201))	Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju: April 2023.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Spinraza 12 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
nusinersen

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 5 ml fih nusinersen sodium, ekwivalenti għal 12 mg ta' nusinersen (2.4 mg/ml)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate, sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal got-teka.
Biex jintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1188/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Spinraza 12 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
nusinersen
Użu għal got-teka

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Spinraza 12 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

nusinersen

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tibdew tużaw din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Spinraza u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Spinraza
3. Kif jinghata Spinraza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Spinraza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Spinraza u għalxiex jintuża

Spinraza fih is-sustanza attiva *nusinersen* li jappartjeni għal grupp ta' mediċini magħrufa bħala *antisense oligonucleotides*. Spinraza jintuża biex jikkura marda ġenetika msejja *atrofija muskolari tas-sinġla* (SMA, *spinal muscular atrophy*).

Atrofija muskolari tas-sinġla hi kkawżata minn nuqqas ta' proteina imsejja *survival motor neuron* (SMN) fil-ġisem. Dan jirriżulta fit-telf ta' ċelluli tan-nervaturi fis-sinġla, u jwassal għal dgħufija tal-muskoli fl-isfil-pallejn, ġenbejn, fil-koxox u fil-parti ta' fuq tad-dahar. Din il-marda tista' wkoll iddgħajef il-muskoli li jintużaw biex wiehed jiehu n-nifs u jibla'.

Spinraza jaħdem billi tgħin lill-ġisem biex jipproduċi aktar mill-proteina SMN li persuni b'SMA ma jkollhomx. Dan inaqqas it-telf ta' ċelluli tan-nervaturi u għalhekk jista' jtejjeb is-saħħa tal-muskoli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Spinraza

Spinraza m'għandux jinghata:

- Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) intom **allergiċi għal nusinersen** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6);

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Spinraza.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Hemm riskju ta' effetti sekondarji li jseħhu wara li Spinraza jinghata permezz ta' proċedura ta' titqiba fis-sinsla (ara sezzjoni 3). Dan jista' jinkludi uġiġh ta' ras, rimettar u wġiġh fid-dahar. Jista' jkun hemm ukoll diffikultajiet fl-ġhoti tal-mediċina b'dan il-metodu f'pazjenti żgħar ħafna u dawk li jkollhom l-iskoljozi (sinsla tad-dahar milwija u mgħawġa).

Intwera li prodotti oħrajn li huma fl-istess grupp ta' mediċini bħal Spinraza jaffettwaw iċ-ċelluli fid-demm li jgħinu biex jagħqad. Qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Spinraza, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmel test tad-demm biex jiċċekkja li d-demm tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jagħqadx sewwa. Dan jista' ma jkunx meħtieġ kull darba li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Spinraza.

Intwera li prodotti oħrajn li huma fl-istess grupp ta' mediċini bħal Spinraza jaffettwaw il-kliewi. Qabel ma tinghataw Spinraza, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħmel test tal-awrina biex jiċċekkja li l-kliewi tiegħek jkunu qed jaħdmu sewwa. Dan jista' ma jkunx meħtieġ kull darba li inti jew it-tifel/tifla tinghataw Spinraza.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Spinraza.

Mediċini oħra u Spinraza

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tkun qed tiehu xi mediċini oħra, dan l-aħħar haċet, jew tista' tiehu xi mediċini oħra fil-futur. Hu preferibbli li l-użu ta' Spinraza jiġi evitat waqt it-tqala.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghataw din il-mediċina. Hu preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Spinraza waqt it-tqala u t-treddiġh.

M'hemm l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' Spinraza f'nisa tqal.

Sewqan u thaddim ta' magni

Spinraza m'għandu l-ebda effett jew fitt li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Spinraza fiha ammont żgħir ta' sodium

Kull doża ta' Spinraza fiha anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium. Hu essenzjalment "hieles mis-sodium" u għandu jintuza minn nies li jkun fuq dieta ristretta tas-sodium.

3. Kif jinghata Spinraza

Id-doża tas-soltu ta' Spinraza hi ta' 12 mg.

Spinraza jinghata:

- Fl-ewwel jum tal-kura, jum 0
- Imbagħad bejn wieħed u iehor f'jum 14, jum 28 u jum 63
- Imbagħad darba kull 4 xhur.

Spinraza jinghata permezz ta' injezzjoni fil-parti t'isfel tad-dahar. Din l-injezzjoni, imsejha titqiba fis-sinsla, issir billi tiddaħhal labra fl-ispazju madwar is-sinsla. Dan se jsir minn tabib b'esperjenza fit-titqib fis-sinsla. Inti jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu tinghataw ukoll mediċina biex tirrilassakom jew torqdu waqt il-proċedura.

Għal kemm żmien għandek tuża Spinraza

It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom bżonn tirċievu Spinraza. Twaqqafx il-kura bi Spinraza hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ma teħdux injezzjoni

Jekk inti jew it-tifel/tifla taqbu doża ta' Spinraza, tkellem mat-tabib tiegħek sabiex li Spinraza jkun jista' jingħata malajar kemm jista' jkun.

Jekk ikollok kwalunkwe mistoqsijiet dwar kif jingħata Spinraza, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji ta' titqiba fis-sinsla

Effetti sekondarji relatati mat-titqiba fis-sinsla jistgħu jseħhu waqt li Spinraza jkun qed tingħata jew ftit wara. Il-maġġoranza ta' dawn l-effetti sekondarji jiġu rrapportati fi żmien 72 siegħa mill-proċedura.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 persuna minn kull 10 persuni)

- Uġiġħ fid-dahar
- Uġiġħ ta' ras

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Rimettar.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk inti jew jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** **mnizzla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Spinraza

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Jekk l-ebda refriġerazzjoni ma tkun disponibbli, Spinraza jista' jinħażen fil-kartuna oriġinali tiegħu, protett mid-dawl, f'temperatura ta' jew taht 30°C għal sa 14-il jum.

Kunjetti mhux miftuħin ta' Spinraza jistgħu jitnehhew mill-frigġ, u titpoġġa lura fil-frigġ jekk ikun meħtieġ. Jekk titneħħa mill-kartuna oriġinali, il-hin totali barra mill-frigġ m'għandux jaqbez it-30 siegħa, f'temperatura li ma taqbiżx 25°C .

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Spinraza

- Is-sustanza attiva hi nusinersen.
- Kull kunjett ta' 5 ml fih nusinersen sodium, ekwivalenti għal 12 mg ta' nusinersen.
- Kull ml fih 2.4 mg ta' nusinersen.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate, sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride dihydrate, magnesium chloride hexahydrate sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Spinraza u l-kontenut tal-pakkett

Spinraza hu soluzzjoni ċara u bla kulur għall-injezzjoni.

Kull kartuna ta' Spinraza jkun fiha kunjett wiehed.

Kull kunjett hu biex jintuża darba biss.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Biogen Idec Ltd
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ir-Renju Unit

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 377 92 05 08 08 +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

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

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

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

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

1. Il-kunjett ta' Spinraza għandu jiġi eżaminat għal frak qabel l-ghoti. Jekk jiġi osservat il-frak u/jew il-likwidu fil-kunjett ma jkunx ċar u bla kulur, il-kunjett m'għandux jintuża.
2. Teknika asettika għandha tintuża meta tipprepara s-soluzzjoni ta' Spinraza għall-ghoti minn got-teka.
3. Il-kunjett għandu jinhareġ mill-frigġ u jithalla jishon sat-temperatura tal-kamra (25°C) mingħajr l-użu ta' sorsi esterni ta' sħana, qabel l-ghoti.
4. Jekk il-kunjett jibqa' magħluq u s-soluzzjoni ma tintużax, din għandha titpoġġa lura fil-frigġ.

5. Eżatt qabel ma jinghata, nehhi l-ghatu tal-plastik u dahhal il-labra tas-siringa ġol-kunjett minn nofs tal-over-seal biex tneħhi l-volum adattat. Spinraza ma jridx jiġi dilwit. L-użu ta' filtri esterni mhuwiex meħtieġ.
6. Spinraza jinghata bħala injezzjoni bolus għal got-teka fuq perjodu ta' minn 1 sa 3 minuti, billi tintuża labra ta' anestezija fis-sinsla.
7. L-injezzjoni ma tridx tinghata f'żoni tal-ġilda fejn ikun hemm sinjali ta' infezzjoni jew infjammazzjoni.
8. Hu rakkomandat li l-volum ta' CSF, ekwivalenti għall-volum ta' Spinraza li jrid jiġi injettat, jitneħha qabel l-ġhoti ta' Spinraza.
9. Ladarba jingibed gos-siringa, jekk is-soluzzjoni ma tintużax fi żmien 6 sigħat, din trid tintrema.
10. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.