

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

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-Sinla 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-sinla (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

Spinraza hu għal użu għal got-teka permezz ta' titqiba fis-sinla.

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

Il-kura bi Spinraza għandha tinbeda kmieni kemm jista' jkun wara d-dijanjosi 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 bazi 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-kliewi

Spinraza ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi 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 metabolizzata 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

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

Spinraza jingħata bħala injezzjoni bolus għal ġot-teka fuq perjodu ta' minn 1 sa 3 minuti, billi tintuża labra ta' anestesija fis-sinla. L-injezzjoni ma tridx tingħata f'żoni tal-ġilda fejn ikun hemm sinjali ta' infezzjoni jew infjammazzjoni. Hu rakkomandat li l-volum ta' fluwidu tas-sinla 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 prekawzjonijiet għall-użu

Proċedura tat-titqiba lumbari

Hemm riskju ta' reazzjonijiet avversi li jseħħu bħala parti mill-proċedura tat-titqiba fis-sinla (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 iżgħar hafna 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-ġilda jew ġol-vini. Jekk ikun indikat klinikament, ittestjar fil-laboratorju tal-plejtlits u tal-koagulazzjoni hu rakkomandat qabel l-ġhoti ta' Spinraza.

Tossicità fil-kliewi

Tossicità 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

Idroċefalu

Kien hemm rapporti ta' idroċefalu komunikabbli mhux relatati ma' meningite jew hruġ ta' demm f'pazjenti kkurati b'nusinersen fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Xi pazjenti ġew impjantati b'shunt ventrikulo-peritoneali biex jikkura l-idroċefalu. F'pazjenti b'kożjenza mnaqqsa, għandha tkun ikkunsidrata evalwazzjoni ta' idroċefalu. Il-benefiċċji u r-riskji ta' kura b'nusinersen f'pazjenti b'shunt ventrikulo-peritoneali mhumiex magħrufa bħalissa u l-manutenzjoni tal-ħtiġijiet tal-kura għandhom ikunu kkunsidrati bir-reqqa.

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 preferribli 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 tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/tastjeni mit-ttrattament bi Spinraza, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

Fertilità

Fi studji dwar it-tossicità fl-annimali, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa (ara sezzjoni 5.3). M'hemm 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 ibbazata fuq żewġ studji kliniċi ta' Fazi 3 fi trabi (CS3B) u f'al (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 rċivew Spinraza sa massimu ta' 4 snin, 154 pazjent irċivew 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 ħafna ($\geq 1/10$)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

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 ħafna
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 bhala manifestazzjonijiet ta' sindrome ta' wara t-titqiba fis-sinsla.

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Reazzjonijiet avversi ġew identifikati waqt l-użu wara l-approvazzjoni ta' Spinraza. Fost il-pazjenti kkurati bi Spinraza permezz ta' titqiba fis-sinsla, ġiet osservata infezzjoni serja bħal meningite. Ġew irrapportati ukoll idroċefalu komunikabbli u meningite asettika. Il-frekwenza ta' dawn ir-reazzjonijiet mhijiex magħrufa għax ġew irrapportati mill-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

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 jseħħu 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'229 pazjent b'kampjuni tal-plażma fil-linja bażi u wara l-linja bażi evalwati għal antikorpi kontra l-medicina (ADA, anti-drug antibodies). Globalment, l-incidenza ta' ADAs kienet baxxa, b'13 (6%) tal-pazjenti li żviluppaw ADAs li żviluppaw minhabba l-kura, li minnhom 2 kienu temporanji, u 5 li kienu kkunsidrati bhala persistenti, u 6 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 medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. 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: Mediċini oħra għal disturbi fis- sistema muskuloskeletal, Kodiċi ATC: **M09AX07**.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Nusinersen hu antisense oligonucleotide (ASO) li jżid 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 jisposta l-fatturi tal-isplicing, li normalment irazznu 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-geni SMN2 u età iżgħar meta jibdew is-sintomi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti sintomatiċi

Bidu fit-tfulija

Studju CS3B (ENDEAR) kien studju kkontrollat ta' Fazi 3, li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, bi proċedura falza, li twettaq fuq 121 tarbija sintomatika li kellhom ≤ 7 xhur, iddijanjistikati 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 ġimghat u 8 ġimghat 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 rċivew 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 bażi kienu ġeneralment simili fil-pazjenti kkurati bi Spinraza u l-pazjenti tal-kontroll ikkurati bi placebo, hlief li pazjenti kkurati bi Spinraza fil-linja bażi 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-analizi 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 bhala l-punt aħhari 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 bażi fil-puntegġ ta' 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 falzao (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 jeħtieġu 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-aħhar primarji u sekondarji fl-analizi finali – Studju CS3B

Parametru ta' Effikaċja	Pazjenti kkurati bi Spinraza	Pazjenti tal-kontroll kkurati bi placebo
Sopravivenza		
Sopravivenza mingħajr avvenimenti² Numru ta' pazjenti li mietu jew li rċiew ventilazzjoni permanenti Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur-p ⁶	31 (39%)	28 (68%)
	0.53 (0.32 – 0.89) p = 0.0046	
Sopravivenza totali² Numru ta' pazjenti li mietu Proporzjon ta' Periklu (95% CI) valur-p ⁶	13 (16%)	16 (39%)
	0.37 (0.18 – 0.77) p=0.0041	
Funzjoni tal-moviment		
Milestones tal-moviment³ Proporzjon li kisbu kriterji ta' persuna li rrispondiet għal milestone tal-moviment definiti minn qabel (HINE sezzjoni 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ p<0.0001	0 (0%)
Proporzjon f' Jum 183	41%	5%
Proporzjon f' Jum 302	45%	0%
Proporzjon f' Jum 394	54%	0%
Proporzjon b'titjib fil-puntegġ totali tal-milestone tal-moviment	49 (67%)	5 (14%)
Proporzjon b'aggravament fil-puntegġ totali tal-milestone tal-moviment	1 (1%)	8 (22%)

Parametru ta' Effikaċja	Pazjenti kkurati bi Spinraza	Pazjenti tal-kontroll kkurati bi placebo
CHOP INTEND³		
Proporzjon li kisbu titjib ta' 4 punti	52 (71%) p<0.0001	1 (3%)
Proporzjon li kellhom aggravament ta' 4 punti	2 (3%)	17 (46%)
Proporzjon bi kwalunkwe titjib	53 (73%)	1 (3%)
Proporzjon bi kwalunkwe aggravament	5 (7%)	18 (49%)

¹CS3B twaqqaf wara analiżi statistikament pożittiva fuq il-punt ahhari primarju fl-analiżi 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-analiżi finali, is-sopravivenza minghajn 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-analiżi finali, analiżijiet 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).

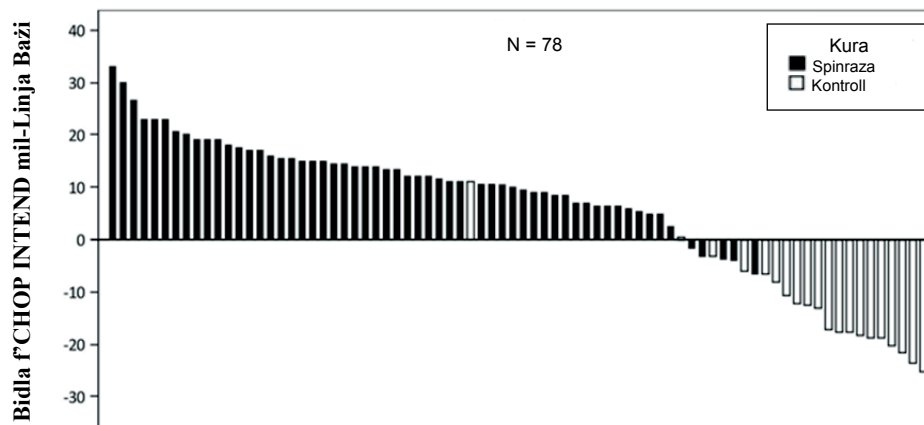
⁴Evalwat fl-aktar waħda minn dawn li tiġi l-ahħar: Viżta tal-Istudju Jum 183, Jum 302, u Jum 394.

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

⁶Ibbażat fuq test log-rank stratifikat skont it-tul tal-marda

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

Figura 1: Bidla f'CHOP INTEND mil-Linja Bażi sa liema waħda minn dawn li tiġi l-ahħar: Viżta tal-Istudju Jum 183, Jum 302, u Jum 394 – Studju Ender /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 gewx inkluzi f'din l-analiżi ta' ES.

Dawn ir-riżultati huma appoġġjati minn studju open-label ta' Fażi 2 f'pazjenti sintomatiċi ddijanostikati 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-ģene SMN2 (n=2) (in-numru ta' kopji tal-ģene 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 nġhatat 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 ahhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li tjebeu f'kategorija waħda jew aktar fil-milestones tal-moviment (skont HINE, sezzjoni 2: zieda ta' ≥ 2 punti [jew punteġġ massimu] fil-kapaċità li tagħti bis-sieq jew li taqbad b'idejx b'mod volontarju, JEW zieda ta' ≥ 1 punt

fil-milestones tal-moviment tal-kontroll tar-ras, li titgerbeeb, li toqgħod bilqieghda, li titkaxkar, li toqgħod bilwieqfa, jew li timxi). F'dan iż-żmien, 13 minn 20 pazjent (65%) kienu kisbu l-punt aħhari primarju b'titjib sostnut fil-medja tal-kisba ta' milestones tal-moviment maz-żmien. Ġie osservat titjib sostnut fil-medja tal-puntegġ CHOP INTEND mil-linja bażi sa jum 694 (bidla medja ta' 16.90). Globalment, 11 minn 20 pazjent (55%), kisbu l-punt aħhari ta' zieda fil-puntegġ totali CHOP INTEND ta' ≥ 4 punti sal-aħhar viżta tal-istudju tagħhom qabel id-data tal-gheluq.

Bidu aktar tard

Studju CS4 (CHERISH) kien studju kkontrollat ta' Fazi 3, li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, double-blind, bi proċedura ta' placebo, li twettaq fuq 126 pazjent sintomatiku, bil-bidu ta' SMA li kien aktar tard (bidu tas-sintomi wara li l-pazjenti kellhom 6 xhur). Il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 jew għal Spinraza (dosed bi 3 dozi qawwija tal-bidu u dozi ta' manteniment kull 6 xhur) jew għal kontroll bi placebo, b'tul ta' kura li jvarja minn 324 sa 482 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-gene SMN2 (8% għandhom 2 kopji, 2% għandhom 4 kopji, u 2% għandhom numru mhux magħruf ta' kopji). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom puntegġ medju ta' 21.6 fuq il-Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE), modulu rivedut tad-dirgħajn (revised upper limb module; RULM) medju ta' 19.1, kollha kienu kisbu l-hila li jpoġġu bilqieghda wahidhom b'mod indipendenti u ebda pazjent ma kiseb il-hila li jimxi b'mod indipendenti. 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 bażi kienu ġeneralment 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).

Fl-analizi finali, titjib statistikament sinifikanti fil-puntegġ HFMSSE mil-linja bażi għal Xahar 15 intwera fil-grupp Spinraza meta mqabbel mal-grupp tal-kontroll bi placebo (Tabella 3, Figura 2). L-analizi twettqet fil-popolazzjoni ITT (Spinraza: n=84; grupp tal-kontroll bi placebo: n=42), u dejta HFMSSE ta' wara l-linja bażi għall-pazjenti mingħajr viżta f'Xahar 15 kienet imputata bl-użu tal-metodu ta' imputazzjoni multipla. Analizi ta' sottogrupp ta' pazjenti fil-popolazzjoni ITT li kellhom valuri osservati f'Xahar 15 uriet riżultati konsistenti u statistikament sinifikanti. Fost dawk b'valuri osservati f'Xahar 15, rata oghla ta' pazjenti kkurati bi Spinraza kellhom titjib (73% vs 41% rispettivament) u rata aktar baxxa ta' pazjenti kkurati bi Spinraza kellhom rigress (23% vs 44% rispettivament) f'puntegġ totali HFMSSE meta mqabbel mal-grupp tal-kontroll bi placebo. Riżultati deskrittivi li jinkludu miżuri funzjonali u l-kisba ta' milestone tal-moviment WHO kienu formalment u statistikament ittestjati u 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 aħharin primarji u sekondarji fl-analizi finali – Studju CS4¹

	Pazjenti kkurati bi Spinraza	Pazjenti tal-kontroll kkurati bi placebo
Puntegġ HFMSSE Bidla mil-linja bażi fil-puntegġ totali HFMSSE wara 15-il xahar ^{1,2,3}	3.9 (95% CI: 3.0, 4.9) p=0.0000001	-1.0 (95% CI: -2.5, 0.5)
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas titjib ta' 3 punti mil-linja bażi sa Xahar 15 ²	56.8% (95% CI:45.6, 68.1) P=0.0006 ⁵	26.3% (95% CI: 12.4, 40.2)
RULM⁵ Bidla medja mil-linja bażi sa Xahar 15 fil-puntegġ totali RULM ^{2,3}	4.2(95% CI: 3.4, 5.0) p=0.0000001 ⁶	0.5 (95% CI: -0.6, 1.6)

	Pazjenti kkurati bi Spinraza	Pazjenti tal-kontroll kkurati bi placebo
Milestones tal-moviment WHO Proporzjon ta' pazjenti li kisbu milestones tal-moviment godda wara 15-il xahar ⁴	19.7% (95% CI: 10.9, 31.3) p=0.0811	5.9% (95% CI: 0.7, 19.7)

¹CS4 twaqqaf wara l-analizi statistika pozittiva fuq il-punt ahhari primarju fl-analizi interim (titjib statistikament sinifikanti mill-puntegg HFMSE fil-linja baži kien osservat f'pazjenti kkurati bi Spinraza meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll bi placebo (Spinraza vs. grupp tal-kontroll ikkurat bi placebo: 4.0 vs. -1.9;p=0.000002))

²L-analizi saret bl-użu tal-popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Kkurata (Spinraza n=84; grupp tal-kontroll bi placebo n=42); dejta għal pazjenti mingħajr vizta f'Xahar 15 kienet imputata bl-użu tal-metodu ta' imputazzjoni multipla

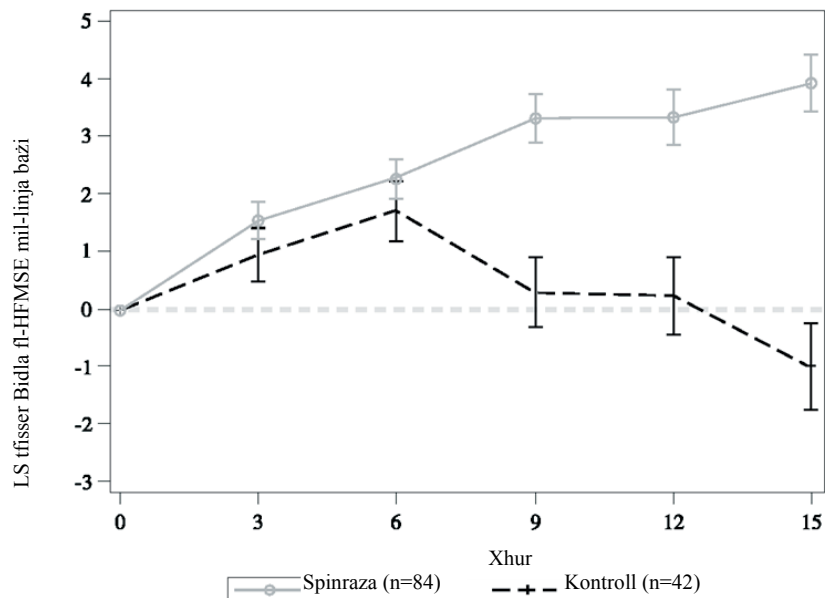
³Least squares mean.

⁴L-analizi saret bl-użu ta' Sett ta' Effikaċja ta' Xahar 15 (Spinraza n=66; grupp tal-kontroll bi placebo n=34; l-analizi huma bbażati fuq dejta imputata f'każ ta' dejta nieqsa

⁵Ibbażat fuq ir-rigress loġistiku bl-effett tal-kura u l-aġġustament għall-età ta' kull pazjent waqt l-iscreeing u l-puntegg HFMSE fil-linja baži

⁶Valur p nominali

Figura 2: Bidla medja mil-linja baži fil-puntegġ HFMSE fuq perjodu ta' żmien fl-analizi finali (ITT) – Studju CS4 ^{1,2}



¹Dejta għall-pazjenti f'viżta f'Xahar 15 kienet imputata bl-użu tal-metodu ta' imputazzjoni
² L-error bars jindikaw +/- żball standard

Dawn ir-riżultati huma appoġġjati minn 2 studji open-label (studju CS2 u studju CS12). L-analizi kienet tinkludi 28 pazjent li rċievew 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 nġhataw l-ewwel doża. Mit-28 pazjent, 3 kellhom mill-inqas 18-il sena fl-aħħar 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'SMA tat-Tip II li esperjenzaw titjib medju mill-puntegġ HFMSE fil-linja baži ta' 5.1 (SD 4.05, n=11) f'Jum 253, u 9.1 (SD 6.61, n=9) f'Jum 1050 u ma ġie osservat l-ebda plateau. Pazjenti b'SMA ta' Tip III urew titjib medju mill-puntegġ HFMSE fil-linja baži ta' 1.3 (SD 1.87, n=16) f'Jum 253 u 1.2 (SD 4.64, n=11) f'Jum 1050. Il-puntegġ totali medju kien ta' 49.8 (SD 12.46) f'Jum 253 u ta' 52.6 (SD 12.78) f'Jum 1050.

F'pazjenti b'SMA tat-Tip II it-test tal-Modulu tal-Dirgħajn twettaq b'titjib medju ta' 1.9 (SD 2.68, n=11) f'Jum 253 u 3.5 (SD 3.32, n=9) f'Jum 1050. Il-puntegġ totali medju kien 13.8 (SD 3.09) f'Jum 253 u 15.7 (SD 1.92) f'Jum 1050.

Is-6MWT (test tal-mixi ta' 6 minuti) twettaq għal pazjenti ambulatorji biss. F'dawn il-pazjenti, titjib medju ta' 28.6 metru (SD 47.22, n=12) f'Jum 253 u 86.5 metru (SD 40.58, n=8) f'Jum 1050. Id-distanza 6MWT medja kienet ta' 278.5 metru (SD 206.46) f'Jum 253 u 333.6 metru SD 176.47) f'Jum 1050. 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 irreġistrati 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 nġhataw l-ewwel doża kienet ta' 19-il jum.

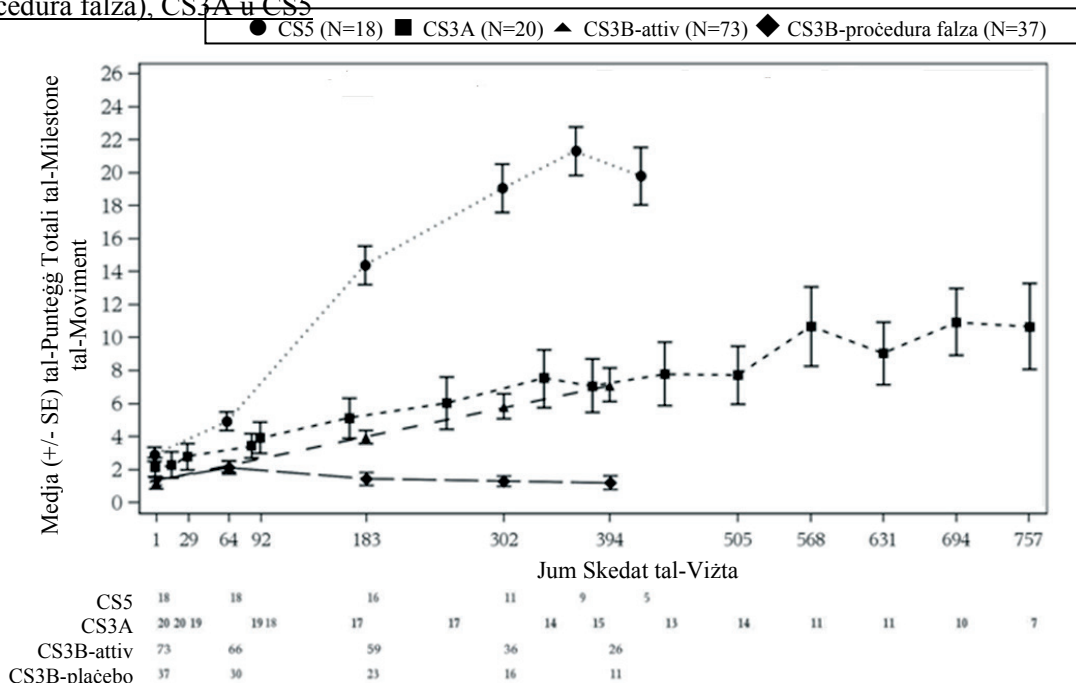
Fl-analizi interim, 18 mill-20 pazjent temmew il-viżta f' Jum 64, u b'hekk jikkomponu s-Sett tal-Effikaċja (2 kopji tal-gene SMN2, n=13; 3 kopji tal-gene SMN2, n=5). Il-medjan taż-żmien fuq l-istudju kien ta' 317.5 snin. Il-punt ahhari primarju evalwat fil-hin tal-analizi interim kien iż-żmien sal-mewt jew intervent respiratorju (definit bhala 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 ahhari 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 bazi, 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 bilqieghda b' mod indipendenti, 9 kienu joqogħdu bilwieqfa bi jew mingħajr għajjnuna, u 6 kienu qed jimxu bi jew mingħajr għajjnuna. 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 jizviluppaw SMA klinikament manifestata gie 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 bilqieghda b' mod indipendenti, toqgħod bilwieqfa bl-għajjnuna, 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. Ghalkemm 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 bilqieghda 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 3.

Figura 3: Bidla fil-HINE Motor Milestones kontra Jiem tal-istudju għal Studju CS3B (ikkurati u bi proċedura falza), CS3A u CS5



Popolazzjoni użata fil-figura: Nurture (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' dozi wahidhom u multipli farmakokinetiċi ta' nusinersen, mogħtija permezz ta' injezzjoni ġot-teka, ġew stabbiliti f'pazjenti pedjatriċi ddiġanjostikati 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 dozi għoljin tal-bidu u dozi ta' manteniment, u laħqu l-istat fiss fi żmien madwar 24 xahar. Wara l-ġhoti 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 dozi 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-sinġla fil-mira. Il-preżenza ta' nusinersen intweriet ukoll fin-newroni u f'tipi oħrajn ta' ċelluli fis-sinġla 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-kliewi u tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' nusinersen f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied ma ġietx evalwata. L-effett ta' insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliewi bħala kovarjanti, 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-kliewi. Analizijiet PK tal-popolazzjoni ma żvelaw l-ebda korrelazzjoni apparenti bejn markaturi ta' kimika klinika tal-fwied u tal-kliewi u varjabilità bejn l-individwi.

Razza

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

5.3 Taghrif 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-ġilda ta' nusinersen fil-ġrieden u l-fniek. Ma ġie 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 dozi ripetuti (14-il ġimgħa u 53 ġimgħa) tal-għoti minn ġot-teka lil xadini cynomolgus ġuvenili, nusinersen kien ittollerat tajjeb. L-eċċezzjoni kien tnaqqis akut u temporanju fir-riflessi tal-parti t'isfel tas-sinistra, li sehh fl-oghla livelli tad-doża f'kull studju (3 jew 4 mg f'kull doża; ekwivalenti għal 30 jew 40 mg għal kull doża minn ġot-teka fil-pazjenti). Dawn l-effetti ġew osservati fi żmien diversi sigħat wara d-doża, u ġeneralment għadew fi żmien 48 siegħa.

Fl-istudju dwar id-dożaġġ mogħti minn ġot-teka li dam 53 ġimgħa, 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 refriġerazzjoni 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 miftuħin ta' Spinraza jistghu jitneħhew mill-frigġ, u titpoġġa lura fil-frigġ jekk ikun meħtieġ. Jekk titneħħa mill-kartuna oriġinali, il-ħin totali kombinat barra mill-frigġ 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 wiehed f'kull kartuna.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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 ġot-teka.
3. Il-kunjett għandu jinħareġ mill-frigġ 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-frigġ (ara sezzjoni 6.4).
5. Eżatt qabel ma jingħata, neħhi l-għatu tal-plastik u dahħal 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 jingħabed 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-liġijiet lokali.

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

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

EU/1/17/1188/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 Mejju, 2017

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>.

ANNEX 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 MEDIĊINALI**

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 jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

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

Fiż-żmien stipulat, l-MAH ghandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

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' atrofiya muskolari tas-sinsla, il-MAH ghandha twettaq u tissottometti r-riżultati ta' studju open-label ta' estensjoni ta' Fazi 3. (SHINE, CS11)	Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju: Q2 2024.
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' atrofiya muskolari tas-sinsla, il-MAH ghandha twettaq u tissottometti r-riżultati ta' studju open-label Fazi 2 (NURTURE (SM201))	Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju April 2023.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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 – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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 effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu 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'inhu Spinraza u għalxiex jintuża

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

Atrofija muskolari tas-sinla hi kkawżata minn nuqqas ta' proteina imsejha *survival motor neuron* (SMN) fil-ġisem. Dan jirriżulta fit-telf ta' ċelluli tan-nervaturi fis-sinla, 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 jsehhu wara li Spinraza jinghata permezz ta' proċedura ta' titqiba fis-sinla (ara sezzjoni 3). Dan jista' jinkludi uġiġh ta' ras, rimettar u wġiġh fid-dahar. Jista' jkun hemm ukoll diffikultajiet fl-għoti tal-medicina b'dan il-metodu f'pazjenti zġħar hafna u dawk li jkollhom l-iskoljozi (sinla tad-dahar milwija u mgħawġa).

Intwera li prodotti oħrajn li huma fl-istess grupp ta' medicini bħal Spinraza jaffettwaw iċ-ċelluli fid-demmi li jgħinu biex jagħqad. Qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Spinraza, it-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jagħmel test tad-demmi biex jiċċekkja li d-demmi 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' medicini bħal Spinraza jaffettwaw il-kliewi. Qabel ma tinghataw Spinraza, it-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jagħmel test tal-awrina biex jiċċekkja li l-kliewi tiegħek jkunu qed jahdmu sewwa. Dan jista' ma jkunx meħtieġ kull darba li inti jew it-tifel/tifla tinghataw Spinraza.

Kien hemm numru zġħir ta' rapporti ta' pazjenti li jiżviluppaw idroċefalu (jingabar fluwidu żejjed madwar il-moħħ) wara li jinghataw Spinraza. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kellhom bżonn apparat li jissejjah shunt ventrikulo-peritoneali impjantat biex jikkura l-idroċefalu. Jekk tinnota kwalunkwe sintomi ta' zieda fid-daqs tar-ras, koxjenza mnaqqsa, dardir, rimettar jew uġiġh ta' ras persistenti, jew xi sintomi oħra li jgħieghluk tithasseb, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek jew lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek sabiex tfittex kura meħtieġa. Il-benefiċċji u r-riskji li tkompli Spinraza waqt li jkollok "shunt ventrikulo-peritoneali" imwahhal mhumiex magħrufa bħalissa.

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

Medicini oħra u Spinraza

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

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghataw din il-medicina. 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 ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Spinraza fiha ammont zġħir 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 wiehed 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 tiddahhal 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 medicina 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 tehdux injezzjoni

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 persuna minn kull 10 persuni)

- Uġigh fid-dahar
- Uġigh ta' ras
- Rimettar

Effetti sekondarji addizzjonali li ma dehrux fil-provi kliniċi:

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mill-informazzjoni disponibbli)

- Infezzjoni serja relatata ma' titqiba fis-sinsla (eż. meningite)
- Idroċefalu (jingabar fluwidu żejjed madwar il-moħħ)
- Meningite li ma tkunx ikkawżata minn infezzjoni (infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinsla tad-dahar u l-moħħ, li tista' timmanifesta ruħha bhala ebusija fl-għonq, uġigh ta' ras, deni, dardir u 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-medicina.

5. Kif taħzen Spinraza

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

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

Ahzen fi frigg (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 originali tiegħu, protett mid-dawl, f'temperatura ta' jew taht 30°C għal sa 14-il jum.

Kunjetta mhux miftuhin 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-Tqegħid fis-Suq

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

L-Olanda

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-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė

Tel: +370 52 14 02 60

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: +31 20 542 2000

Eesti

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra 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 jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

1. Il-kunjett ta' Spinraza għandu jiġi eżaminat għal frak qabel l-ghoti. Jekk jiġi osservat il-frac u/jew il-likwidu fil-kunjett ma jkunx ċar u bla kulur, il-kunjett m'għandux jintuza.
2. Teknika asettika għandha tintuza meta tipprepara s-soluzzjoni ta' Spinraza għall-ghoti minn got-teka.

3. Il-kunjett ghandu jinhareġ mill-frigġ u jithalla jishon sat-temperatura tal-kamra (25°C) minghajr l-użu ta' sorsi esterni ta' shana, qabel l-ghoti.
4. Jekk il-kunjett jibqa' maghluq u s-soluzzjoni ma tintużax, din ghandha 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 tnehhi l-volum adattat. Spinraza ma jridx jiġi dilwit. L-użu ta' filtri esterni mhuwiex mehtieġ.
6. Spinraza jinghata bhala injezzjoni bolus ghal ġot-teka fuq perjodu ta' minn 1 sa 3 minuti, billi tintuża labra ta' anestesia fis-sinistra.
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, jitnehha qabel l-ghoti ta' Spinraza.
9. Ladarba jingibed ġos-siringa, jekk is-soluzzjoni ma tintużax fi żmien 6 sigħat, din trid tintrema.
10. Kull fdal tal-prodott medikinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal nusinersen, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Ġew irrappurtati tliet każijiet ta' meningite asettika (fi tfal li għandhom 3, 11, u 13-il sena) li kellhom sinjali u sintomi kliniċi konsistenti ma' meningite ftit wara li ngħataw il-kura b' nusinersen. Kolturi ta' batterji ta' rutina u studji ta' reazzjonijiet katina (chain reaction) tal-polymerase virali (irrappurtati f'2 każijiet) kienu negattivi. L-immaniġġjar inkluda kura tas-sintomi kif ukoll kura b'antibijotiċi jew steroidi. L-avvenimenti għaddew minghajr ebda konsegwenza rrappurtata u t-trattament b' nusinersen kompli f'kull wieħed mit-3 itfal. Fost total ta' 439 sena ta' persuna ta' esponiment għal nusinersen fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq, it-3 każijiet ta' meningite rrappurtati huma aktar milli mistenni abbażi ta' paraguni ma' tfal fil-popolazzjoni ġenerali (bejn 6 sa 70 każ f'kull 100,000 fost tfal żgħar u bejn 3 u 5 każijiet f'kull 100,000 fost tfal akbar). Għalkemm il-mekkaniżmu sottostanti ta' meningite asettika kkawżata mill-medicina (DIAM, drug-induced aseptic meningitis) għadu mhux ċar, l-ipotesi hija li din tista' tirrifletti reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (għalkemm ma hemm l-ebda storja medika rrappurtata ta' allergiji jew reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fit-3 itfal) jew li DIAM tista' tirriżulta minn irritazzjoni diretta tal-meningi b'għoti intratekali tal-medicina. Meta tiġi kkunsidrata r-relazzjoni temporali, in-nuqqas ta' kwalunkwe spjegazzjoni ohra għall-meningite, kif ukoll l-evidenza epidemjoloġika, il-kawżalità għandha tkun possibbiltà raġonevoli. Għalhekk, l-aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott kif propost mill-MAH huwa maqbul.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal nusinersen is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) medicinali li fih/fihom nusinersen mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.