

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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 sħiħa 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' Atofija 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-immaniġġjar 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 tas-sopravivenza tan-newroni motorji (SMN, *survival motor neuron*).

Pożoloġija

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

Il-kura bi Spinraza għandha tinbeda kmieni kemm jista' jkun wara d-dijanjozi 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.

Dozi li jintesew jittieħdu jew li jittieħdu tard

Jekk id-doża għolja tal-bidu jew ta' manteniment tiġi ttardjata jew tinqabeż, Spinraza għandu jingħata skont l-iskeda fit-Tabella 1 hawn taħt.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet għal doża ttardjata jew maqbuża

Doża ttardjata jew maqbuża	Żmien tal-Għoti tad-Dożaġġ
Doża għolja tal-bidu	
<ul style="list-style-type: none"> • Agħti d-doża għolja tal-bidu ttardjata jew maqbuża mill-aktar fis possibbli, b'mill-inqas 14-il jum bejn id-doži; kompli bid-doži sussegwenti fl-intervalli preskritti mill-aħħar doża. <p>eż. jekk it-tielet doża għolja tal-bidu tinghata 30 jum tard f'Jum 58 (minflok skont l-iskeda oriġinali f'Jum 28), imbagħad ir-raba' doża għolja tal-bidu għandha tinghata 35 jum aktar tard f'Jum 93 (minflok skont l-iskeda oriġinali f'Jum 63) b'doża ta' manteniment 4 xhur wara dan.</p>	
Doża ta' manteniment	
> 4 sa < 8 xhur mill-aħħar doża	<ul style="list-style-type: none"> • Agħti d-doża ta' manteniment ittardjata mill-aktar fis possibbli; imbagħad • Id-doża ta' manteniment li jkun imiss skont id-data tal-iskeda oriġinali, sakemm dawn iż-żewġ doži jinghataw mill-inqas 14-il jum bejn waħda u oħra*;
≥ 8 sa < 16-il xahar mill-aħħar doża	<ul style="list-style-type: none"> • Agħti d-doża maqbuża mill-aktar fis possibbli u mbagħad id-doża li jkun imiss 14-il jum wara*;
≥ 16 sa < 40 xahar mill-aħħar doża	<ul style="list-style-type: none"> • Agħti d-doża maqbuża mill-aktar fis possibbli u mbagħad id-doża li jkun imiss 14-il jum wara, segwita mit-tielet doża 14-il jum wara*;
≥ 40 xahar mill-aħħar doża	<ul style="list-style-type: none"> • Agħti l-kors kollu ta' doži għolja tal-bidu fl-intervalli preskritti (Jiem 0, 14, 28 u 63)*;

*Wara r-rakkomandazzjonijiet t'hawn fuq, għandha tinghata doża ta' manteniment 4 xhur wara l-aħħar doża u din għandha tiġi ripetuta kull 4 xhur.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Nusinersen 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

Nusinersen ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Nusinersen ma jiġix metabolizzat permezz tas-sistema tal-enzimi ta' citokrom 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 jinghata

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

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

Spinraza jinghata b'hala injezzjoni bolus għal ġot-teka fuq perjodu ta' minn 1 sa 3 minuti, billi tintuża labra ta' anestesija fis-sinla. L-injezzjoni ma tridx tinghata 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, jitnehħa qabel l-għoti ta' Spinraza.

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

Ultrasound (jew tekniki oħrajn ta' imaging) jistgħu jiġu kkunsidrati biex jiggwidaw l-għoti minn ġot-teka ta' Spinraza, partikularment f'pazjenti iżgħar u f'pazjenti bl-iskoljozi; 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 bhala 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 dawk 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.

Tossiċità fil-kliwi

Tossiċità fil-kliwi ġiet osservat wara l-ġhoti 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 ħruġ 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'koxxjenza 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.

Eċċipjenti

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 5 ml, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Potassium

Dan il-prodott mediċinali fih ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett ta' 5 ml, jiġifieri essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

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'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, hu preferribli li ma jintużax nusinersen 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 b'nusinersen, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-trabija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Fi studji dwar it-tossiċità fl-animali, 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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi (ADRs, *adverse reactions*) komuni assoċjati mal-għoti ta' Spinraza kienu wġiġh ta' ras, rimettar u wġiġh fid-dahar.

Is-sigurtà ta' Spinraza ġiet evalwata fi provi kliniċi abbażi ta' żewġ studji kliniċi ta' Fażi 3 fi trabi (CS3B) u tfal (CS4) b'SMA, flimkien ma' studju wieħed ta' Fażi 2 fi trabi u tfal b'SMA (CS7) u studji open-label li kienu jinkludu trabi presintomatiċi (CS5) ġenetikament iddijanostikati b'SMA u trabi u tfal b'SMA. Studju CS11 irregistra pazjenti trabi u dawk li l-marda tagħhom tfaċċat aktar tard, li kienu jinkludu dawk li kienu lestew studji CS3B, CS4 u CS12. Mit-352 pazjent li rievew Spinraza sa massimu ta' 5 snin, 271 pazjent irievew kura għal mill-inqas sena.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' Spinraza hija bbażata fuq *data* minn pazjenti minn provi kliniċi u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. L-ADRs assoċjati mal-għoti ta' Spinraza huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 2.

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

Komuni ħafna ($\geq 1/10$)

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

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi relatati mal-ghoti ta' Spinraza

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Meningite	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva**	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras* Meningite asettika	Komuni hafna Mhux magħrufa
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar*	Komuni hafna
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar*	Komuni hafna

*Reazzjonijiet avversi kkunsidrati li huma relatati mal-proċedura tat-titqiba fis-sinsla. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jiġu kkunsidrati bħala manifestazzjonijiet ta' sindrome ta' wara t-titqiba fis-sinsla. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu rrapportati f'CS4 (bidu ta' SMA li seħh aktar tard) b'incidenza ta' mill-inqas 5% oghla f'pazjenti trattati bi Spinraza (n=84) meta mqabbel ma' kontroll 'Sham'.

**eż. anġjoedima, urtikarja u raxx.

Ġew osservati avvenimenti ta' idroċefalu komunikabli fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

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 reazzjonijiet 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 fi 346 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'15 (4%) tal-pazjenti li ikklassifikaw bħala pożittivi għal ADAs b'mod globali, li minnhom 4 kellhom rispons temporanju, 5 li kellhom rispons persistenti, u 6 pazjenti kellhom risponsi li ma setgħux jiġu kklassifikati bħala temporanji jew persistenti fil-hin tal-iskadenza tal-ġbir tad-dejta. L-impatt tal-immunogeniċità fuq is-sigurtà ma ġiex analizzat b'mod formali, billi n-numru ta' pazjenti b'ADAs kien baxx. Madankollu, id-dejta individwali dwar is-sigurtà għal każijiet pożittivi għal ADA li żviluppaw mit-trattament giet riveduta, u ma ġew identifikati l-ebda avvenimenti avversi (AEs, *adverse events*) ta' interess.

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:

ADR Reporting Website: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal.

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.

Mekkaniżmu 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 jeħel ma' intronic splice silencing site (ISS-N1) li tinsab f'intron 7 tal-SMN2 pre-messenger ribonucleic acid (pre-mRNA). Billi jeħel, l-ASO jisposta 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-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-parteciċipanti 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 ġimġhat u 8 ġimġhat 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 oġġla meta mqabbla ma' pazjenti tal-kontroll ikkurati bi placebo, ta' teħid ta' nifs paradossali (89% vs 66%), pnemonja jew sintomi respiratorji (35% vs 22%), diffikultajiet biex wieħed jibla' jew jiekol (51% vs 29%), u l-ħtieġa 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 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 taċ-Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND) f'pazjenti fil-grupp ta' Spinraza meta mqabbla ma' dawk filgrupp tal-kontroll ikkurati bi proċedura falza (Tabella 3).

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 3: 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 rċivew 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 plaċebo
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 aħhari primarju fl-analiżi interim (percentwali 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).

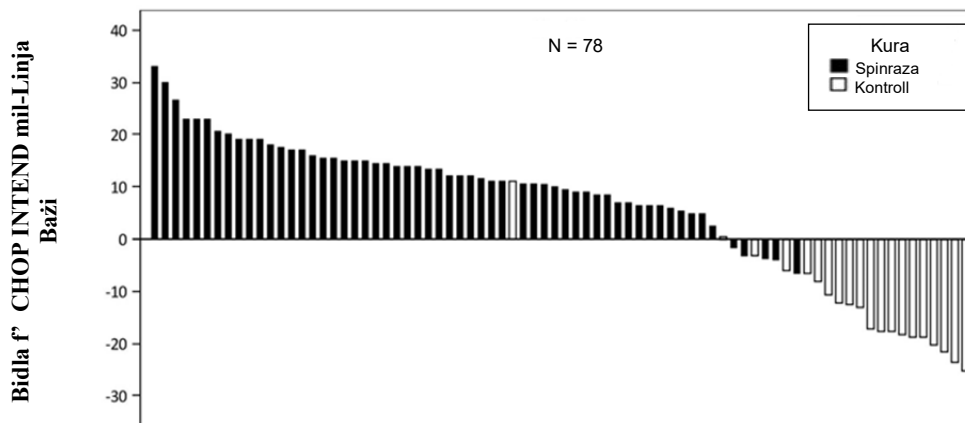
⁴Evalwat fl-aktar waħda minn dawn li tiġi l-aħħar: Viżta tal-Istudju Jum 183, Jum 302, u Jum 394.

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 titgerbeeb, li toġħod bilqiegħda, li titkaxkar, li toqgħod bilwieqfa 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-aħħar: 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 mienu (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 inkluzi f'din l-analiżi ta' ES.

Biex tippermetti għal segwitu fit-tul ta' dawn il-pazjenti, fit-tmiem ta' Studju CS3B, 89 pazjent (Spinraza: n=65; kontroll bi plaċebo: n=24) irregistraw fi Studju CS11 (SHINE). Studju CS11 hu studju ta' estensjoni open-label għal pazjenti b'SMA li fil-passat ipparteċipaw fl-istudji kliniċi l-oħra dwar Spinraza. Fi Studju CS11, il-pazjenti kollha rċievew Spinraza, bit-tul tat-ttrattament li varja minn 65 sa 592 jum (medjan ta' 289 jum) fil-ħin tal-analiżi interim. Titjib fil-funzjoni tal-moviment ġie osservat fost pazjenti li komplew bi Spinraza minn Studju CS3B, kif ukoll f'dawk li bdew Spinraza fi Studju CS11 (Figura 3), bl-akbar benefiċċju li ġie osservat f'dawk li bdew it-ttrattament aktar kmieni. Fost pazjenti minghajn ventilazzjoni permanenti fil-linja bażi ta' Studju CS11, il-maġġoranza kienu hajjin u minghajn ventilazzjoni permanenti fil-ħin tal-analiżi interim.

F'pazjenti li ntagħzlu b'mod każwali għal Spinraza fi Studju CS3B u li kienu jinkludu l-esperjenza fi Studju CS11, iż-żmien medjan sal-mewt jew ventilazzjoni permanenti kien ta' 73 ġimgħa. Fil-hin tal-analiżi interim ta' Studju CS11, 61 minn 65 pazjent (94%) kienu hajjin. Mill-45 pazjent li ma ssodisfawx id-definizzjoni ta' ventilazzjoni permanenti fi Studju CS3B, 38 pazjent (84%) kienu hajjin mingħajr ventilazzjoni permanenti fi Studju CS11 fil-hin tal-analiżi interim. Titjib addizzjonali fil-medja tal-puntegġi tal-milestones totali tal-moviment (HINE-Sezzjoni 2) (2.1; SD 4.36; n=22) u CHOP INTEND (4.68; SD 3.993, n=22) ġie osservat mil-linja bażi sa Jum tal-Istudju 304 fi Studju CS11.

Pazjenti li bdew trattament bi Spinraza l-ewwel fi Studju CS11 (n=24; kontroll bi placebo fi Studju CS3B) kienu ta' età medjana ta' 17.8 il xahar (medda 10 – 23 xahar) u kellhom puntegġ medju ta' CHOP INTEND ta' 17.25 (medda 2.0 – 46.0) fil-linja bażi fi Studju CS11. Fil-hin tal-analiżi interim, 22 minn 24 pazjent (92%) kienu hajjin. Mit-tmax-il pazjent (50%) li ma ssodisfawx id-definizzjoni ta' ventilazzjoni permanenti fi Studju CS3B, 7 pazjenti (58%) kienu hajjin mingħajr ventilazzjoni permanenti fi Studju CS11. Iż-żmien medjan sal-mewt jew ventilazzjoni permanenti kien ta' 50.9 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament bi Spinraza fi Studju CS11. Titjib fil-medja tal-puntegġi tal-milestones totali tal-moviment (HINE-Sezzjoni 2) (1.2; SD 1.8; n=12) u CHOP INTEND (3.58; SD 7.051, n=12) ġie osservat mil-linja bażi sa Jum tal-Istudju 304 fi Studju CS11.

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-gene SMN2 (n=17) jew 3 kopji tal-gene SMN2 (n=2) (in-numru ta' kopji tal-gene 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 nġatata l-ewwel doża kienet ta' 162 jum.

Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li tjeibu f'kategorija waħda jew aktar fil-milestones tal-moviment (skont HINE, sezzjoni 2: zieda ta' ≥ 2 punti [jew puntegġ 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). Tnax minn 20 pazjent (60%) fl-istudju kisbu l-punt aħhari primarju b'titjib fil-medja tal-kisba ta' milestones tal-moviment maż-żmien. Ġie osservat titjib fil-medja tal-puntegġ maż-żmien CHOP INTEND mil-linja bażi sa jum 1072 (bidla medja ta' 21.30). 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. Mill-20 individwu li rreġistraw, 11 (55%) kienu hajjin u mingħajr ventilazzjoni permanenti fl-aħhar vista. Erba' pazjenti ssodisfaw il-kriterja għal ventilazzjoni permanenti, u hames pazjenti mietu matul l-istudju.

Bidu aktar tard

Studju CS4 (CHERISH) kien studju kkontrollat ta' Fażi 3, li fih il-parteciċipanti 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 bilqiegħda waħidhom 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' żbilanċ fil-proporzjon ta' pazjenti li xi darba kisbu l-hila li joqogħdu bilwieqfa mingħajr għajnuna (13% tal-pazjenti fil-grupp ta' Spinraza u 29% fil-grupp tal-kontroll bi placebo) jew li jimxu b'xi tip ta' għajnuna (24 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Spinraza u 33% fil-grupp tal-kontroll bi placebo).

Fl-analizi finali, titjib statistikament sinifikanti fil-puntegġ HFMSE mil-linja bażi għal Xahar 15 intwera fil-grupp Spinraza meta mqabbel mal-grupp tal-kontroll bi placebo (Tabella 4, Figura 2). L-analizi twettqet fil-popolazzjoni ITT (Spinraza: n=84; grupp tal-kontroll bi placebo: n=42), u dejta HFMSE 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 ogħla 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 HFSME 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 4.

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 4: Puntj ahħarin primarji u sekondarji fl-analizi finali – Studju CS4¹

	Pazjenti kkurati bi Spinraza	Pazjenti tal-kontroll kkurati bi placebo
Puntegġ HFMSE Bidla mil-linja bażi fil-puntegġ totali HFMSE 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)
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 ahħari primarju fl-analizi interim (titjib statistikament sinifikanti mill-puntegġ HFMSE fil-linja bażi 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=0.0000002))

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 viżta f'Xahar 15 kienet imputata bl-użu tal-metodu ta' imputazzjoni multipla

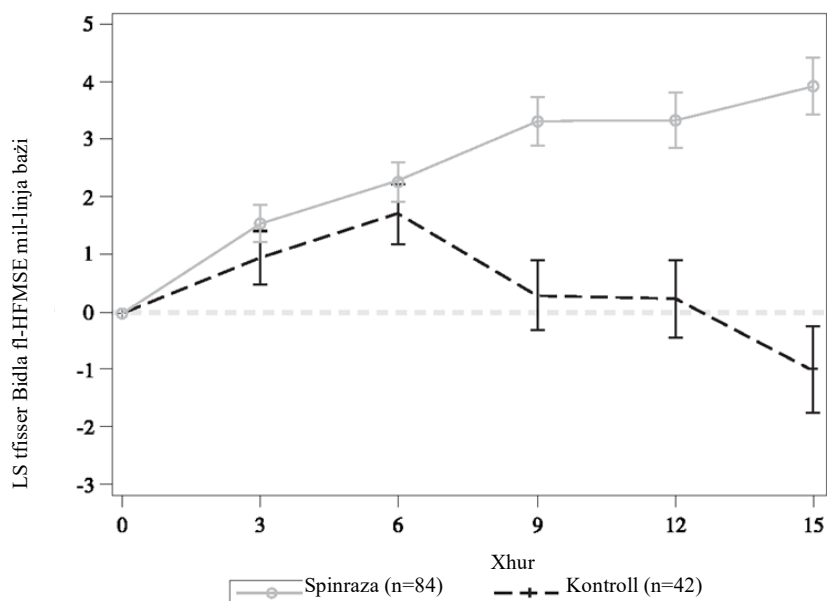
³Least squares mean.

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 logistiku bl-effett tal-kura u l-aġġustament għall-età ta' kull pazjent waqt l-iscreeing u l-puntegġ HFMSE fil-linja bażi

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

Mat-tmiem ta' Studju CS4 (CHERISH), 125 pazjent irregiſtraw fi Studju CS11 (SHINE), fejn il-pazjenti kollha rċievew Spinraza. It-tul tat-ttrattament varja minn 74 sa 474 jum (medjan ta' 250 jum) fil-ħin tal-analizi interim. Maġġoranza tal-pazjenti ttrattati bi Spinraza kellhom stabbilizzazzjoni jew titjib fil-funzjoni tal-moviment, bl-akbar benefiċċju osservat f'dawk li bdew it-ttrattament aktar kmieni.

Mill-pazjenti li bdew it-ttrattament bi Spinraza fi Studju CS4 (n=39), stabbilizzazzjoni jew titjib addizzjonali fil-medja tal-puntegġi HFMSE (0.2; SD 3.06) u RULM (0.7; SD 2.69) ġew osservati mil-linja baži sa Jum tal-Istudju 265 fi Studju CS11.

Pazjenti li bdew it-ttrattament bi Spinraza fi Studju CS11 (n=20) kellhom età medjana ta' 4.0 snin (medda 3 - 8 snin). Minn dawn il-pazjenti, stabbilizzazzjoni jew titjib fil-medja tal-puntegġi HFMSE (1.4; SD 4.02) u RULM (2.1; SD 2.56) ġew osservati mil-linja baži sa Jum tal-Istudju 265 fi Studju CS11.

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 rregiſtraw 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-aħħar viżta tal-istudju tagħhom. 1 minn 28 pazjent kellu 2 kopji tal-ġene 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.

Studju kliniku addizzjonali, CS7 (EMBRACE) infetaħ għal pazjenti li ma kinux eligibbli biex jippartecipaw fi Studju CS3B jew Studju CS4 minhabba l-età waqt l-iscreening jew numru ta' kopji ta' SMN2. CS7 hu studju ta' fażi 2, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, f'pazjenti sintomatiċi ddiġanjostikati b'SMA li bdiet meta kienu trabi (≤ 6 xhur) jew SMA li bdiet aktar tard (> 6 xhur) u 2 jew 3 kopji ta' SMN2 (Parti 1), segwit minn fażi ta' estensjoni fit-tul open-label (Parti 2). F'Parti 1 tal-istudju, il-pazjenti ġew segwiti għal medjan ta' 302 jum.

Il-pazjenti kollha li rċivew Spinraza kienu hajjin fil-hin tat-tmiem bikri ta' Parti 1, madankollu, pazjent wieħed fil-parti tal-istudju tal-kontroll, miet f'Jum tal-Istudju 289. Ukoll, l-ebda pazjenti fil-grupp ta' Spinraza jew fil-grupp tal-kontroll bil-placebo, ma kien jehtieg l-użu ta' ventilazzjoni permanenti. Mit-13-il pazjent b'SMA li bdiet meta kienu trabi, 7 minn 9 pazjenti (78%; 95% CI: 45, 94) fil-grupp ta' Spinraza, u 0 minn 4 pazjenti (0%; 95% CI: 0, 60) fil-grupp tal-placebo, issodisfaw il-kriterja għal rispons għal milestones tal-moviment (skont HINE sezzjoni 2: Żieda ta' ≥ 2 punti [jew fil-punteġġ massimu] fil-kapaċità li tagħti bis-sieq, JEW żieda ta' ≥ 1 punt f'milestones tal-moviment tal-kontroll tar-ras, li titgerbeeb, li togħod bilqiegħda, li titkaxkar, li toqgħod bilwieqfa jew li timxi, u titjib f'aktar kategoriji ta' milestones tal-moviment milli aggravament). Mit-8 pazjenti b'SMA li bdiet aktar tard, 4 minn 5 pazjenti (80%; 95% CI: 38, 96) fil-grupp ta' Spinraza, u 2 minn 3 pazjenti (67%; 95% CI: 21, 94) fil-grupp tal-placebo, issodisfaw din id-definizzjoni ta' rispons.

Adult

Sejbiet kliniċi fid-dinja reali jappoġġjaw l-effettività ta' nusinersen f'xi wħud mill-popolazzjoni ta' pazjenti adulti b'SMA ta' Tip II u III.

Sax-xahar 14 tat-trattament b'nusinersen, il-perċentwal ta' pazjenti b'rispons klinikament sinifikanti mil-linja bażi fuq HFMSE (≥ 3 punti) kien 53 minn 129 pazjent, in-numru ta' pazjenti b'titjib klinikament sinifikanti fuq l-RULM (≥ 2 punti) kien 28 minn 70 u fost daww li jimxu 25 minn 49 għas-6MWT (≥ 30 metru).

Id-data dwar is-sigurtà fil-popolazzjoni adulta hija konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' nusinersen u ma' komorbiditajiet assoċjati mal-marda sottostanti ta' SMA.

Trabi qabel saru sintomatiċi

Studju CS5 (NURTURE) huwa studju open-label fi trabi qabel saru sintomatiċi, ġenetikament iddiġanjostikati b'SMA, li ġew irregistrati 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 nġhatat l-ewwel doża kienet ta' 22 jum.

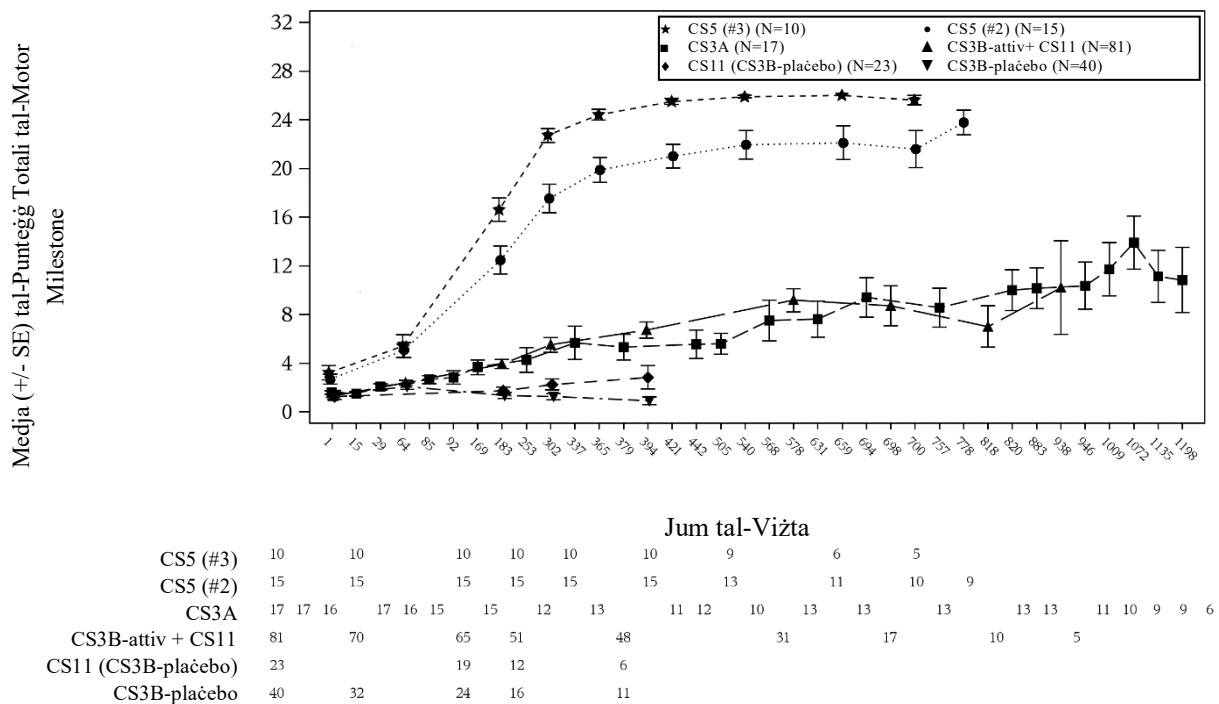
Twettqet analiżi interim meta l-pazjenti kien ilhom fl-istudju għal medjan ta' 27.1 xhur (15.1 - 35.5 xhur) u kellhom età medjana fl-aħħar vista ta' 26.0 xahar (14.0 - 34.3 xhur). Fl-analiżi interim, il-25 pazjent kollha (2 kopji tal-ġene SMN2, n=15; 3 kopji tal-ġene SMN2, n=10) kienu hajjin mingħajr ventilazzjoni permanenti. Il-punt aħħari primarju, żmien sal-mewt jew intervent respiratorju (definit bħala ventilazzjoni invażiva jew mhux invażiva għal ≥ 6 sigħat/jum kontinwament għal ≥ 7 ijiem konsekuttivi JEW trakeostomija), ma setax jiġi stmat għax kien hemm flit wisq avvenimenti. Erba' pazjenti (2 kopji ta' SMN2) kienu jehtiegu intervent respiratorju għal > 6 sigħat/jum b'mod kontinwu għal ≥ 7 ijiem, u kollha kemm huma bdew s'apport ventilatorju waqt mard reversibbli akut.

Il-pazjenti laħqu milestones mhux mistennija f'SMA ta' Tip I jew II u aktar konsistenti ma' żvilupp normali. Fl-analiżi interim, il-25 (100%) pazjent kollha kienu laħqu l-milestone tal-moviment WHO li

joqogħdu bilqiegħda mingħajr għajnuna, 22 (88%) pazjent kienu jimxu bl-għajnuna. Fost il-pazjenti li kellhom aktar żmien mill-intervall definit mill-WHO għall-età mistennija tal-kisba tal-milestone (95th percentile), 17 minn 22 (77%) kienu laħqu punt li fih kienu jimxu waħidhom. Il-medja tal-puntegġ CHOP INTEND fl-aħħar evalwazzjoni kienet 61.0 (46 – 64) fost pazjenti b'2 kopji ta' SMN2, u 62.6 (58 – 64) fost dawk bi 3 kopji ta' SMN2. Il-pazjenti kollha kellhom il-ħila li jsoffu u jibilgħu fl-aħħar evalwazzjoni, bi 22 (88%) tarbija li kisbu puntegġ massimu fuq il-HINE Sezzjoni 1.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kienu qed jiżviluppaw SMA klinikament manifestata ġie evalwat fost pazjenti evalwati li laħqu l-viżta ta' Jum 700 fl-analiżi interim (n=16). 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 mingħajr sapport, toqgħod bilwieqfa bl-għajnuna, li titkaxkar fuq l-idejn u l-irkopptejn, timxi bl-għajnuna, toqgħod bilwieqfa waħidha u timxi waħidha). F'jum 700, 7 minn 11-il pazjent (64%) b'2 kopji ta' ġene SMN2 u 0 minn 5 pazjenti (0%) bi 3 kopji ta' SMN2, kisbu l-kriterji definiti mill-protokoll ta' SMA manifestata b'mod kliniku, madankollu, dawn il-pazjenti kienu qed iżidu l-piż u jkisbu milestones tal-WHO, 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, CS5 u CS11



Popolazzjoni użata fil-figura: Individwi CS5 fis-sett ITT bin-numru tal-kopja SMN2 denotat fil-parentesi, CS3A: Individwi bil-kopji SMN2 2, CS3B: Individwi b'kopja SMN2 2 fis-sett ITT. Għal CS3B id-dejta ġiet imdahhla f'intervalli bbażati fuq iż-żmien mil-linja bażi. Għal kull studju, viżti b'n<5 mhumiex ipplottjati.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' doži waħidhom u multipli farmakokinetiċi ta' nusinersen, mogħtija permezz ta' injezzjoni ġot-teka, ġew stabbiliti f'pazjenti pedjatriċi ddiġanostikati 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-bieċa 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' tnehhija 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 gietx 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. Analizzijiet 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-analiżi PK tal-popolazzjoni tissuġġerixxi li r-razza mhux mistennija li taffettwa l-PK ta' nusinersen.

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

Ġenotossicità/Karċinogeneċità

Nusinersen ma wera l-ebda evidenza ta' ġenotossicità. Nusinersen ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' sentejn fuq ġrieden b'livelli ta' esponiment fil-plażma 104 darbiet oġhla milli f'pazjenti li kienu qed jirċievu 12 mg ta' nusinersen ta' manteniment.

Tossicità riproduttiva

Twettqu studji tossikoloġiċi riproduttivi bl-użu ta' għoti taht il-ġilda 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 ġimġha u 53 ġimġha) 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-sinla, li seħħ fl-oġhla 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 għaddew fi żmien 48 siegħa.

Fl-istudju dwar id-dożaġġ mogħti minn ġot-teka li dam 53 ġimġha, 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

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen 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 originali tiegħu, protett mid-dawl, f'temperatura sa 30°C ' jew inqas għal sa 14-il jum.

Qabel l-ġhoti, kunjetti mhux miftuħin ta' Spinraza jistgħu jitneħħew mill-friġġ, u titpoġġa lura fil-friġġ jekk ikun meħtieġ. Jekk titneħħa mill-kartuna originali, 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 go fih

5 ml f'kunjett tal-ħġieg 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 iehor

Jintuża darba biss.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata

1. Il-kunjett ta' Spinraza għandu jiġi eżaminat għal frak qabel l-ġhoti. Jekk jiġi osservat il-fraġ 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-ġhoti minn ġot-teka.
3. Il-kunjett għandu jinħareġ mill-friġġ u jithalla jishon sat-temperatura tal-kamra (25°C) mingħajr l-użu ta' sorsi esterni ta' sħana, qabel l-ġhoti.
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, neħħi l-għatu tal-plastik u daħħal il-labra tas-siringa ġol-kunjett minn nofs tal-over-seal biex tneħħi l-volum adattat. Spinraza ma jridx jiġi dilwit. L-użu ta' filtri esterni mhux meħtieġ.
6. Ladarba jingħibed ġos-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-ligġiet 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

Data tal-aħħar tiġdid: 31 Jannar 2022

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) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ 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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Id-Danimarka

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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 GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza 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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

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

Fiż-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-sinistra, il-MAH għandha twettaq u tissottometti r-riżultati ta' studju open-label ta' estensjoni ta' Fażi 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'atrofija muskolari tas-sinistra, il-MAH għandha twettaq u tissottometti r-riżultati ta' studju open-label Fażi 2 (NURTURE (SM201))	Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju April 2026.

ANNES 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 ġot-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. PREKAWZZJONIET 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 Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

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 – 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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tibdew tużaw din il-medicina 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 mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Spinraza u għalxiex jintuza

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

Atrofija muskolari tas-sinsla hi kkawżata minn nuqqas ta' proteina imsejha *survival motor neuron* (SMN) fil-ġisem. Dan jirriżulta fit-telf ta' ċelluli tan-nervaturi fis-sinsla, 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 jieħu n-nifs u jibla'.

Spinraza jaħdem billi tgħin lill-ġisem biex jipproduci 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 tingħataw Spinraza

Spinraza m'għandux jingħataw:

- Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) **allergiku għal nusinersen** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6);

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Hemm riskju ta' effetti sekondarji li jsehħu wara li Spinraza jingħataw permezz ta' proċedura ta' titqiba fis-sinsla (ara sezzjoni 3). Dan jista' jinkludi uġiġħ ta' ras, rimettar u wġiġħ fid-dahar. Jista' jkun hemm ukoll diffikultajiet fl-għoti tal-medicina b'dan il-metodu f'pazjenti żgħar hafna u dawk li jkollhom l-iskoljozi (sinsla tad-dahar milwija u mgħawġa).

Intwera li prodotti oħrajn li huma fl-istess grupp ta' medicini bħal Spinraza jaffettwaw iċ-ċelluli fid-demmi li jgħinuh biex jagħqad. Qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tingħataw Spinraza, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi 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 tingħataw Spinraza.

Intwera li prodotti oħrajn li huma fl-istess grupp ta' mediċini bħal Spinraza jaffettwaw il-kliewi. Qabel ma tingħata 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 tingħata Spinraza.

Kien hemm numru żgħir ta' rapporti ta' pazjenti li jiżviluppaw idroċefalu (jingabar fluwidu żejjed madwar il-moħħ) wara li jingħata Spinraza. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kellhom bżonn apparat li jissejjaħ shunt ventrikulo-peritoneali impjantat biex jikkura l-idroċefalu. Jekk tinnota kwalunkwe sintomi ta' żieda fid-daqs tar-ras, koxxjenza mnaqqsa, dardir, rimettar jew uġiġħ ta' ras persistenti, jew xi sintomi oħra li jġieghluk titħasseb, 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" imwaħħal mhumiex magħrufa bħalissa.

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

Mediċini oħra u Spinraza

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

Tqala u treddiġħ

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

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 fiħ ammont żgħir ta' sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 5 ml, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium' u tista tintuża minn nies li jkunu fuq dieta ristretta tas-sodium.

Spinraza fiħ ammont żgħir ta' potassium

Din il-mediċina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett ta' 5 ml, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mill-potassium'.

3. Kif jingħata Spinraza

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

Spinraza jingħata:

- 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 jingħata 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 tingħataw 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 tircievu 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 malajr kemm jista' jkun.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

- Uġiġħ fid-dahar
- Uġiġħ ta' ras
- Rimettar

Effetti sekondarji addizzjonali

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

- Infezzjoni serja relatata ma' titqiba fis-sinsla (eż. meningite)
- Idroċefalu (jingħabar 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 ruhha bħala ebusija fl-għonq, uġiġħ ta' ras, deni, dardir u rimettar)
- Sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika jew bħal dawk tal-allergija li tista' tinkludi nefha tal-wiċċ, xufftejn jew ilsien, raxx, jew ħakk)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk inti jew jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett.

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali:

ADR Reporting Website: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal.

Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin 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-kunjett u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C sa 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 ta' jew taħt 30°C għal sa 14-il jum.

Kunjetta mhux miftuħin ta' Spinraza jistgħu jitneħħew mill-frigġ, u titpoġġa lura fil-frigġ jekk ikun meħtieġ. Jekk titneħħa mill-kartuna oriġinali, il-ħin 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 (ara sezzjoni 2 "Spinraza fih ammont żgħir ta' sodium"), potassium chloride (ara sezzjoni 2 "Spinraza fih ammont żgħir ta' potassium"), 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 wieħed.

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Id-Danimarka

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

In-Netherlands

Għal kull taġrif 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

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

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

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

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 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) 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 jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

1. Il-kunjett ta' Spinraza għandu jiġi eżaminat għal frak qabel l-għoti. Jekk jiġi osservat il-fراك 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-għoti 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-għoti.
4. Jekk il-kunjett jibqa' magħluq u s-soluzzjoni ma tintużax, din għandha titpoġġa lura fil-frigġ.
5. Eżatt qabel ma jinghata, nehhi l-għatu tal-plastik u dahhal il-labra tas-siringa għol-kunjett minn nofs tal-over-seal biex tnehhi 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-sinla.
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-għoti 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-liġijiet lokali.