

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zolgensma 2×10^{13} genomuri vector/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Onasemnogen abeparvovec este un medicament pentru terapie genică ce exprimă proteina pentru supraviețuirea neuronului motor (SMN) umană. Este un vector bazat pe un virus adeno-asociat de serotip 9 (VAA9) recombinant, fără replicare, care conține ADN complementar al genei umane SMN sub controlul promotorului hibrid format din amplificatorul (enhancer) citomegalovirusului și promotorul hibrid al β -actinei de găină.

Onasemnogen abeparvovec este produs în celule renale embrionice umane prin tehnologia ADN-ului recombinant.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare ml conține onasemnogen abeparvovec cu concentrația nominală de 2×10^{13} genomuri vector (vg). Flacoanele conțin un volum minim din care poate fi extrasă fie o cantitate de 5,5 ml, fie o cantitate de 8,3 ml. Numărul total de flacoane și combinația volumelor de umplere din fiecare cutie finită vor fi particularizate pentru a răspunde cerințelor schemei terapeutice pentru fiecare pacient, în funcție de greutatea pacientului (vezi pct 4.2 și 6.5).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 0,2 mmol per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede până la ușor opacă, incoloră până la alb pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zolgensma este indicat pentru tratamentul:

- pacienților cu amiotrofie spinală (atrofie musculară spinală, AMS) asociată cu cromozomul 5q cu o mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* și diagnostic clinic de AMS de tipul 1, sau
- pacienților cu AMS asociată cu cromozomul 5q cu o mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* și maximum 3 copii ale genei *SMN2*.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie instituit și administrat în centre clinice și supervizat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu AMS.

Înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, sunt necesare teste inițiale de laborator, inclusiv și nu numai:

- testarea anticorpilor anti-VAA9 utilizând un test validat corespunzător,
- funcția hepatică: alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), bilirubina totală, albumina, timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțială (PTT) și raportul normalizat internațional (INR),
- creatinina,
- hemoleucograma completă (inclusiv hemoglobină și număr de trombocite) și
- troponina-I.

Necesitatea de a monitoriza cu atenție funcția hepatică și numărul de trombocite după administrare și necesitatea tratamentului cu corticosteroizi trebuie să fie luate în considerare atunci când se stabilește momentul tratamentului cu onasemnogen abeparvovec (vezi pct 4.4).

Dat fiind riscul crescut de apariție a unui răspuns imun sistemic grav, se recomandă ca pacienții să fie stabili din punct de vedere clinic în ceea ce privește starea lor generală de sănătate (de exemplu, hidratare și status nutrițional, absența infecției) anterior perfuzării onasemnogen abeparvovec. În cazul infecțiilor active necontrolate acute sau cronice, tratamentul trebuie să fie amânat până când infecția se remite și pacientul este stabil din punct de vedere clinic (vezi sub-pct 4.2 „Schema de tratament cu imunomodulatoare” și 4.4 „Răspuns imun sistemic”).

Doze

Numai pentru perfuzie intravenoasă în doză unică.

Pacienților li se va administra o doză nominală de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvovec. Volumul total este stabilit în funcție de greutatea corporală a pacientului.

În Tabelul 1 este prezentată doza recomandată pentru pacienții cu greutatea corporală cuprinsă între 2,6 kg și 21,0 kg.

Tabelul 1 Doza recomandată în funcție de greutatea corporală a pacientului

Intervalul de greutate a pacientului (kg)	Doza (vg)	Volumul total al dozei ^a (ml)
2,6-3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^a NOTĂ: Numărul de flacoane dintr-o trusă și numărul de truse necesare depind de greutate. Volumul dozei este calculat folosind limita superioară a intervalului de greutate a pacientului.

Schema de tratament cu imunomodulatoare

După administrarea de onasemnogen abeparvovec, o să apară un răspuns imun la capsida VAA9 (vezi pct 4.4). Acesta poate determina creșterea valorilor aminotransferazelor hepatice, creșterea valorilor troponinei I sau scăderea numărului de trombocite (vezi pct 4.4 și 4.8). Pentru a atenua răspunsul imun, se recomandă imunomodularea cu corticosteroizi. Atunci când este posibil, schema de vaccinare a pacientului trebuie să fie ajustată, pentru a permite administrarea concomitentă a corticosteroizilor înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec (vezi pct 4.5).

Înainte de instituirea schemei de tratament cu imunomodulatoare și înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, trebuie să se verifice dacă pacientul prezintă semne și simptome de boală infecțioasă activă de orice etiologie.

Începând cu 24 de ore înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, se recomandă instituirea unei scheme de tratament cu imunomodulatoare, respectând structura de mai jos (vezi Tabelul 2). Dacă, în orice moment, pacienții nu răspund adecvat la echivalentul a 1 mg/kg/zi prednisolon cu administrare orală, în funcție de evoluția clinică a pacientului, trebuie avute în vedere consultarea promptă cu un gastroenterolog sau hepatolog pediatric și ajustarea la schema recomandată de tratament cu imunomodulatoare, inclusiv doză crescută, durată mai lungă a administrării sau prelungirea reducerii treptate a dozei de corticosteroizi (vezi pct 4.4). Dacă tratamentul oral cu corticosteroizi nu este tolerat, poate fi avută în vedere administrarea intravenoasă a corticosteroizilor, după cum este indicat clinic.

Tabelul 2 Schema de tratament cu imunomodulatoare înainte și după perfuzie

Înainte de perfuzie	Cu 24 de ore înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec	Prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi (sau echivalent dacă se utilizează un alt corticosteroid)
După perfuzie	30 de zile (inclusiv ziua administrării onasemnogen abeparvovec)	Prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi (sau echivalent dacă se utilizează un alt corticosteroid)
	Urmărit de 28 de zile: <i>În cazul pacienților cu rezultate normale (examen clinic normal, valori normale ale bilirubinei totale și ale căror valori serice ale ALT și AST sunt ambele sub $2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN)) la sfârșitul perioadei de 30 de zile:</i> sau <i>În cazul pacienților cu valori anormale ale funcției hepatice la sfârșitul perioadei de 30 de zile: se continuă corticoterapia până când valorile serice ale AST și ALT sunt sub $2 \times$ LSN și toate celelalte determinări (de exemplu, bilirubina totală) revin în intervalul de valori normale, apoi se reduce treptat doza, pe durata a 28 de zile sau mai mult, dacă este necesar.</i>	Doza de corticosteroizi cu administrare sistemică trebuie redusă treptat. Reducerea treptată a dozei de prednisolon (sau echivalent dacă se utilizează un alt corticosteroid), de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednisolon 0,5 mg/kg/zi și apoi 2 săptămâni se administrează oral doza de prednisolon 0,25 mg/kg/zi Corticosteroizi cu administrare sistemică (echivalent cu prednisolon administrat oral 1 mg/kg/zi) Doza de corticosteroizi cu administrare sistemică trebuie redusă treptat.

Funcția hepatică (ALT, AST, bilirubina totală) trebuie să fie monitorizată la intervale regulate, timp de cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec (săptămânal în prima lună și pe întreaga durată a reducerii treptate a dozei de corticosteroizi, urmată de intervale de două săptămâni, timp de încă o lună), și la alte intervale de timp, după cum este clinic indicat. Pacienții cu valori agravate ale analizelor funcției hepatice și/sau semne sau simptome ale unei boli acute trebuie evaluați prompt din punct de vedere clinic și monitorizați atent (vezi pct. 4.4).

Dacă medicul utilizează alt corticosteroid în locul prednisolonului, trebuie să fie urmate aceleași precauții și aceeași abordare în ceea ce privește reducerea dozei după 30 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea onasemnogen abeparvovec nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență renală, iar terapia cu onasemnogen abeparvovec trebuie să fie luată în considerare cu precauție. Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu valori ale ALT, AST, bilirubinei totale (cu excepția celor induse de icterul neonatal) $>2 \times$ LSN sau valori serice pozitive pentru hepatită B sau hepatită C nu au fost incluși în studiile clinice cu onasemnogen abeparvovec. Terapia cu onasemnogen abeparvovec trebuie să fie luată în considerare cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.8). Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei.

Genotipul 0SMN1/1SMN2

Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei la pacienții cu o mutație bialelică a genei *SMN1* și doar o singură copie a *SMN2* (vezi pct. 5.1).

Anticorpi anti-VAA9

Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei la pacienții cu titruri inițiale ale anticorpilor anti-VAA9 de peste 1:50 (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea onasemnogen abeparvovec la nou-născuții prematuri, înainte ca aceștia să ajungă la vârsta gestațională de naștere la termen nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Administrarea onasemnogen abeparvovec trebuie să fie analizată cu atenție, deoarece tratamentul concomitent cu corticosteroizi poate afecta dezvoltarea neurologică.

Există o experiență limitată la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste sau cu greutatea corporală de peste 13,5 kg. Siguranța și eficacitatea onasemnogen abeparvovec la acești pacienți nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct 5.1. Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei (vezi Tabelul 1).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Onasemnogen abeparvovec este administrat în doză unică prin perfuzie intravenoasă. Trebuie să fie administrat prin injectomat, prin perfuzie intravenoasă unică, lentă, cu durată de aproximativ 60 de minute. Nu trebuie să fie administrat prin administrare intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.

Se recomandă introducerea unui cateter secundar („de rezervă”) în caz de obstrucție a primului cateter. După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Măsuri de precauție care trebuie să fie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține un microorganism modificat genetic. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să utilizeze mănuși, ochelari de protecție, halat de laborator și măști) când manipulează sau administrează medicamentul (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, manipularea, expunerea accidentală și eliminarea (inclusiv manipularea corectă a produselor de excreție ale corpului) onasemnogen abeparvovec, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Imunitate pre-existent la VAA9

Anticorpul anti-VAA9 se poate forma după expunerea naturală. S-au realizat mai multe studii privind prevalența anticorpilor anti-VAA9 în populația generală, care arată rate scăzute de expunere anterioară la VAA9 în cazul copiilor și adolescenților. Pacienții trebuie să fie testați pentru prezența anticorpilor anti-VAA9 înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. Testarea se poate repeta dacă se raportează că titrurile anticorpilor anti-VAA9 sunt peste 1:50. Încă nu se cunoaște dacă și în ce condiții poate onasemnogen abeparvovec să fie administrat în mod sigur și eficient în prezența anticorpilor anti-VAA9 cu titru peste 1:50 (vezi pct 4.2 și 5.1).

AMS avansată

Deoarece AMS determină deteriorarea progresivă și ireversibilă a neuronilor motori, beneficiul onasemnogen abeparvovec la pacienții simptomatici depinde de cât de avansată este boala la momentul tratamentului, tratamentul mai precoce prezentând un beneficiu potențial mai mare. Deși pacienții simptomatici cu AMS avansată nu vor obține aceeași dezvoltare a motricității grosiere ca persoanele de aceeași vârstă sănătoase neafectate, pot prezenta beneficii clinice de pe urma terapiei de substituție genică, în funcție de stadiul de avansare a bolii la momentul administrării tratamentului (vezi pct 5.1).

Medicul curant trebuie să ia în considerare faptul că beneficiul este redus semnificativ la pacienții cu slăbiciune musculară profundă și insuficiență respiratorie, la pacienții cu ventilație mecanică permanentă și la pacienții care nu pot să înghită.

Profilul beneficiu/risc al onasemnogen abeparvovec la pacienții cu AMS avansată, menținuți în viață prin ventilație mecanică permanentă și fără capacitatea de a se dezvolta, nu este stabilit.

Reacții legate de perfuzie și reacții anafilactice

Reacțiile asociate perfuziei, inclusiv reacțiile anafilactice, au apărut în timpul și/sau la scurt timp după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor clinice și simptomelor reacțiilor asociate perfuziei. Dacă apare o reacție, perfuzia trebuie întreruptă și tratamentul trebuie administrat, după cum este necesar. Pe baza evaluării clinice și a practicilor standard, administrarea poate fi reluată cu precauție.

Imunogenitate

După perfuzia cu onasemnogen abeparvovec o să apară un răspuns imun la capsida VAA9, incluzând formarea de anticorpi împotriva capsidei VAA9 și un răspuns imun mediat de limfocitele T, în pofida schemei de tratament cu imunomodulatoare recomandate la pct 4.2 (vezi și sub-sectiunea „Răspuns imun sistemic” de mai jos).

Hepatotoxicitate

Hepatotoxicitatea mediată sistemic se manifestă, în general, ca valori crescute ale ALT și/sau AST. Au fost raportate afectare hepatică acută gravă și insuficiență hepatică acută, inclusiv cazuri letale, la administrarea onasemnogen abeparvovec, de obicei în decurs de 2 luni de la perfuzare și în ciuda administrării de corticosteroizi înainte și după perfuzare. Hepatotoxicitatea mediată imun poate necesita ajustarea schemei de tratament cu imunomodulatoare, inclusiv o durată mai lungă a tratamentului, doză crescută sau prelungirea reducerii treptate a dozei de corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

- Riscurile și beneficiile terapiei cu onasemnogen abeparvovec trebuie luate în considerare cu atenție la pacienții cu deficiență hepatică preexistentă.
- Pacienții cu deficiență hepatică preexistentă sau infecție virală hepatică acută pot prezenta un risc mai mare de afectare hepatică acută gravă (vezi pct. 4.2).
- Datele dintr-un mic studiu efectuat la copii cu greutatea $\geq 8,5$ kg până la ≤ 21 kg (cu vârsta cuprinsă între aproximativ 1,5 și 9 ani) indică o frecvență mai mare a creșterilor valorilor serice ale AST sau ALT (la 23 din 24 pacienți), comparativ cu frecvențele creșterilor valorilor serice ale AST/ALT observate în alte studii la pacienți cu greutatea de $< 8,5$ kg (la 31 din 99 pacienți) (vezi pct 4.8).
- Administrarea vectorului VAA cauzează deseori creșterea valorilor serice ale aminotransferazelor.

- S-au produs afectări hepatice acute grave și insuficiență hepatică acută la administrarea onasemnogen abeparvovec. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică acută, cu rezultat letal (vezi pct 4.8).
- Înainte de perfuzie, funcția hepatică a tuturor pacienților trebuie să fie evaluată prin examen clinic și analize de laborator (vezi pct 4.2).
- Pentru a atenua eventualele creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor, la toți pacienții, înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, trebuie să se administreze sistemic un corticosteroid (vezi pct. 4.2).
- Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată la intervale regulate timp de cel puțin 3 luni după perfuzie, și la alte intervale, după cum este clinic indicat (vezi pct. 4.2).
- Pacienții cu valori agravate ale analizelor funcției hepatice și/sau semne sau simptome de boală acută trebuie evaluați prompt din punct de vedere clinic și monitorizați atent.
- Dacă se suspectează afectare hepatică, se recomandă consultarea promptă cu un gastroenterolog sau hepatolog pediatru, ajustarea schemei recomandate de tratament cu imunomodulatoare și investigare suplimentară (de exemplu, albumina, timpul de protrombină, PTT și INR).

Valorile AST/ALT/bilirubinei totale trebuie să fie evaluate săptămânal în prima lună după perfuzarea onasemnogen abeparvovec și pe durata întregii perioade de reducere treptată a dozei de corticosteroizi. Reducerea treptată a dozei de prednisolon nu trebuie avută în vedere decât atunci când valorile AST/ALT se situează sub $2 \times \text{LSN}$ și toate celelalte valori (de exemplu, bilirubina totală) revin la intervalul normal (vezi pct. 4.2). Dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic, cu rezultate normale la sfârșitul perioadei de reducere treptată a dozei de corticosteroizi, trebuie continuată monitorizarea funcției hepatice la interval de două săptămâni timp de încă o lună.

Trombocitopenie

În studiile clinice cu onasemnogen abeparvovec au fost observate scăderi tranzitorii ale numărului de trombocite, dintre care unele au îndeplinit criteriile pentru trombocitopenie. În majoritatea cazurilor, valoarea cea mai scăzută a numărului de trombocite a fost atinsă în prima săptămână de după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de pacienți care au prezentat un număr de trombocite $<25 \times 10^9/l$, la trei săptămâni de la administrare.

Numărul de trombocite trebuie să fie determinat înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizat atent în decursul primelor trei săptămâni de după perfuzare și cu regularitate ulterior, cel puțin săptămânal în prima lună și la interval de două săptămâni în luna a doua și a treia, până când numărul de trombocite revine la valoarea inițială.

Datele dintr-un mic studiu efectuat la copii cu greutatea $\geq 8,5$ kg până la ≤ 21 kg (cu vârsta cuprinsă între aproximativ 1,5 și 9 ani) indică o frecvență mai mare a trombocitopeniei (la 20 din 24 pacienți), comparativ cu frecvențele trombocitopeniei observate în alte studii la pacienți cu greutatea de $<8,5$ kg (la 22 din 99 pacienți) (vezi pct 4.8).

Valori crescute ale troponinei-I

După perfuzia cu onasemnogen abeparvovec au fost observate creșteri ale valorilor troponinei-I cardiace (vezi pct. 4.8). Valorile crescute ale troponinei-I constatate la unii pacienți pot indica posibile leziuni ale țesutului miocardic. Pe baza acestor constatări și a toxicității cardiace observate la șoarece, valorile troponinei-I trebuie să fie obținute înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizate după cum este indicat clinic. Se va lua în considerare consultul de specialitate al unui cardiolog, după cum este necesar.

Microangiopatie trombotică

Au fost raportate câteva cazuri de microangiopatie trombotică (MAT) în asociere cu onasemnogen abeparvovec (vezi pct. 4.8). În general, cazurile au apărut în primele două săptămâni de la perfuzarea onasemnogen abeparvovec. MAT este o afecțiune acută și care pune viața în pericol, care se caracterizează prin trombocitopenie și anemie hemolitică microangiopatică. Au fost raportate rezultate letale. Au fost observate, de asemenea, afecțiuni renale acute. În unele cazuri, a fost raportată activarea concomitentă a sistemului imunitar (de exemplu, infecții, vaccinări) (vezi pct. 4.2 și 4.5 pentru informații privind administrarea vaccinărilor).

Trombocitopenia este o caracteristică-cheie a MAT, prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat îndeaproape în decursul primelor trei săptămâni de după perfuzare și periodic, ulterior (vezi pct. „Trombocitopenie”). În cazul trombocitopeniei, trebuie efectuată prompt o evaluare suplimentară, inclusiv teste de diagnostic pentru anemie hemolitică și disfuncție renală. Dacă pacienții prezintă semne clinice, simptome sau rezultate de laborator care să susțină diagnosticul de MAT, trebuie solicitat imediat consultul unui medic specialist pentru abordarea terapeutică a MAT, după cum este indicat clinic. Aparținătorii trebuie informați cu privire la semnele și simptomele MAT și trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală de urgență dacă apar astfel de simptome.

Răspuns imun sistemic

Dat fiind riscul crescut de apariție a unui răspuns imun sistemic grav, se recomandă ca pacienții să fie stabili din punct de vedere clinic în ceea ce privește starea lor generală de sănătate (de exemplu, hidratare și status nutrițional, absența infecției) anterior perfuzării onasemnogen abeparvovec. Tratamentul nu trebuie să fie instituit în cazul în care sunt prezente infecții active, fie acute (de exemplu, infecții respiratorii acute sau hepatită acută), fie cronice necontrolate (de exemplu, hepatită B activă cronică), până când infecția s-a remis și pacientul este stabil din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

De asemenea, schema de tratament cu imunomodulatoare (vezi pct. 4.2) poate afecta răspunsul imun la infecții (de exemplu, infecții respiratorii), putând avea drept rezultat evoluții clinice mai grave ale infecției. Pacienții cu infecție au fost excluși de la participarea la studii clinice cu onasemnogen abeparvovec. Se recomandă vigilență sporită în prevenirea, monitorizarea și abordarea terapeutică a infecției înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. Se recomandă ca tratamentele profilactice de sezon pentru prevenția infecțiilor cu virusul sincițial respirator (VSR) să fie efectuate și să fie la zi. Atunci când este posibil, schema de vaccinare a pacientului trebuie să fie ajustată pentru a permite administrarea concomitentă a corticosteroizilor înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec (vezi pct. 4.5).

Dacă durata tratamentului cu corticosteroizi este prelungită sau doza este crescută, medicul curant trebuie să țină cont de posibilitatea insuficienței suprarenale.

Risc de carcinogenitate ca urmare a integrării vectoriale

Există un risc teoretic de carcinogenitate cauzat de integrarea ADN-ului vectorial AAV în genom.

Onasemnogen abeparvovec este compus dintr-un vector AAV9 care nu se reproduce, al cărui ADN persistă, în mare parte, sub formă epizomală. Cazuri rare de integrare aleatorie a vectorului în ADN-ul uman sunt posibile cu AAV recombinant. Nu se cunoaște relevanța clinică a evenimentelor de integrare individuală, dar se recunoaște că evenimentele individuale de integrare ar putea contribui la un risc de carcinogenitate.

Până în prezent, nu au fost raportate cazuri de neoplazii maligne asociate cu tratamentul cu onasemnogen abeparvovec. În cazul apariției unei tumori, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie contactat pentru îndrumări privind prelevarea eșantioanelor pentru testare de la pacient.

Eliminarea

S-a constatat eliminarea temporară a onasemnogen abeparvovec, în principal prin urină și materii fecale. Persoanelor care îngrijesc pacientul și familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucțiuni privind manipularea corectă a materiilor fecale ale pacientului:

- igiena corectă a mâinilor este obligatorie în cazul contactului direct cu produsele de excreție ale pacientului timp de cel puțin 1 lună după tratamentul cu onasemnogen abeparvovec.
- scutecele de unică folosință pot fi sigilate în pungi de plastic și eliminate cu deșeurile menajere (vezi pct. 5.2).

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu Zolgensma nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține 4,6 mg sodiu per ml, echivalent cu 0,23 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Fiecare flacon de 5,5 ml conține sodiu 25,3 mg și fiecare flacon de 8,3 ml conține sodiu 38,2 mg.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Experiența cu privire la utilizarea onasemnogen abeparvovec la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente hepatotoxice sau care utilizează substanțe hepatotoxice este limitată. Siguranța onasemnogen abeparvovec la acești pacienți nu a fost stabilită.

Experiența cu privire la utilizarea concomitentă a agenților care țintesc AMS asociată cu cromozomul 5q este limitată.

Vaccinuri

Atunci când este posibil, schema de vaccinare trebuie să fie ajustată pentru a permite administrarea concomitentă de corticosteroizi înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec (vezi pct 4.2 și 4.4). Se recomandă profilaxia VSR de sezon (vezi pct 4.4). Vaccinurile cu virusuri vii, cum sunt cele pentru ROR și varicelă, nu trebuie să fie administrate pacienților tratați cu o doză de steroizi în scopul obținerii imunosupresiei (adică ≥ 2 săptămâni de administrare zilnică a dozei de 20 mg sau 2 mg/kg greutate corporală de prednisolon sau echivalent).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu sunt disponibile date privind utilizarea la om în timpul sarcinii sau alăptării și nu au fost efectuate studii privind fertilitatea sau funcția de reproducere la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Onasemnogen abeparvovec nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța onasemnogen abeparvovec a fost evaluată la 99 pacienți la care s-a administrat doza recomandată onasemnogen abeparvovec ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) în 5 studii clinice deschise. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după administrare au fost valori crescute ale enzimelor hepatice (24,2%), hepatotoxicitate (9,1%), vărsături (8,1%), trombocitopenie (6,1%), valori crescute ale troponinei (5,1%) și febră (5,1%) (vezi pct 4.4).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse identificate în asociere cu onasemnogen abeparvovec la toți pacienții tratați cu perfuzie intravenoasă, în doza recomandată, care au legătură cauzală cu tratamentul, sunt prezentate în Tabelul 3. Reacțiile adverse sunt clasificate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3 Lista în format tabelar a reacțiilor adverse la onasemnogen abeparvovec

Reacțiile adverse clasificate după ASO/TP MedDRA și frecvență	
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	Trombocitopenie ¹⁾
Mai puțin frecvente	Microangiopatie trombotică ²⁾³⁾
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Reacții anafilactice
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Vărsături
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Hepatotoxicitate ⁴⁾
Mai puțin frecvente	Insuficiență hepatică acută ²⁾³⁾
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Febră
Mai puțin frecvente	Reacții asociate perfuziei
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice ⁵⁾
Frecvente	Valori crescute ale troponinei ⁶⁾
¹⁾ Trombocitopenia include trombocitopenie și număr scăzut de trombocite. ²⁾ Reacții adverse asociate tratamentului, raportate în afara studiilor clinice de dinaintea punerii pe piață, inclusiv după punerea pe piață. ³⁾ Include cazuri letale. ⁴⁾ Hepatotoxicitatea include steatoză hepatică și hipertransaminazemie. ⁵⁾ Valorile crescute ale enzimelor hepatice includ: valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale amoniului, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei, valori crescute ale enzimelor hepatice, teste ale funcției hepatice cu valori crescute și valori crescute ale transaminazelor. ⁶⁾ Valorile crescute ale troponinei includ valori crescute ale troponinei, ale troponinei T și troponinei-I (raportate în afara studiile clinice, inclusiv în contextul de după punerea pe piață).	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hepatobiliare

În programul clinic de dezvoltare (vezi pct. 5.1), au fost observate valori serice crescute ale transaminazelor $> 2 \times \text{LSN}$ (și, în unele cazuri, $> 20 \times \text{LSN}$), la 31% dintre pacienții tratați cu doza recomandată. Acești pacienți au fost asimptomatici din punct de vedere clinic și niciunul dintre ei nu a prezentat creșteri clinic semnificative ale valorilor bilirubinei. Creșterile valorilor transaminazelor s-au rezolvat, de obicei, cu tratament cu prednisolon și s-au recuperat fără sechele clinice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În contextul de după punerea pe piață, au existat raportări la copii care au prezentat semne și simptome de insuficiență hepatică acută (de exemplu, icter, coagulopatie, encefalopatie), în general în decursul a 2 luni de tratament cu onasemnogen abeparvovec, deși li s-au administrat corticosteroizi înainte și după perfuzare. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică acută cu rezultate letale.

Într-un studiu (COAV101A12306) care a inclus 24 copii cu greutatea $\geq 8,5$ kg până la ≤ 21 kg (cu vârsta cuprinsă între aproximativ 1,5 și 9 ani; 21 au întrerupt tratamentul anterior pentru AMS), au fost observate valori serice crescute ale transaminazelor la 23 din 24 pacienți. Pacienții au fost asimptomatici și nu au existat creșteri ale bilirubinemiei. Creșterile valorilor serice ale AST și ALT au fost abordate terapeutic prin utilizarea de corticosteroizi, de obicei cu durată prelungită (în Săptămâna 26, 17 pacienți au continuat tratamentul cu prednisolon, în Săptămâna 52, 6 pacienți utilizau încă prednisolon) și/sau o doză mai mare.

Trombocitopenie tranzitorie

În programul clinic de dezvoltare (vezi pct. 5.1), a fost observată trombocitopenie tranzitorie, la determinările efectuate în mai multe momente după administrarea dozei și, de regulă, acestea s-au remis în interval de două săptămâni. Scăderile numărului de trombocite au fost mai pronunțate în prima săptămână după tratament. După punerea pe piață au fost raportate cazuri de pacienți care au prezentat o scădere temporară a numărului de trombocite $< 25 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4), la trei săptămâni de la administrare.

Într-un studiu (COAV101A12306) care a inclus 24 copii cu greutatea $\geq 8,5$ kg până la ≤ 21 kg (cu vârsta cuprinsă între aproximativ 1,5 și 9 ani), trombocitopenia a fost observată la 20 din 24 pacienți.

Creștere a valorilor troponinei-I

După perfuzia cu onasemnogen abeparvovec au fost observate creșteri ale valorilor troponinei-I cardiace de până la $0,2 \mu g/l$. În programul de studii clinice, nu au fost observate modificări cardiace cu manifestare clinică după administrarea de onasemnogen abeparvovec (vezi pct 4.4).

Imunogenitate

În studiile clinice au fost măsurate titrurile de anticorpi anti-VAA9 înainte și după terapia genică (vezi pct 4.4.). Toți pacienții cărora li s-a administrat onasemnogen abeparvovec au avut titrul anticorpilor anti-VAA9 mai mic sau egal cu 1:50 înainte de tratament. Au fost observate creșteri medii față de valoarea inițială ale titrului anticorpilor VAA9 la toți pacienții, în toate momentele, cu excepția unui singur moment, reprezentând titrul anticorpilor împotriva peptidei VAA9, ceea ce reflectă răspunsul normal la antigenul viral străin. Unii pacienți au prezentat titruri ale anticorpilor anti-VAA9 care au depășit nivelul cuantificării; totuși, majoritatea acestor pacienți nu au avut reacții adverse cu posibilă semnificație clinică. Astfel, nu s-a stabilit nicio relație între titrul crescut al anticorpilor anti-VAA9 și potențialul de reacții adverse sau parametri de eficacitate.

În studiul clinic AVXS-101-CL-101, 16 pacienți au fost testați la selecție pentru determinarea titrului de anticorpi anti-VAA9: 13 au avut titrul mai mic de 1:50 și au fost înrolați în studiu; trei pacienți au avut titrul mai mare de 1:50, dintre care doi au fost retestați după întreruperea alăptării, când au prezentat titruri mai mici de 1:50 și ambii au fost înrolați în studiu. Nu există informații privind necesitatea de a restricționa alăptarea la mamele care pot fi seropozitive pentru anticorpi anti-VAA9. Toți pacienții au avut titrul anticorpilor anti-VAA9 mai mic sau egal cu 1:50 înainte de tratamentul cu onasemnogen abeparvovec, iar ulterior au prezentat o creștere a titrului anticorpilor anti-VAA9 până la cel puțin 1:102 400 și până la peste 1:819 200.

Detectarea formării de anticorpi depinde în mare măsură de sensibilitatea și specificitatea testului folosit. În plus, incidența observată a pozitivității anticorpilor (inclusiv a anticorpilor neutralizanți) într-un anumit test poate fi influențată de mai mulți factori, inclusiv metodologia de testare, manipularea probelor, momentul recoltării probelor, medicamentele administrate concomitent și boala de fond.

Niciun pacient tratat cu onasemnogen abeparvovec nu a demonstrat un răspuns imun la transgenă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studiile clinice cu privire la supradozajul cu onasemnogen abeparvovec. Se recomandă ajustarea dozei de prednisolon, observația clinică atentă și monitorizarea strictă a parametrilor de laborator (inclusiv biochimia și hematologia) pentru decelarea răspunsului imun sistemic (vezi pct 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tulburările sistemului musculoscheletic, codul ATC: M09AX09

Mecanism de acțiune

Onasemnogen abeparvovec este o terapie genică creată pentru a introduce o copie funcțională a genei pentru supraviețuirea neuronului motor (*SMN1*) în celule transduse, pentru a aborda cauza primară monogenică a bolii. Prin faptul că oferă o sursă alternativă pentru expresia proteinei SMN în neuronii motori, se preconizează că va promova supraviețuirea și funcționarea neuronilor motori transduși.

Onasemnogen abeparvovec este un vector VAA recombinant, incapabil de replicare, care utilizează capsida virusului VAA9 pentru a introduce în organism o transgenă *SMN* umană stabilă și pe deplin funcțională. A fost demonstrată capacitatea capsidei VAA9 de a traversa bariera hematoencefalică și a transduce neuronii motori. Gena *SMN1* prezentă în onasemnogen abeparvovec este proiectată pentru a rămâne fixată ca ADN epizomal în nucleul celulelor transduse și se preconizează că va fi exprimată stabil pe o perioadă îndelungată de timp în celulele post-mitotice. Despre virusul VAA9 nu se cunoaște că ar provoca boli la om. Transgena este introdusă în celulele-țintă sub forma unei molecule bicatenare autocomplementare. Expresia transgenei este determinată de un promotor constitutiv (format din amplificatorul (enhancer) citomegalovirusului și promotorul hibrid al β -actinei de găină), care determină expresia continuă și susținută a proteinei SMN. Dovezile mecanismului de acțiune sunt susținute de studii non-clinice și date privind biodistribuția la om.

Eficacitate și siguranță clinică

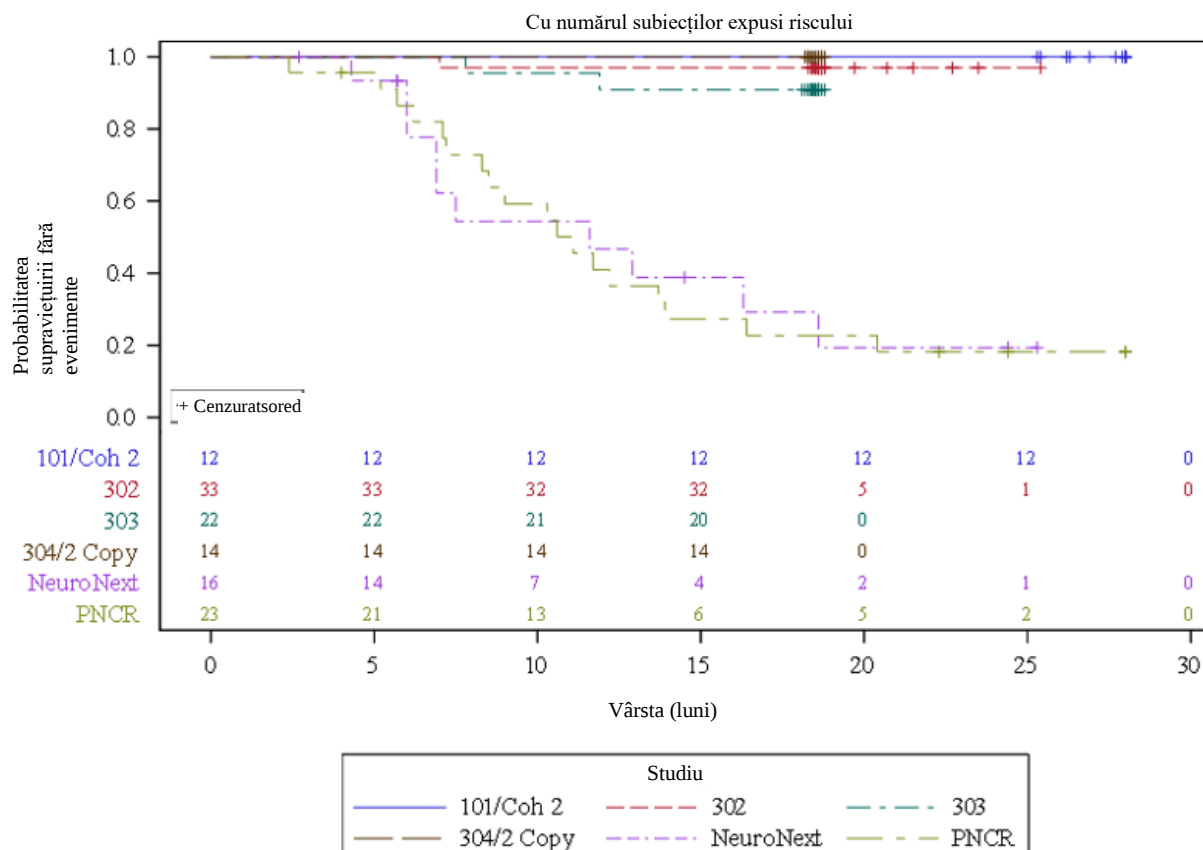
Studiul de fază 3 AVXS-101-CL-303 la pacienți cu AMS de tipul 1

AVXS-101-CL-303 (Studiul CL-303) este un studiu deschis de fază 3, cu un singur braț, cu doză unică, cu administrarea intravenoasă a onasemnogen abeparvovec la doza terapeutică ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Au fost înrolați douăzeci și doi de pacienți cu AMS de tipul 1 și cu 2 copii ale *SMN2*. Înainte de tratamentul cu onasemnogen abeparvovec, niciunul dintre cei 22 pacienți nu a necesitat susținere neinvazivă cu ventilație mecanică (NIV) și toți pacienții au fost capabili să se hrănească exclusiv oral (și anume, nu au necesitat modalități de hrănire, altele decât cea orală). Scorul mediu Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) la momentul inițial a fost 32,0 (interval, 18 până la 52). Vârsta medie a celor 22 pacienți la data tratamentului a fost 3,7 luni (0,5 și 5,9 luni).

Dintre cei 22 pacienți înrolați, 21 pacienți au supraviețuit fără ventilație mecanică permanentă (și anume, supraviețuire fără evenimente) până la $\geq 10,5$ luni, 20 pacienți au supraviețuit până la ≥ 14 luni (criteriul final co-principal privind eficacitatea) și 20 pacienți au supraviețuit fără evenimente până la vârsta de 18 luni.

Trei pacienți nu au finalizat studiul, dintre care 2 pacienți au prezentat un eveniment (deces sau ventilație mecanică permanentă), ceea ce a dus la o supraviețuire fără evenimente (pacient în viață, fără ventilație mecanică) de 90,9 % (ÎI 95 %: 79,7 %, 100,0 %) la vârsta de 14 luni; a se vedea Figura 1.

Figura 1 Timpul (în luni) până la deces sau ventilație mecanică permanentă, conform datelor grupate din studiile cu onasemnogen abeparvovec i.v. (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-cohorta cu 2 copii)



PNCR = cohorta pentru evoluția naturală a bolii din cadrul Pediatric Neuromuscular Clinical Research (Cercetare clinică neuromusculară pediatrică)

NeuroNext = cohorta pentru evoluția naturală a bolii din cadrul Rețelei de excelență în studiile clinice din neuroștiințe (Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials)

Pentru cei 14 pacienți din Studiul CL-303 care au atins reperul reprezentat de menținerea independentă a poziției șezând timp de cel puțin 30 de secunde, la oricare vizită de pe durata studiului, vârsta mediană la care au demonstrat prima oară acest reper a fost de 12,6 luni (interval cuprins între 9,2 și 18,6 luni). Treisprezece pacienți (59,1%) au confirmat reperul reprezentat de menținerea independentă a poziției șezând timp de cel puțin 30 de secunde la vârsta de la 18 luni (criteriu final de evaluare co-primar, $p < 0,0001$). Un pacient a atins reperul reprezentat de menținerea independentă a poziției șezând timp de 30 de secunde la vârsta de 16 luni, însă acest reper nu a fost confirmat la vizita de la 18 luni. Reperele de dezvoltare confirmate prin mijloace video pentru pacienții din Studiul CL-303 sunt rezumate în Tabelul 4. Trei pacienți nu au atins niciun reper motor (13,6 %), iar alți 3 pacienți (13,6%) au obținut controlul capului ca reper motor maxim înainte de vizita de studiu finală de la vârsta de 18 luni.

Tabelul 4 Timpul median până la atingerea confirmată prin mijloace video a reperelor motorii, Studiul CL-303

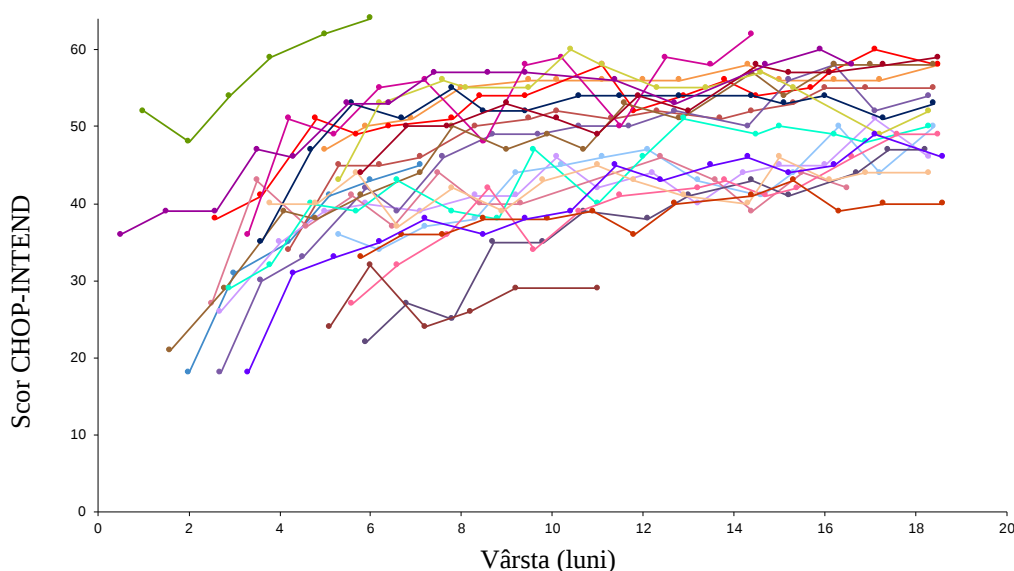
Reper confirmat prin mijloace video	Numărul de pacienți care au atins reperul n/N (%)	Vârsta mediană până la atingerea reperului (luni)	Interval de încredere 95 %
Controlul capului	17/20* (85,0)	6,8	(4,77, 7,57)
Rostogolire de pe spate pe laterale	13/22 (59,1)	11,5	(7,77, 14,53)
Poziția șezând fără sprijin timp de 30 de secunde (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17, 15,20)
Poziția șezând fără sprijin timp de cel puțin 10 secunde (OMS)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00, 16,17)

* În evaluarea realizată de clinician la momentul inițial, despre 2 pacienți s-a raportat că au control asupra capului.

De asemenea, un pacient (4,5%) a putut să meargă cu ajutor la 12,9 luni. Pe baza istoriei naturale a bolii, nu se preconiza că pacienții care au îndeplinit criteriile de intrare în studiu vor reuși să stea în poziția șezând fără sprijin. Suplimentar, 18 dintre cei 22 pacienți au fost independenți de ventilație mecanică la vârsta de 18 luni.

Au fost observate și îmbunătățiri ale funcției motorii, evaluată prin CHOP-INTEND, vezi Figura 2. Douăzeci și unu de pacienți (95,5 %) au obținut un scor CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacienți (63,6%) au obținut un scor CHOP-INTEND ≥ 50 , și 9 pacienți (40,9%) au obținut un scor CHOP-INTEND ≥ 58 . Pacienții cu AMS de tipul 1 netratată nu obțin aproape niciodată un scor CHOP-INTEND ≥ 40 . Atingerea reperelor motorii a fost observată la unii pacienți în pofida faptului că scorurile CHOP-INTEND au intrat în faza de platou. Nu s-a observat nicio corelație clară între scorurile CHOP-INTEND și atingerea reperelor motorii.

Figura 2 Scorurile CHOP-INTEND de evaluare a funcției motorii, Studiul CL-303 (N=22)



Studiul de fază 3 AVXS-101-CL-302 la pacienți cu AMS de tipul 1

AVXS-101-CL-302 (Studiul CL-302) este un studiu deschis de fază 3, cu un singur braț, cu doză unică, cu administrarea intravenoasă a onasemnogen abeparvovec la doza terapeutică ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Au fost înrolați treizeci și trei de pacienți cu AMS de tipul 1 și cu 2 copii ale SMN2. Înainte de tratamentul cu onasemnogen abeparvovec, la 9 pacienți (27,3%) s-a raportat asistență prin ventilație mecanică și la 9 pacienți (27,3%) s-a raportat asistență pentru hrănire. Scorul mediu CHOP-INTEND la cei 33 pacienți la momentul inițial a fost 27,9 (interval, 14 până la 55). Vârsta medie a celor 33 pacienți la data tratamentului a fost 4,1 luni (1,8 și 6,0 luni).

Dintre cei 33 pacienți înrolați (populație care a finalizat studiul), un pacient (3%) a primit o doză în afara intervalului din protocol pentru categoria relevantă de vârstă și, prin urmare, nu a fost inclus în populația cu intenție de tratament (ITT). Dintre cei 32 pacienți din populația ITT, un pacient (3%) a decedat în timpul studiului din cauza progresiei bolii.

Dintre cei 32 pacienți din populația ITT, 14 pacienți (43,8%) au atins reperul poziție șezând fără sprijin timp de minim 10 secunde la orice vizită, până la și inclusiv vizita de la 18 luni (obiectiv final principal privind eficacitatea). Vârsta mediană la momentul la care acest reper a fost atins a fost de 15,9 luni (interval, 7,7 până la 18,6 luni). Treizeci și unu de pacienți (96,9%) din populația ITT a supraviețuit fără ventilație permanentă (și anume, supraviețuire fără evenimente) până la vârsta de ≥ 14 luni (obiectiv secundar principal privind eficacitatea).

Reperele suplimentare privind evoluția confirmate prin mijloace video pentru pacienții din populația care a finalizat studiul în Studiul CL-302, la orice vizită, până la și inclusiv vizita de la 18 luni, sunt sintetizate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Timpul median până la atingerea confirmată prin mijloace video a reperelor motorii, Studiul CL-302 (populație care a finalizat studiul)

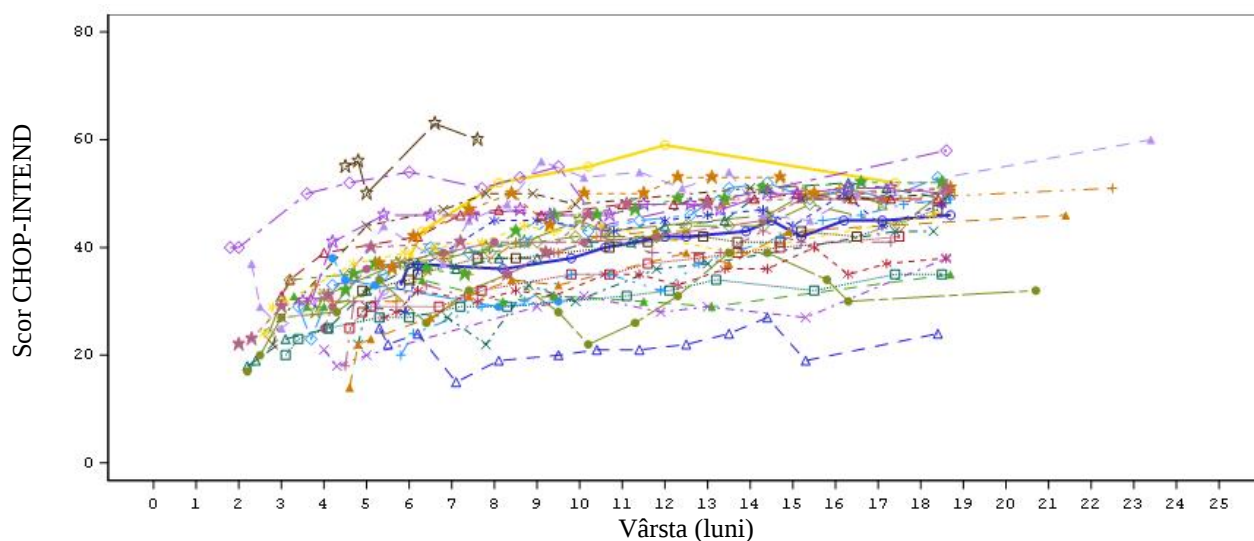
Reper confirmat prin mijloace video	Numărul de pacienți care au atins reperul n/N (%)	Vârsta mediană până la atingerea reperului (luni)	Interval de încredere 95 %
Controlul capului	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Rostogolire de pe spate pe laterale	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Poziția șezând fără sprijin timp de minimum 30 de secunde	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

* În evaluarea realizată de clinician la momentul inițial, despre 3 pacienți s-a raportat că au control asupra capului.

Un pacient (3%) a atins reperele motorii de târâre, ortostatism cu sprijin, ortostatism fără sprijin, mers cu sprijin și mers fără sprijin, toate până la vârsta de 18 luni.

Dintre cei 33 pacienți înrolați, 24 pacienți (72,7%) au atins un scor CHOP-INTEND de ≥ 40 , 14 pacienți (42,4%) au atins un scor CHOP-INTEND ≥ 50 și 3 pacienți (9,1%) au atins un scor CHOP-INTEND ≥ 58 (vezi Figura 3). Pacienții cu AMS de tipul 1 nu ating aproape niciodată un scor CHOP-INTEND de ≥ 40 .

Figura 3 Scorurile CHOP-INTEND de evaluare a funcției motorii, Studiul CL-302 (populația care a finalizat studiul; N=33)*



*Notă: Scorul total calculat pentru un pacient (---▲---) în luna 7 (scor total=3) este considerat nevalid. Nu toate componentele au fost luate în considerare la stabilirea scorului și scorul total ar fi trebuit stabilit ca Lipsă (și anume, necalculat).

Studiul de fază 1 AVXS-101-CL-101 la pacienți cu AMS de tipul 1

Rezultatele observate în Studiul CL-303 sunt susținute de studiul AVXS-101-CL-101 (Studiul CL-101), un studiu de fază 1 la pacienți cu AMS de tipul 1, în care onasemnogen abeparvovec a fost administrat în perfuzie intravenoasă unică la 12 pacienți cu greutatea cuprinsă între 3,6 kg și 8,4 kg (cu vârstă cuprinsă între 0,9 și 7,9 luni). La vârsta de 14 luni, niciunul dintre pacienții tratați nu prezenta evenimente, adică toți supraviețuiseră fără ventilație mecanică permanentă, în comparație cu 25 % din cohorta cu evoluție naturală a bolii. La sfârșitul studiului (24 de luni după doză), niciunul dintre pacienții tratați nu prezenta evenimente, în comparație cu mai puțin de 8 % din cohorta cu evoluție naturală a bolii, vezi Figura 1.

La 24 de luni de urmărire după administrarea dozei, 10 din 12 pacienți au putut să stea în poziția șezând fără susținere timp de ≥ 10 secunde, 9 pacienți au putut să stea în poziția șezând fără susținere timp de ≥ 30 secunde, iar 2 pacienți au putut să se ridice în picioare și să meargă fără ajutor. Unul din 12 pacienți nu a obținut controlul capului ca reper motor maxim înainte de vârsta de 24 de luni. Zece din 12 pacienți din Studiul CL-101 continuă să fie urmăriți într-un studiu pe termen lung (timp de până la 6,6 ani după administrare) și toți cei 10 pacienți erau în viață și nu necesitau ventilație mecanică permanentă la data de 23 mai 2021. Toți pacienții fie au menținut reperele atinse deja, fie au atins noi repere, de exemplu, capacitatea de a sta în poziția șezând cu susținere, de a se ridica în picioare cu ajutor și de a merge singur. Cinci din cei 10 pacienți au urmat tratament concomitent cu nusinersen sau risdiplam la un moment dat pe parcursul studiului pe termen lung. Prin urmare, este posibil ca menținerea eficacității și atingerea reperelor să nu poată fi atribuite exclusiv tratamentului cu onasemnogen abeparvovec la toți pacienții. Reperul reprezentat de poziția în picioare cu susținere a fost atins *de novo* de 2 pacienți cărora nu li s-a administrat nusinersen sau risdiplam, în orice moment, anterior momentului atingerii acestui reper.

Studiul de fază 3 AVXS-101-CL-304 la pacienți cu AMS presimptomatică

Studiul CL-304 este un studiu de fază 3 global, deschis, cu un singur braț de tratament, cu doză unică, privind administrarea intravenoasă a onasemnogene abeparvovec, la pacienți nou-născuți presimptomatici cu vârsta de până la 6 săptămâni, cu 2 (cohorta 1, n=14) sau 3 (cohorta 2, n=15) copii ale SMN2.

Cohorta 1

Cei 14 pacienți cu 2 copii ale *SMN2* au fost urmăriți până la vârsta de 18 luni. Toți pacienții au supraviețuit fără evenimente până la vârsta de ≥ 14 luni, fără ventilație mecanică permanentă.

Toți cei 14 pacienți au reușit să stea independent în poziția șezând timp de cel puțin 30 de secunde, la orice vizită, până la vizita de la vârsta de 18 luni (obiectiv final principal de eficacitate), la vârste cuprinse între 5,7 și 11,8 luni, cu 11 din cei 14 pacienți care au reușit să stea independent în poziția șezând la sau înainte de vârsta de 279 zile, a 99-a percentilă pentru atingerea acestui reper de dezvoltare. Nouă pacienți au atins reperul reprezentat de capacitatea de a merge singur (64,3 %). Toți cei paisprezece pacienți au obținut un scor CHOP-INTEND ≥ 58 la orice vizită, până la vizita de la vârsta de 18 luni. Niciun pacient nu a necesitat ventilație mecanică sau asistență pentru alimentație în timpul studiului.

Cohorta 2

Cei 15 pacienți cu 3 copii ale *SMN2* au fost urmăriți până la vârsta de 24 luni. Toți pacienții au supraviețuit fără evenimente până la vârsta de 24 luni, și nu au necesitat ventilație mecanică permanentă.

Toți cei 15 pacienți au putut să stea în poziția șezând fără sprijin timp de cel puțin 3 secunde (obiectiv principal privind eficacitatea), la vârste cuprinse între 9,5 și 18,3 luni, cu 14 dintre cei 15 pacienți reușind să stea în picioare fără sprijin la sau înainte de vârsta de 514 zile, reprezentând a 99-a percentilă pentru atingerea acestui reper de dezvoltare. Paisprezece pacienți (93,3%) au putut să facă independent cel puțin 5 pași. Toți cei 15 pacienți au obținut un scor de ≥ 4 pe scala Subtestelor Bayley-III a motricității grosiere și fine în cadrul a 2 deviații standard ale mediei pentru vârstă, la orice vizită după momentul inițial până la vârsta de 24 luni. Niciun pacient nu a necesitat asistență cu ventilație mecanică sau asistență pentru alimentație în timpul studiului.

Studiul de fază 3 COAV101A12306 la pacienții cu AMS, cu masa corporală de $\geq 8,5$ kg până la ≤ 21 kg

Studiul COAV101A12306 este un studiu deschis, cu un singur braț, cu doză unică, multicentric, de fază 3, finalizat, privind administrarea intravenoasă de onasemnogen abeparvovec la doza terapeutică ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) la 24 pacienți copii cu AMS, cu greutatea corporală de $\geq 8,5$ kg până la ≤ 21 kg (greutate mediană: 15,8 kg). Pacienții au avut vârste cuprinse între aproximativ 1,5 și 9 ani la momentul administrării. Pacienții au avut 2 până la 4 copii *SMN2* (două [n=5], trei [n=18], patru [n=1] copii). Înainte de tratamentul cu onasemnogen abeparvovec, 19/24 pacienți au primit anterior nusinersen pentru o durată mediană de 2,1 ani (interval cuprins între 0,17 și 4,81 ani) și 2/24 pacienți au primit anterior risdiplam pe o durată mediană de 0,48 ani (interval între 0,11 și 0,85 ani). La momentul inițial, pacienții au avut un scor mediu Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSSE) de 28,3 și un scor mediu Revised Upper Limb Module (RULM) de 22,0. În plus, toți pacienții au avut achiziționate controlul capului și poziția șezândă cu sprijin, douăzeci și unu au avut achiziționată poziția șezândă fără sprijin și șase au demonstrat cele mai înalte achiziții posibile, capacitatea de ortostatism independent și capacitatea de mers independent.

În săptămâna 52, modificarea medie față de valoarea inițială a scorului total HFMSSE a fost de 3,7 (18/24 pacienți). Creșterea medie a scorului total RULM a fost de 2,0 (17/24 pacienți) în săptămâna 52. Patru pacienți au atins noi etape de dezvoltare. Obiectivele de referință observate la vizita inițială au fost menținute până în săptămâna 52 pentru majoritatea pacienților. Doi pacienți care nu au avut anterior achizițiile conform etapelor de dezvoltare au prezentat o îmbunătățire a scorului HFMSSE de la momentul inițial până în săptămâna 52.

Onasemnogen abeparvovec nu a fost studiat în studii clinice la pacienții cu o mutație bialelică a genei *SMN1* și doar o singură copie a *SMN2*.

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu onasemnogen abeparvovec la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în amiotrofie spinală, în indicația aprobată (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Au fost efectuate studii de eliminare a vectorului cu onasemnogen abeparvovec, care evaluează cantitatea de vector eliminată din organism prin salivă, urină, materii fecale și secreții nazale.

După perfuzare, onasemnogen abeparvovec vector ADN a fost detectabil în probele de eliminare. Eliminarea onasemnogen abeparvovec s-a realizat în principal prin materiile fecale. La majoritatea pacienților, nivelul maxim de eliminare a fost observat în interval de 7 zile după administrarea dozei pentru materiile fecale și în interval de 2 zile după administrarea dozei pentru salivă, urină și secreții nazale. Cea mai mare parte din vector a fost eliminată în interval de 30 de zile după administrarea dozei.

Biodistribuția a fost evaluată la 2 pacienți care au decedat la 5,7 luni și respectiv 1,7 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec în doza de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Ambele cazuri au arătat că valorile maxime ale ADN-ului vector se regăsesc în ficat. De asemenea, ADN-ul vector a fost detectat în splină, inimă, pancreas, ganglionul limfatic inghinal, mușchii scheletici, nervii periferici, rinichi, plămâni, intestine, gonade, măduva spinării, creier și timus. Testele imunologice pentru depistarea proteinei SMN au arătat expresia generalizată a SMN la nivelul neuronilor motori spinali, celulelor neuronale și gliale din creier, precum și în inimă, ficat, mușchi scheletici și alte țesuturi evaluate.

5.3 Date preclinice de siguranță

După administrarea intravenoasă la șoarecii nou-născuți, vectorul a fost larg distribuit, nivelurile maxime de vector DNA fiind detectate, în general, la nivelul inimii, ficatului, plămânilor și musculaturii scheletice. Expresia mARN transgenic a indicat modele similare. După administrarea intravenoasă la primate juvenile non-umane, vectorul a fost larg distribuit cu exprimarea ulterioară a mARN transgenic, cele mai mari concentrații de vector ADN și mARN transgenic tinzând să apară la nivelul ficatului, musculaturii și inimii. A fost detectat vector ADN și mARN transgenic la ambele specii, la nivelul măduvei spinării, creierului și gonadelor.

În studiile-pivot toxicologice efectuate la șoarece, cu durata de 3 luni, principalele organe-țintă identificate pentru toxicitate au fost inima și ficatul. Constatările asociate cu onasemnogen abeparvovec la nivelul ventriculelor cardiace au fost inflamație, edem și fibroză, asociate cu doza. La nivelul atriilor au fost observate inflamație, tromboză, degenerare/necroză miocardică și fibroplazie. Nu a fost identificată doza la care nu se observă reacții adverse (No Adverse Effect Level, NoAEL) pentru onasemnogen abeparvovec în studiile la șoarece, deoarece inflamația/edemul/fibroza miocardică la nivelul ventriculelor și inflamația atrială au fost observate la cea mai mică doză testată ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Această doză este considerată doza maximă tolerată și este de aproximativ 1,4 ori mai mare față de doza clinică recomandată. Mortalitatea asociată cu onasemnogen abeparvovec a fost relaționată, la majoritatea șoarecilor, cu tromboza atrială, și a fost observată la doza de $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Cauza mortalității la restul animalelor nu a fost stabilită, deși s-a constatat o degenerare/regenerare microscopică în cordul acestor animale.

Constatările hepatice la șoarece au inclus hipertrofie hepatocelulară, activarea celulelor Kupffer și necroză hepatocelulară diseminată. În studiile privind toxicitatea pe termen lung, în urma administrării intravenoase și intratecale (fără indicație de utilizare) a onasemnogene abeparvovec la primate juvenile, non-umane, constatările hepatice, inclusiv necroza hepatocitelor și hiperplazia celulelor ovale, au demonstrat reversibilitate parțială (IV) sau completă (IT).

Într-un studiu de toxicologie, cu durata de 6 luni, efectuat la primate non-umane juvenile, administrarea unei doze unice de onasemnogen abeparvovec, la doza intravenoasă recomandată clinic, cu sau fără tratament cu corticosteroid, a avut drept rezultat inflamația acută, minimă până la ușoară a celulelor mononucleate și degenerare neuronală la nivelul ganglionilor radiculari dorsali (GRD) și ganglionilor trigeminali (GT), ca și degenerare axonală și/sau glioză la nivelul măduvei spinării. La 6 luni, aceste constatări non-progresive au dus la rezoluția completă la nivelul GT și rezoluția parțială (incidență și/sau gravitate scăzute) la nivelul GRD și măduvei spinării. După administrarea intratecală a onasemnogene abeparvovec (fără indicație de utilizare), aceste constatări acute, non-progresive, au fost observate cu gravitate minimă până la moderată la primate juvenile non-umane, cu rezoluție parțială sau completă la 12 luni. Aceste constatări la primatele non-umane nu au fost corelate cu observații clinice, prin urmare, relevanța clinică la om nu este cunoscută.

Nu au fost efectuate studii cu onasemnogene abeparvovec privind genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trometamină
Clorură de magneziu
Clorură de sodiu
Poloxamer 188
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După decongelare

Odată decongelat, acest medicament nu trebuie să fie recongelat și poate fi păstrat în frigider la 2 °C – 8 °C în ambalajul original timp de 14 zile.

După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta trebuie perfuzat în interval de 8 ore. A se elimina seringă cu vectorul, dacă medicamentul nu este perfuzat în decurs de 8 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta congelat (≤ -60 °C).

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C) imediat după recepționare.

A se păstra în ambalajul original.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după decongelare, vezi pct 6.3.

Data recepționării trebuie să fie înscrisă pe ambalajul original înainte ca medicamentul să fie pus la păstrare în frigider.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Onasemnogen abeparvovec este disponibil în flacon (Crystal Zenith polimeric de 10 ml) cu dop (din cauciuc clorobutlic, de 20 mm) și sigiliu (din aluminiu, detașabil) cu capac fără filet colorat (din plastic), în două flacoane cu capacitate diferită, fie de 5,5 ml, fie de 8,3 ml.

Doza de onasemnogen abeparvovec și numărul exact de flacoane necesare pentru fiecare pacient sunt calculate în funcție de greutatea pacientului (a se vedea pct. 4.2 și Tabelul 6 de mai jos).

Tabelul 6 Configurațiile ambalajelor/truselor

Greutatea pacientului (kg)	Flacon de 5,5 ml ^a	Flacon de 8,3 ml ^b	Număr total de flacoane per cutie
2,6-3,0	0	2	2
3,1-3,5	2	1	3
3,6-4,0	1	2	3
4,1-4,5	0	3	3
4,6-5,0	2	2	4
5,1-5,5	1	3	4
5,6-6,0	0	4	4
6,1-6,5	2	3	5
6,6-7,0	1	4	5
7,1-7,5	0	5	5
7,6-8,0	2	4	6
8,1-8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9
13,6 – 14,0	2	8	10
14,1 – 14,5	1	9	10
14,6 – 15,0	0	10	10
15,1 – 15,5	2	9	11
15,6 – 16,0	1	10	11
16,1 – 16,5	0	11	11
16,6 – 17,0	2	10	12
17,1 – 17,5	1	11	12
17,6 – 18,0	0	12	12
18,1 – 18,5	2	11	13
18,6 – 19,0	1	12	13
19,1 – 19,5	0	13	13
19,6 – 20,0	2	12	14
20,1 – 20,5	1	13	14
20,6 – 21,0	0	14	14

^a Concentrația nominală a flaconului este de 2×10^{13} vg/ml, iar flaconul conține o cantitate care poate fi extrasă de cel puțin 5,5 ml.

- ^b Concentrația nominală a flaconului este de 2×10^{13} vg/ml, iar flaconul conține o cantitate care poate fi extrasă de cel puțin 8,3 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Recepționarea și decongelarea flacoanelor

- A se transporta flacoanele congelate ($\leq -60^\circ\text{C}$). La recepționare, flacoanele trebuie să fie puse imediat în frigider la $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$, în ambalajul original. Terapia cu onasemnogen abeparvovec trebuie să fie instituită în interval de 14 zile de la recepționarea flacoanelor.
- Flacoanele trebuie să fie decongelate înainte de utilizare. A nu se utiliza onasemnogen abeparvovec decât după decongelare.
- În cazul configurațiilor de ambalaj care conțin până la 9 flacoane, medicamentul va fi decongelat după aproximativ 12 ore de păstrare în frigider. În cazul configurațiilor de ambalaj care conțin până la 14 flacoane, medicamentul va fi decongelat după aproximativ 16 ore de păstrare în frigider. Alternativ, și pentru utilizare imediată, decongelarea se poate realiza la temperatura camerei.
- În cazul configurațiilor de ambalaj care conțin până la 9 flacoane, decongelarea va avea loc din starea congelată după aproximativ 4 ore de păstrare la temperatura camerei (între 20°C și 25°C). În cazul configurațiilor de ambalaj care conțin până la 14 flacoane, decongelarea va avea loc din starea congelată după aproximativ 6 ore de păstrare la temperatura camerei (între 20°C și 25°C).
- Înainte de a extrage volumul corespunzător dozei în seringă, se rotește ușor flaconul cume medicamentul decongelat. A NU se agita.
- A nu se utiliza acest medicament dacă se observă particule sau modificări ale culorii după decongelare și înainte de administrare.
- Odată decongelat, medicamentul nu trebuie să fie recongelat.
- După decongelare, onasemnogen abeparvovec trebuie să fie administrat cât mai curând posibil. După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta trebuie perfuzat în decurs de 8 ore. A se elimina seringă cu vectorul dacă medicamentul nu este perfuzat în decurs de 8 ore.

Administrarea onasemnogen abeparvovec la pacient

Pentru a administra onasemnogen abeparvovec, se extrage în seringă întreaga cantitate necesară pentru doză. Se elimină tot aerul din seringă și se pregătește puna de perfuzie înainte de perfuzia intravenoasă printr-un cateter venos.

Măsuri de precauție care trebuie luate pentru manipularea, eliminarea și expunerea accidentală la medicament

Acest medicament conține microorganisme modificate genetic. Trebuie să fie respectate măsurile de precauție corespunzătoare pentru manipularea, eliminarea onasemnogen abeparvovec sau expunerea accidentală la onasemnogen abeparvovec:

- Seringa cu onasemnogen abeparvovec trebuie să fie manipulată aseptice, în condiții sterile.
- Echipamentul de protecție personală (care va include mănuși, ochelari de protecție, halat de laborator și mănuși) trebuie să fie purtat în timpul manipulării sau al administrării onasemnogen abeparvovec. Personalul nu trebuie să lucreze cu onasemnogen abeparvovec dacă are tăieturi sau zgârieturi pe piele.
- Orice cantitate de onasemnogen abeparvovec vărsată trebuie să fie ștersă cu un tampon de tifon absorbant, iar suprafața pe care s-a vărsat trebuie să fie dezinfectată cu soluție de clor, după care se șterge cu șervețele cu alcool. Toate materialele folosite pentru curățare trebuie să fie puse în pungi duble și eliminate conform regulilor locale privind manipularea deșeurilor biologice.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.

- Toate materialele care este posibil să fi intrat în contact cu onasemnogen abeparvovec (de exemplu, flaconul, toate materialele folosite pentru injectare, inclusiv câmpurile sterile și acele) trebuie să fie eliminate în conformitate cu normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.
- Expunerea accidentală la onasemnogen abeparvovec trebuie să fie evitată. În caz de expunere a pielii, zona afectată trebuie să fie curățată bine cu apă și săpun timp de cel puțin 15 minute. În caz de expunere a ochilor, zona afectată trebuie să fie spălată bine cu apă timp de cel puțin 15 minute.

Excreție

Poate avea loc eliminarea temporară a onasemnogen abeparvovec, în principal prin urină și materii fecale. Persoanelor care au grijă de pacient și familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucțiuni privind manipularea corectă a lichidelor corporale și a produselor de excreție:

- Igiena corectă a mâinilor (Purtarea mănușilor de protecție și spălarea temeinică a mâinilor ulterior cu apă caldă curentă și săpun, sau cu un dezinfectant pentru mâini pe bază de alcool) este obligatorie în cazul contactului direct cu lichidele corporale și produsele de excreție ale pacientului, timp de cel puțin 1 lună după tratamentul cu onasemnogen abeparvovec.
- Scutecel de unică folosință trebuie să fie sigilate în pungi de plastic duble și pot fi eliminate la deșeuri menajere.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1443/001
EU/1/20/1443/002
EU/1/20/1443/003
EU/1/20/1443/004
EU/1/20/1443/005
EU/1/20/1443/006
EU/1/20/1443/007
EU/1/20/1443/008
EU/1/20/1443/009
EU/1/20/1443/010
EU/1/20/1443/011
EU/1/20/1443/012
EU/1/20/1443/013
EU/1/20/1443/014
EU/1/20/1443/015
EU/1/20/1443/016
EU/1/20/1443/017
EU/1/20/1443/018
EU/1/20/1443/019
EU/1/20/1443/020
EU/1/20/1443/021
EU/1/20/1443/022
EU/1/20/1443/023
EU/1/20/1443/024
EU/1/20/1443/025

EU/1/20/1443/026
EU/1/20/1443/027
EU/1/20/1443/028
EU/1/20/1443/029
EU/1/20/1443/030
EU/1/20/1443/031
EU/1/20/1443/032
EU/1/20/1443/033
EU/1/20/1443/034
EU/1/20/1443/035
EU/1/20/1443/036
EU/1/20/1443/037

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 mai 2020

Data ultimei reînnoiri a textului: 17 mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Statele Unite

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de utilizarea Zolgensma în fiecare Stat Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să aprobe conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mediile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, la Autoritatea națională competentă (ANC).

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru (SM) în care Zolgensma este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății pentru care se planifică prescrierea, dispensarea și administrarea tratamentului cu Zolgensma primesc următorul Pachet informațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- RCP
- Ghid de informare pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Ghidul de informare pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele mesaje-cheie:

- Înainte de începerea tratamentului:
 - Profesionalistul din domeniul sănătății trebuie să evalueze programul de vaccinare al pacientului;
 - Se informează persoana/persoanele care acordă asistență pacienților cu privire la riscurile principale asociate administrării Zolgensma și semnele și simptomele acestora, inclusiv MAT, insuficiență hepatică și trombocitopenie; cu privire la necesitatea de recoltare regulată de sânge; importanța medicației cu corticosteroizi; sfaturi practice privind eliminarea deșeurilor corporale;
 - Se informează persoana/persoanele care acordă asistență pacienților cu privire la necesitatea unei vigilențe crescute în prevenirea, monitorizarea și abordarea terapeutică a infecției înainte și după perfuzarea Zolgensma;
 - Pacienții trebuie testați pentru a se detecta prezența anticorpilor AAV9;
- La momentul perfuzării:
 - Se verifică dacă starea generală de sănătate a pacientului este adecvată pentru perfuzare (de exemplu, remiterea infecțiilor) sau dacă este necesară o amânare a administrării;
 - Se verifică dacă tratamentul cu corticosteroizi a fost început înainte de perfuzarea Zolgensma.
- După perfuzare:
 - Tratamentul cu corticosteroizi trebuie să continue cel puțin 2 luni; acesta nu trebuie redus treptat până când AST/ALT au valori sub $2 \times \text{LNS}$ și toate celelalte analize, de exemplu bilirubina totală, revin la valori normale;
 - Trebuie efectuată monitorizare atentă și regulată (clinică și de laborator) a evoluției individuale a pacientului timp de minimum 3 luni;
 - Se dispun analize de laborator pentru monitorizare (de exemplu, număr de trombocite, valori ale transaminazelor, bilirubinei, etc.);
 - Evaluarea promptă a pacienților cu valori ale analizelor funcției hepatice agravate și/sau semne sau simptome ale bolii acute;
 - Dacă pacienții nu răspund adecvat la tratamentul cu corticosteroizi sau dacă se suspectează afectare hepatică, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să consulte un gastroenterolog sau hepatolog pediatric;
 - Dacă se suspectează MAT, trebuie consultat un medic specialist.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru (SM) în care Zolgensma este pus pe piață, toate persoanele care acordă asistență pacienților pentru care se planifică administrarea tratamentului cu Zolgensma sau cărora li s-a administrat Zolgensma primesc următorul Pachet informational pentru pacient:

- Prospect
- Ghid de informare pentru aparținători

Pachetul informational pentru pacient va conține următoarele mesaje-cheie:

- Ce este AMS.
- Ce este Zolgensma și cum funcționează.
- Înțelegerea riscurilor asociate administrării Zolgensma.
- Tratamentul cu Zolgensma: informații importante înaintea perfuzării, în ziua perfuzării și după tratament, inclusiv situații în care trebuie să solicite asistență medicală.
- Se recomandă ca pacienții să prezinte un status general de sănătate adecvat (de exemplu, hidratare și status nutrițional, absența infecției) înainte de tratamentul cu Zolgensma; în caz contrar, este posibil ca tratamentul să trebuiască amânat.
- Zolgensma poate crește riscul de coagulare anormală a sângelui la nivelul vaselor sanguine mici (microangiopatie trombotică). În general, cazurile au apărut în primele două săptămâni de la perfuzarea onasemnogen abeparvovec. Microangiopatia trombotică este gravă și poate duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați semne și simptome, cum ar fi învinețire, convulsii sau scăderea cantității de urină. Copilului dumneavoastră i se vor efectua regulat analize de sânge pentru a verifica orice scădere a numărului de trombocite, celulele responsabile cu coagularea, timp de minimum 3 luni de la tratament. În funcție de valori și alte semne și simptome, pot fi necesare investigații suplimentare.
- Zolgensma poate scădea numărul de trombocite (trombocitopenie). În general, cazurile au apărut în primele trei săptămâni de la perfuzarea onasemnogen abeparvovec. Semnele posibile ale unui număr scăzut de trombocite care trebuie urmărite după administrarea Zolgensma copilului dumneavoastră includ învinețiri sau sângerări anormale. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă observați semne cum ar fi învinețirea sau sângerarea care durează mai mult decât de obicei atunci când copilul dumneavoastră s-a lovit.
- Zolgensma poate duce la o creștere a valorii enzimelor (proteine care se găsesc în organism) produse de ficat. În unele cazuri, Zolgensma poate afecta funcția hepatică și poate determina afectarea ficatului. Afectarea ficatului poate duce la rezultate grave, inclusiv insuficiență hepatică și deces. Semnele posibile care trebuie urmărite după administrarea medicamentului copilului dumneavoastră includ vărsături, icter (îngălbenirea pielii sau albului ochilor) sau vigilență redusă. Adresați-vă imediat medicului copilului dumneavoastră dacă observați la copilul dumneavoastră apariția oricăror simptome care sugerează afectarea hepatică. Copilului dumneavoastră i se va efectua o analiză a sângelui pentru a verifica cât de bine funcționează ficatul înainte de începerea tratamentului cu Zolgensma. De asemenea, copilului dumneavoastră i se vor efectua regulat analize de sânge timp de minimum 3 luni de la tratament pentru monitorizarea creșterilor valorilor enzimelor hepatice. În funcție de valori și alte semne și simptome, pot fi necesare investigații suplimentare.
- Copilului dumneavoastră i se va administra un medicament corticosteroid, cum ar fi prednisolon, înainte de tratamentul cu Zolgensma și timp de aproximativ 2 luni sau mai mult de la tratamentul cu Zolgensma. Medicamentul corticosteroid va ajuta la abordarea terapeutică a efectelor Zolgensma, cum ar fi creșterea valorilor enzimelor hepatice, pe care copilul dumneavoastră le-ar putea dezvolta după tratamentul cu Zolgensma.
- Spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care apar vărsături înainte sau după tratamentul cu Zolgensma pentru a vă asigura că copilul dumneavoastră nu omite dozele de corticosteroid.

- Înainte și după tratamentul cu Zolgensma, este importantă prevenirea infecțiilor pentru a se evita apariția situațiilor care pot crește riscul apariției infecțiilor la copil. Persoanele care acordă asistență pacienților și contactele apropiate pacientului trebuie să urmeze practicile de prevenire a infecțiilor (de exemplu, igiena mâinilor, eticheta în caz de strănut/tuse, limitarea posibilelor contacte). Spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care apar semne și simptome care sugerează prezența unei infecții, cum ar fi infecție respiratorie (tuse, respirație șuierătoare, strănut, secreții nazale, durere în gât sau febră), înainte de perfuzare, deoarece este posibil să fie necesară amânarea perfuzării până la remiterea infecției, sau după tratamentul cu Zolgensma deoarece aceasta poate duce la complicații medicale care pot necesita asistență medicală de urgență.
- Alte informații utile (asistență, asociații locale).
- Informații de contact ale medicului/medicului prescriptor.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate non-intervențional post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza suplimentar și a contextualiza rezultatele pacienților cu diagnostic de AMS, inclusiv siguranța și eficacitatea pe termen lung ale Zolgensma, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui registru observațional prospectiv AVSS-101-RG001 în conformitate cu un protocol convenit.	Raport de studiu final în 2038.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – ETICHETĂ GENERICĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zolgensma 2×10^{13} genomuri vector/ml soluție perfuzabilă
onasemnogen abeparvovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține onasemnogen abeparvovec echivalent cu 2×10^{13} genomuri vector/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, trometamină, clorură de magneziu, clorură de sodiu, poloxamer 188, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

flacon de 8,3 ml x 2

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 1

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 2

flacon de 8,3 ml x 3

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 2

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 3

flacon de 8,3 ml x 4

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 3

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 4

flacon de 8,3 ml x 5

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 4

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 5

flacon de 8,3 ml x 6

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 5

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 6

flacon de 8,3 ml x 7

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 6

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 7

flacon de 8,3 ml x 8

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 7

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 8

flacon de 8,3 ml x 9

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 8

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 9

flacon de 8,3 ml x 10

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 9

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 10

flacon de 8,3 ml x 11

flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 10

flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 11

flacon de 8,3 ml x 12
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 11
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 12
flacon de 8,3 ml x 13
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 12
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 13
flacon de 8,3 ml x 14

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare intravenoasă
Exclusiv pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

A se utiliza în decurs de 14 zile de la recepționare

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat la ≤ -60 °C.
A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C) imediat după recepționare.
A se păstra în cutia originală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține microorganisme modificate genetic.
Medicamentul neutilizat sau deșeurile trebuie să fie eliminate în conformitate cu normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1443/001 – flacon de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/002 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 1
EU/1/20/1443/003 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/004 – flacon de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/005 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/006 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/007 – flacon de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/008 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/009 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/010 – flacon de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/011 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/012 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/013 – flacon de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/014 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/015 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/016 – flacon de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/017 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/018 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/019 – flacon de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/020 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/021 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/022 – flacon de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/023 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/024 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/025 – flacon de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/026 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/027 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/028 – flacon de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/029 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/030 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/031 – flacon de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/032 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/033 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/034 – flacon de 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/035 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/036 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/037 – flacon de 8,3 ml x 14

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

CUTIE – DATE VARIABLE (a se imprima direct pe cutia secundară în momentul ambalării)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zolgensma 2×10^{13} genomuri vector/ml soluție perfuzabilă
onasemnogen abeparvovec
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

EU/1/20/1443/001 – flacon de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/002 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 1
EU/1/20/1443/003 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/004 – flacon de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/005 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 2
EU/1/20/1443/006 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/007 – flacon de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/008 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 3
EU/1/20/1443/009 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/010 – flacon de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/011 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 4
EU/1/20/1443/012 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/013 – flacon de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/014 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 5
EU/1/20/1443/015 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/016 – flacon de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/017 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 6
EU/1/20/1443/018 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/019 – flacon de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/020 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 7
EU/1/20/1443/021 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/022 – flacon de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/023 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 8
EU/1/20/1443/024 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/025 – flacon de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/026 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 9

EU/1/20/1443/027 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/028 – flacon de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/029 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/030 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/031 – flacon de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/032 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/033 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/034 – flacon de 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/035 – flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/036 – flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/037 – flacon de 8,3 ml x 14

6. ALTE INFORMAȚII

Greutatea pacientului

2,6-3,0 kg
3,1-3,5 kg
3,6-4,0 kg
4,1-4,5 kg
4,6-5,0 kg
5,1-5,5 kg
5,6-6,0 kg
6,1-6,5 kg
6,6-7,0 kg
7,1-7,5 kg
7,6-8,0 kg
8,1-8,5 kg
8,6-9,0 kg
9,1-9,5 kg
9,6-10,0 kg
10,1-10,5 kg
10,6-11,0 kg
11,1-11,5 kg
11,6-12,0 kg
12,1-12,5 kg
12,6-13,0 kg
13,1-13,5 kg
13,6 – 14,0 kg
14,1 – 14,5 kg
14,6 – 15,0 kg
15,1 – 15,5 kg
15,6 – 16,0 kg
16,1 – 16,5 kg
16,6 – 17,0 kg
17,1 – 17,5 kg
17,6 – 18,0 kg
18,1 – 18,5 kg
18,6 – 19,0 kg
19,1 – 19,5 kg
19,6 – 20,0 kg
20,1 – 20,5 kg
20,6 – 21,0 kg

Data recepționării:

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zolgensma 2×10^{13} genomuri vector/ml soluție perfuzabilă
onasemnogen abeparvovec
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5,5 ml
8,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Zolgensma 2×10^{13} genomuri vector/ml soluție perfuzabilă
onasemnogen abeparvovec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le poate avea copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să i se administreze acest medicament copilului dumneavoastră, deoarece conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zolgensma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze Zolgensma copilului dumneavoastră
3. Cum se administrează Zolgensma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zolgensma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zolgensma și pentru ce se utilizează

Ce este Zolgensma

Zolgensma este un tip de medicament numit „terapie genică”. Conține substanța activă onasemnogen abeparvovec, în care este inclus material genetic uman.

Pentru ce se utilizează Zolgensma

Zolgensma este utilizat pentru a trata atrofia musculară spinală (AMS), o boală rară, gravă, moștenită.

Cum funcționează Zolgensma

AMS apare atunci când lipsește o genă, sau este prezentă o versiune anormală a unei gene necesare pentru a produce o proteină esențială, numită proteina pentru „supraviețuirea neuronului motor” (SMN). Lipsa proteinei SMN duce la moartea nervilor care controlează mușchii (neuronii motori). Acest lucru cauzează slăbiciune musculară și atrofie, ducând în cele din urmă la incapacitatea de mișcare.

Acest medicament acționează prin furnizarea unei copii pe deplin funcționale a genei SMN, care apoi ajută organismul să producă o cantitate suficientă de proteină SMN. Gena este administrată în celulele în care este necesară, folosindu-se un virus modificat, care nu produce boli la om.

2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze Zolgensma copilului dumneavoastră

NU utilizați Zolgensma

- în cazul în care copilul dumneavoastră este alergic la onasemnogen abeparvovec sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Medicul copilului dumneavoastră va verifica existența anticorpilor înainte de tratament, pentru a putea decide dacă acest medicament este potrivit pentru copilul dumneavoastră.

Reacții asociate perfuziei și reacții alergice grave

Reacțiile adverse legate de perfuzie și reacțiile alergice grave pot apărea în timpul și/sau la scurt timp după administrarea Zolgensma copilului dumneavoastră. Semnele posibile pe care trebuie să le urmăriți includ erupții trecătoare pe piele cu senzație de mâncărime, piele palidă, vărsături, umflarea feței, buzelor, gurii sau gâtului (care pot determina dificultăți la înghițire sau respirație) și/sau modificări ale ritmului cardiac și tensiunii arteriale. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați că copilul dumneavoastră dezvoltă aceste sau orice alte semne sau simptome noi în timpul și/sau la scurt timp după tratamentul cu Zolgensma. Înainte de a fi externat copilul, medicul vă va oferi informații despre ce trebuie să faceți în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă noi reacții adverse sau reacții adverse care revin odată ce părăsiți unitatea medicală.

Probleme hepatice

Discutați cu medicul copilului dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să se administreze acest medicament, în cazul în care copilul dumneavoastră are probleme cu ficatul. Acest medicament poate determina o creștere a enzimelor (proteine din organism) produse de ficat sau afectarea ficatului. Afectarea ficatului poate duce la consecințe grave, inclusiv insuficiență hepatică și deces. Semne posibile la care trebuie să fiți atent după ce copilului dumneavoastră i se administrează acest medicament includ vărsături, icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor) sau stare redusă de alertă (vezi pct. 4 pentru mai multe informații). Adresați-vă imediat medicului copilului dumneavoastră dacă observați la copilul dumneavoastră orice simptome care sugerează afectarea ficatului.

Copilului dumneavoastră i se va efectua o analiză de sânge pentru a se verifica cât de bine îi funcționează ficatul înainte de a începe tratamentul cu Zolgensma. De asemenea, copilului dumneavoastră i se vor efectua cu regularitate analize de sânge, timp de cel puțin 3 luni după tratament, pentru a monitoriza creșterea valorilor enzimelor hepatice.

Infecție

O infecție (de exemplu, răceală, gripă sau bronșiolită), apărută înainte sau după tratamentul cu Zolgensma, poate duce la complicații mai grave. Persoanele care acordă asistență pacienților și persoanele apropiate pacientului trebuie să urmeze practicile de prevenție a apariției infecțiilor (de exemplu, igiena mâinilor, eticheta în caz de tuse/strănut, limitarea posibilelor contacte). Trebuie să fiți atent la semnele unei posibile infecții, cum sunt tuse, respirație șuierătoare, strănut, secreții nazale, durere în gât sau febră. Spuneți-i imediat medicului copilului dumneavoastră dacă observați apariția oricăror simptome la copilul dumneavoastră care sugerează apariția unei infecții **înainte** sau **după** tratamentul cu Zolgensma.

Analize de sânge periodice

Acest medicament poate scădea numărul de trombocite din sânge (trombocitopenie). Trebuie să fiți atent la posibile semne ale unui număr scăzut de trombocite după ce copilului dumneavoastră i se administrează Zolgensma, cum sunt apariția de vânătăi neobișnuite sau sângerare anormală (vezi pct. 4 pentru mai multe informații). Cele mai multe cazuri de număr scăzut de trombocite au apărut în decursul primelor trei săptămâni după ce copilului i s-a administrat Zolgensma.

Înainte de a începe tratamentul cu Zolgensma, copilului dumneavoastră i se va efectua o analiză de sânge pentru a i se verifica numărul de celule din sânge (inclusiv globule roșii din sânge și trombocite), precum și valoarea troponinei-I din corp. De asemenea, i se va efectua o analiză de sânge pentru a verifica valoarea creatininei, care este un indicator al modului în care funcționează rinichii. De asemenea, copilului dumneavoastră i se vor efectua cu regularitate analize de sânge, pe o perioadă de timp după tratament, pentru a monitoriza modificările valorilor trombocitelor.

Valori crescute ale troponinei-I (o proteină cardiacă)

Zolgensma poate cauza valori crescute ale unei proteine cardiace numite troponină-I. Aceasta poate fi vizibilă în analize de laborator pe care medicul copilului dumneavoastră le va efectua după cum este necesar.

Coagularea anormală a sângelui în vasele mici de sânge (microangiopatie trombotică)

Au existat raportări cu privire la pacienți care au dezvoltat microangiopatie trombotică, în general în primele două săptămâni după tratamentul cu Zolgensma. Microangiopatia trombotică este însoțită de o scădere a numărului de celule roșii din sânge și a numărului de celule implicate în coagulare (trombocite) și poate fi letală. Aceste cheaguri de sânge pot afecta rinichii copilului dumneavoastră. Medicul copilului dumneavoastră poate dori să verifice sângele copilului dumneavoastră (numărul de trombocite) și tensiunea arterială a acestuia. Semnele posibile pe care trebuie să le urmăriți după ce copilului dumneavoastră i se administrează Zolgensma includ apariția de vânătăi cu ușurință, convulsii (crize) sau scăderea cantității de urină (vezi pct. 4 pentru mai multe informații). Solicitați asistență medicală de urgență în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste semne.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

După ce copilul dumneavoastră a fost tratat cu Zolgensma, acesta nu va putea dona sânge, organe, țesuturi sau celule. Acest lucru este determinat de faptul că Zolgensma este un medicament pentru terapie genică.

Zolgensma împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

Prednisolon

De asemenea, copilului dumneavoastră i se va administra un medicament corticosteroid, cum este prednisolon timp de aproximativ 2 luni sau mai mult (vezi și pct. 3) în cadrul tratamentului cu Zolgensma. Medicamentul corticosteroid va ajuta la abordarea terapeutică a oricărei creșteri a valorilor enzimelor ficatului pe care le-ar putea dezvolta copilul dumneavoastră după administrarea Zolgensma.

Vaccinuri

Deoarece corticosteroizii pot afecta sistemul imunitar (de apărare) al organismului, **este posibil ca medicul copilului dumneavoastră să amâne efectuarea unor vaccinuri** în perioada în care copilului dumneavoastră i se administrează tratament cu corticosteroid. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Zolgensma conține sodiu

Acest medicament conține 4,6 mg sodiu per ml, echivalent cu 0,23 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Fiecare flacon de 5,5 ml conține sodiu 25,3 mg și fiecare flacon de 8,3 ml conține sodiu 38,2 mg.

Informații suplimentare pentru părinți/persoane care au grijă de pacient

AMS avansată

Zolgensma poate salva neuronii motori viabili, dar nu salvează neuronii motori distruși. Copiii cu simptome de AMS mai puțin grave (de exemplu, absența reflexelor sau tonus muscular redus) pot avea suficienți neuroni motori vii pentru a prezenta un beneficiu semnificativ în urma tratamentului cu Zolgensma. Este posibil ca Zolgensma să nu acționeze la fel de bine în cazul copiilor cu slăbiciune musculară gravă sau paralizie, al celor cu probleme respiratorii sau al celor care nu pot înghiți, sau al copiilor care au malformații semnificative (de exemplu, defecte ale inimii), inclusiv în cazul pacienților cu AMS de tipul 0, deoarece îmbunătățirea potențială poate fi limitată după tratamentul cu Zolgensma. Medicul copilului dumneavoastră va decide dacă trebuie să i se administreze acest medicament copilului dumneavoastră.

Risc de tumori asociate cu posibila inserare în ADN

Există posibilitatea ca terapii precum Zolgensma să se poată insera în ADN-ul celulelor corpului uman. În consecință, Zolgensma ar putea contribui la riscul de apariție a unor tumori, din cauza naturii medicamentului. Trebuie să discutați acest lucru cu medicul copilului dumneavoastră. În cazul apariției unei tumori, medicul copilului dumneavoastră poate preleva un eșantion pentru evaluare ulterioară.

Igiena

Substanța activă din Zolgensma poate fi excretată temporar în urina și scaunul copilului dumneavoastră; acest lucru se numește „excreție”. Părinții și persoanele care au grijă de copil trebuie să respecte igiena corectă a mâinilor timp de până la o lună după ce copilului i se administrează Zolgensma. Purtați mănuși de protecție atunci când aveți contact direct cu lichidele corporale sau produsele de excreție ale copilului dumneavoastră și apoi spălați-vă temeinic pe mâini cu apă caldă curentă și săpun, sau cu un dezinfectant pentru mâini pe bază de alcool. Pentru a elimina scutecele murdare și alte deșeuri trebuie să folosiți două rânduri de pungă. Scutecele de unică folosință pot fi eliminate în continuare la deșeuri menajere.

Trebuie să respectați în continuare aceste instrucțiuni timp de cel puțin 1 lună după ce i s-a administrat tratamentul cu Zolgensma copilului dumneavoastră. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale.

3. Cum se administrează Zolgensma

Zolgensma va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală cu pregătire în abordarea terapeutică a afecțiunii copilului dumneavoastră.

Medicul va calcula cantitatea de Zolgensma care i se va administra copilului dumneavoastră în funcție de greutatea copilului. Zolgensma este administrat copilului dumneavoastră intravenos (într-o venă), printr-o singură perfuzie (picurare), cu durata de aproximativ 1 oră.

Zolgensma îi va fi administrat copilului dumneavoastră numai O SINGURĂ DATĂ.

De asemenea, copilului dumneavoastră i se va administra prednisolon (sau alt corticosteroid) pe gură, începând cu 24 de ore înainte de administrarea Zolgensma. Doza de corticosteroid va depinde, de asemenea, de greutatea corporală a copilului dumneavoastră. Medicul copilului dumneavoastră va calcula doza totală care se va administra.

Copilului dumneavoastră i se va administra tratament cu corticosteroid zilnic, timp de 2 luni după administrarea dozei de Zolgensma, sau până când valorile enzimelor ficatului revin la o valoare acceptabilă. Medicul va scădea treptat doza de corticosteroid până când tratamentul poate fi întrerupt definitiv.

Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cereți asistență medicală de urgență în cazul în care copilul dumneavoastră dezvoltă oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- apariție de vânătăi sau sângerare care durează mai mult decât de obicei în cazul în care copilul dumneavoastră s-a rănit – acestea pot fi semnele unui număr scăzut de trombocite din sânge.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- vărsături, icter (îngălbenirea pielii sau albului ochilor) sau stare redusă de alertă – acestea pot fi semne ale afectării hepatice (inclusiv insuficiență hepatică).
- apariția de vânătăi cu ușurință, convulsii (crize), scăderea cantității de urină - acestea pot fi semne ale microangiopatiei trombotice.
- reacții asociate perfuzării (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- reacții alergice grave (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice alte reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- creșteri ale valorilor enzimelor ficatului, constatate la analizele de sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- vărsături.
- febră.
- valori crescute ale troponinei-I (o proteină cardiacă), vizibilă în analizele de sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zolgensma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Informațiile următoare sunt pentru profesioniștii din domeniul sănătății care vor pregăti și administra medicamentul.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se transporta flacoanele congelate (la temperaturi mai mici sau egale cu -60 °C).

La recepționare, flacoanele trebuie să fie puse imediat în frigider la 2 °C – 8 °C, în cutia originală. Terapia cu Zolgensma trebuie să fie instituită în decurs de 14 de zile de la recepționarea flacoanelor.

Acest medicament conține organisme modificate genetic. Medicamentele sau deșeurile nefolosite trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor biologice. Deoarece acest medicament va fi administrat de un medic, medicul este responsabil pentru eliminarea corectă a medicamentului. Aceste măsuri vor contribui la protecția mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zolgensma

- Substanța activă este onasemnogen abeparvovec. Fiecare flacon conține onasemnogen abeparvovec cu concentrația nominală de 2×10^{13} genomuri vector/ml.

- Celelalte componente sunt trometamină, clorură de magneziu, clorură de sodiu, poloxamer 188, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Zolgensma și conținutul ambalajului

Zolgensma este o soluție perfuzabilă limpede până la ușor opacă, incoloră până la alb pal.

Zolgensma poate fi disponibil în flacoane cu un volum de umplere nominal fie de 5,5 ml, fie de 8,3 ml. Fiecare flacon este exclusiv de unică folosință.

Fiecare cutie conține între 2 și 14 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricantul

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de utilizare.

Fiecare flacon este exclusiv pentru o singură utilizare.

Acest medicament conține microorganisme modificate genetic. Trebuie să fie urmate normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.

Manipularea

- Zolgensma trebuie să fie manipulat aseptice, în condiții sterile.
- Echipamentul de protecție personală (care va include mănuși, ochelari de protecție, halat de laborator și măști) trebuie să fie purtat în timpul manipulării sau al administrării Zolgensma. Personalul nu trebuie să lucreze cu Zolgensma dacă are tăieturi sau zgârieturi pe piele.
- Orice cantitate de Zolgensma vărsată trebuie să fie ștersă cu un tampon de tifon absorbant, iar suprafața pe care s-a vărsat trebuie să fie dezinfectată cu soluție de clor iar apoi ștersă cu șervețele cu alcool. Toate materialele folosite pentru curățare trebuie să fie puse în pungi duble și eliminate conform regulilor locale privind manipularea deșeurilor biologice.
- Toate materialele care au intrat în contact cu Zolgensma (de exemplu, flaconul, toate materialele folosite pentru injectare, inclusiv câmpurile sterile și acele) trebuie să fie eliminate în conformitate cu normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.

Expunerea accidentală

Expunerea accidentală la Zolgensma trebuie să fie evitată.

În caz de expunere accidentală a pielii, zona afectată trebuie să fie curățată bine cu apă și săpun timp de cel puțin 15 minute. În caz de expunere accidentală a ochilor, zona afectată trebuie să fie spălată bine cu apă timp de cel puțin 15 minute.

Păstrarea

A se transporta flacoanele congelate (la temperaturi mai mici sau egale cu -60 °C). La recepționare, flacoanele trebuie să fie puse imediat în frigider la 2 °C – 8 °C, în cutia originală. Terapia cu Zolgensma trebuie să fie instituită în decurs de 14 de zile de la recepționarea flacoanelor. Data recepționării trebuie să fie înscrisă pe cutia originală, înainte ca medicamentul să fie pus la păstrare în frigider.

Prepararea

Flacoanele trebuie să fie decongelate înainte de utilizare:

- În cazul ambalajelor care conțin până la 9 flacoane – decongelați-le timp de aproximativ 12 ore în frigider (între 2 °C și 8 °C) sau timp de 4 ore la temperatura camerei (între 20 °C și 25 °C).
- În cazul ambalajelor care conțin până la 14 flacoane – decongelați-le timp de aproximativ 16 ore în frigider (între 2 °C și 8 °C) sau timp de 6 ore la temperatura camerei (între 20 °C și 25 °C).

A nu se utiliza Zolgensma decât după decongelare.

Odată decongelat, medicamentul nu trebuie să fie recongelat.

După decongelare, rotiți ușor flaconul cu Zolgensma. A NU se agita.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule sau modificări ale culorii după decongelare și înainte de administrare.

După decongelare, Zolgensma trebuie să fie administrat cât mai curând posibil.

Administrarea

Zolgensma trebuie să fie administrat pacientului numai O SINGURĂ DATĂ.

Doza de Zolgensma și numărul exact de flacoane necesare pentru fiecare pacient sunt calculate în funcție de greutatea pacientului (a se vedea pct. 4.2 și 6.5 din RCP).

Pentru a administra Zolgensma, extrageți în seringă întreaga cantitate necesară pentru doză. După ce cantitatea necesară pentru doză este extrasă în seringă, trebuie să fie administrată în decurs de 8 ore. Eliminați tot aerul din seringă înainte de administrarea la pacient prin perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos. Se recomandă introducerea unui cateter secundar („de rezervă”) în caz de obstrucție a primului cateter.

Zolgensma trebuie să fie administrat prin injectomat, în perfuzie intravenoasă unică cu perfuzare lentă, pe durata a aproximativ 60 de minute. Trebuie să fie administrat numai prin perfuzie intravenoasă. Este interzisă administrarea prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu normele locale privind manipularea deșeurilor biologice.

Poate avea loc eliminarea temporară a Zolgensma, în principal prin urină și fecale. Persoanelor care au grijă de pacient și familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucțiuni privind manipularea corectă a lichidelor corporale și a produselor de excreție ale pacientului:

- Igiena corectă a mâinilor (Purtarea mănușilor de protecție și spălarea temeinică a mâinilor ulterior cu apă caldă curentă și săpun, sau cu un dezinfectant pentru mâini pe bază de alcool) este obligatorie în cazul contactului direct cu lichidele corporale și produsele de excreție ale pacientului timp de cel puțin 1 lună după tratamentul cu Zolgensma.
- Scutecele de unică folosință trebuie să fie sigilate în pungi de plastic duble și pot fi eliminate la deșeuri menajere.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru onasemnogene abeparvovec, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind „reacțiile asociate perfuzării, inclusiv reacții anafilactice” și „evenimente adverse cardiace” din studiile clinice, literatura de specialitate și raportările spontane, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs ale medicamentelor care conțin onasemnogen abeparvovec trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru onasemnogene abeparvovec, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin onasemnogen abeparvovec este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.