

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zolgensma 2×10^{13} φορείς γονιδιώματος/mL διαλύματος για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το onasemnogene aberarnovon είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας το οποίο εκφράζει την ανθρώπινη πρωτεΐνη επιβίωσης του κινητικού νευρώνα (SMN). Είναι ένας μη αντιγραφόμενος ανασυνδυασμένος αδενο-σχετιζόμενος ιικός φορέας ορότυπου 9 (AAV9) που περιέχει το cDNA του ανθρώπινου γονιδίου SMN υπό τον έλεγχο του υβριδίου υποκινητή που αποτελείται από ενισχυτή κυτταρομεγαλοϊού συν υποκινητή β-ακτίνης όρνιθας.

Το onasemnogene aberarnovon παράγεται σε ανθρώπινα εμβρυϊκά νεφρικά κύτταρα από τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε mL περιέχει onasemnogene aberarnovon με ονομαστική συγκέντρωση 2×10^{13} φορείς γονιδιώματος (vg). Τα φιαλίδια θα περιέχουν εξαγωγή όγκο όχι λιγότερο από είτε 5,5 mL ή 8,3 mL. Ο συνολικός αριθμός φιαλιδίων και ο συνδυασμός των όγκων πλήρωσης σε κάθε τελική συσκευασία θα είναι εξατομικευμένη ώστε να πληροί τις απαιτήσεις δοσολογίας για μεμονωμένους ασθενείς ανάλογα με το σωματικό βάρος τους (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.5).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,2 mmol νατρίου ανά mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαφανές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως απαλό λευκό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zolgensma ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ασθενών με 5q νωτιαία μυϊκή ατροφία (SMA) με διαληλητική μετάλλαξη στο γονίδιο *SMN1* και κλινική διάγνωση SMA τύπου 1, ή
- ασθενών με 5q SMA με διαληλητική μετάλλαξη στο γονίδιο *SMN1* και έως και 3 αντίγραφα του γονιδίου *SMN2*.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να χορηγείται σε κλινικά κέντρα και να επιβλέπεται από γιατρό πεπειραμένο στη διαχείριση ασθενών με SMA.

Πριν τη χορήγηση του onasemnogene aberavonoc, απαιτούνται εργαστηριακές εξετάσεις στη γραμμή βάσης, οι οποίες περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε:

- εξέταση των αντισωμάτων AAV9 χρησιμοποιώντας έναν κατάλληλα επικυρωμένο προσδιορισμό,
- ηπατική λειτουργία: αλανινική αμινοτρανσφεράση (AST), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT), ολική χολερυθρίνη, αλβουμίνη, χρόνο προθρομβίνης, χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT), και διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκιο (INR),
- κρεατινίνη,
- πλήρη εξέταση αίματος (συμπεριλαμβανομένης αιμοσφαιρίνης και αριθμού αιμοπεταλίων), και
- τροπονίνη-I.

Η ανάγκη για στενή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά από τη χορήγηση και η ανάγκη για θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να μελετηθούν όταν καθορίζεται ο χρόνος χορήγησης της θεραπείας με onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου για σοβαρή συστηματική ανοσοαπόκριση, συνιστάται οι ασθενείς να είναι κλινικά σταθεροί στη γενική κατάσταση της υγείας τους (π.χ. ενυδάτωση και κατάσταση διατροφής, απουσία λοίμωξης) πριν από την έγχυση του onasemnogene aberavonoc. Σε περίπτωση οξείων ή χρόνιων μη ελεγχόμενων ενεργών λοιμώξεων, η θεραπεία θα πρέπει να αναβληθεί μέχρι η λοίμωξη να επιλυθεί και ο ασθενής να είναι κλινικά σταθερός (βλ. υποπαραγράφους 4.2 «Ανοσορρυθμιστικό σχήμα» και 4.4 «Συστηματική ανοσοαπόκριση»).

Δοσολογία

Για εφάπαξ δόση ενδοφλέβιας έγχυσης μόνο.

Οι ασθενείς θα λάβουν μία ονομαστική δόση $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogene aberavonoc. Ο συνολικός όγκος καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Ο Πίνακας 1 δείχνει τη συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με σωματικό βάρος 2,6 kg έως 21,0 kg.

Πίνακας 1 Συνιστώμενη δοσολογία με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς

Εύρος βάρους ασθενούς (kg)	Δόση (vg)	Συνολικός όγκος δόσης ^α (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

^α ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ο αριθμός των φιαλιδίων ανά κιτ και ο απαιτούμενος αριθμός κιτ είναι εξαρτώμενα από το βάρος. Ο όγκος δόσης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το ανώτατο όριο του εύρους βάρους του ασθενούς.

Ανοσορρυθμιστικό σχήμα

Μία ανοσοαπόκριση στο καψίδιο του AAV9 θα συμβεί μετά από τη χορήγηση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις στις ηπατικές αμινοτρανσφεράσες, αυξήσεις στην τροπονίνη I, ή σε μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.8). Προκειμένου να μετριάσει η ανοσοαπόκριση συνιστάται ανοσορρύθμιση με κορτικοστεροειδή. Όταν είναι εφικτό, το πρόγραμμα εμβολιασμών του ασθενούς θα πρέπει να ρυθμίζεται προκειμένου να πραγματοποιείται ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν και μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.5).

Πριν από την έναρξη του ανοσορρυθμιστικού σχήματος και πριν από τη χορήγηση του onasemnogene aberavonoc, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται για σημεία και συμπτώματα ενεργών λοιμωδών νόσων οποιασδήποτε φύσης.

Ξεκινώντας 24 ώρες πριν από την έγχυση του onasemnogene aberparvonec συνιστάται να ξεκινά το ανοσορρυθμιστικό σχήμα ακολουθώντας το χρονοδιάγραμμα παρακάτω (Πίνακας 2). Εάν σε οποιοδήποτε χρόνο οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στο ισοδύναμο του 1 mg/kg/ημέρα από στόματος πρεδνιζολόνης, με βάση την κλινική πορεία του ασθενούς, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έγκαιρης γνωμοδότησης ενός παιδο-γαστρεντερολόγου ή παιδο-ηπατολόγου και προσαρμογής στο συνιστώμενο ανοσορρυθμιστικό σχήμα, η οποία περιλαμβάνει αυξημένη δόση, μεγαλύτερη διάρκεια ή παράταση της σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η θεραπεία με από στόματος κορτικοστεροειδές δεν είναι ανεκτή, η ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδούς μπορεί να θεωρηθεί κλινικά ενδεδειγμένη.

Πίνακας 2 **Ανοσορρυθμιστικό σχήμα πριν και μετά την έγχυση**

Πριν την έγχυση	24 ώρες πριν το onasemnogene aberparvonec	Πρεδνιζολόνη από στόματος 1 mg/kg/ημέρα (ή ισοδύναμο εάν χρησιμοποιείται κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές)
Μετά την έγχυση	30 ημέρες (συμπεριλαμβάνοντας την ημέρα χορήγησης του onasemnogene aberparvonec)	Πρεδνιζολόνη από στόματος 1 mg/kg/ημέρα (ή ισοδύναμο εάν χρησιμοποιείται κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές)
	Ακολουθούμενη από 28 ημέρες: <i>Για ασθενείς με ασήμαντα ευρήματα (φυσιολογική κλινική εξέταση, φυσιολογική ολική χολερυθρίνη, και των οποίων οι τιμές των ALT και AST είναι αμφότερες κάτω από $2 \times$ ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)) στο τέλος της περιόδου των 30 ημερών:</i> ή <i>Για ασθενείς με ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας στο τέλος της περιόδου των 30 ημερών: συνέχιση έως ότου οι τιμές των AST και ALT είναι κάτω από $2 \times$ ULN και όλες οι άλλες αξιολογήσεις (π.χ. ολική χολερυθρίνη) επιστρέψουν στο φυσιολογικό εύρος, ακολουθούμενη από σταδιακή μείωση επί 28 ημέρες ή περισσότερο εάν απαιτείται.</i>	Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά. Σταδιακή μείωση της πρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμου εάν χρησιμοποιείται κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές), π.χ. 2 εβδομάδες στα 0,5 mg/kg/ημέρα και κατόπιν 2 εβδομάδες στα 0,25 mg/kg/ημέρα από στόματος πρεδνιζολόνη Συστηματικά κορτικοστεροειδή (ισοδύναμα με από στόματος πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/ημέρα) Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά.

Η ηπατική λειτουργία (ALT, AST, ολική χολερυθρίνη) θα πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά διαστήματα για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την έγχυση του onasemnogene aberparvonec (εβδομαδιαία τον πρώτο μήνα και κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς, και ακολούθως κάθε δύο εβδομάδες για άλλον ένα μήνα), και στον υπόλοιπο χρόνο όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς με αποτελέσματα των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας τα οποία επιδεινώνονται ή/και με σημεία ή συμπτώματα οξείας ασθένειας θα πρέπει άμεσα να αξιολογούνται κλινικά και να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν χρησιμοποιείται κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές από τον γιατρό στη θέση της πρεδνιζολόνης, πρέπει να γίνουν παρόμοιες εκτιμήσεις και προσέγγιση για σταδιακή μείωση της δόσης μετά από 30 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του onasemnogene aberavonoc δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και το ενδεχόμενο θεραπείας με onasemnogene aberavonoc θα πρέπει να μελετάται προσεκτικά. Δεν θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Στις κλινικές μελέτες με το onasemnogene aberavonoc δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με επίπεδα ALT, AST, ολικής χολερυθρίνης (με εξαίρεση την αιτιολογία του νεογνικού ίκτερου) $>2 \times \text{ULN}$ ή με θετική ορολογική εξέταση για ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C. Η θεραπεία με το onasemnogene aberavonoc θα πρέπει να μελετάται προσεκτικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Δεν θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης.

Γονότυπος OSMN1/1SMN2

Δεν θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης σε ασθενείς με διαλληλική μετάλλαξη στο γονίδιο SMN1 και μόνο ένα αντίγραφο του SMN2 (βλ. παράγραφο 5.1).

Αντισώματα αντι-AAV9

Δεν θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης σε ασθενείς με τίτλους του αντισώματος AAV9 στη γραμμή βάσης πάνω από 1:50 (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του onasemnogene aberavonoc σε πρόωρα νεογνά προτού αποκτήσουν τελειόμηνη ηλικία κύησης δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η χορήγηση του onasemnogene aberavonoc θα πρέπει να μελετάται προσεκτικά επειδή η συγχωρηγούμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδέχεται να επηρεάσει δυσμενώς τη νευρολογική ανάπτυξη.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω ή με σωματικό βάρος άνω των 13,5 κιλών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του onasemnogene aberavonoc σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1. Δεν θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης (βλ. Πίνακα 1).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Το onasemnogene aberavonoc χορηγείται ως εφάπαξ δόση ενδοφλέβιας έγχυσης. Θα πρέπει να χορηγείται με την αντλία σύριγγας χορηγούμενο ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση με αργή έγχυση διάρκειας περίπου 60 λεπτών. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια δόση εφόδου ή ταχεία έγχυση (bolus).

Συνιστάται η εισαγωγή ενός δευτερεύοντος («εφεδρικού») καθετήρα σε περίπτωση απόφραξης στον κύριο καθετήρα. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, θα πρέπει να γίνεται έκπλυση της γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ένα γενετικά τροποποιημένο οργανισμό. Κατά συνέπεια, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να λάβουν κατάλληλες προφυλάξεις (χρήση γαντιών, γυαλιών ασφαλείας, εργαστηριακής ποδιάς και μανικιών) κατά το χειρισμό ή τη χορήγηση του προϊόντος (βλ. παράγραφο 6.6).

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, το χειρισμό, την τυχαία έκθεση και την απόρριψη (συμπεριλαμβανομένου του σωστού χειρισμού των σωματικών απεκκρίσεων) του onasemnogene aberavonoc, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Προϋπάρχουσα ανοσία έναντι του AAV9

Ο σχηματισμός αντισωμάτων αντι-AAV9 μπορεί να λάβει χώρα μετά από φυσική έκθεση. Έχουν γίνει αρκετές μελέτες όσον αφορά τον επιπολασμό των αντισωμάτων AAV9 στο γενικό πληθυσμό οι οποίες δείχνουν χαμηλά ποσοστά προηγούμενης έκθεσης στο AAV9 στον παιδιατρικό πληθυσμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για την παρουσία αντισωμάτων AAV9 πριν από την έγχυση του onasemnogene aberavonoc. Επανεξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί εάν οι τίτλοι του αντισώματος AAV9 αναφέρονται άνω του 1:50. Δεν είναι ακόμα γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες το onasemnogene aberavonoc μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα παρουσία αντισωμάτων αντι-AAV9 άνω του 1:50 (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Προχωρημένη SMA

Καθώς η SMA καταλήγει σε προϊούσα και μη αναστρέψιμη βλάβη των κινητικών νευρώνων, το όφελος του onasemnogene aberavonoc σε συμπτωματικούς ασθενείς εξαρτάται από το βαθμό του φορτίου της νόσου κατά το χρόνο της θεραπείας, και όσο συντομότερα ξεκινήσει η θεραπεία θα υπάρξει ενδεχομένως μεγαλύτερο όφελος. Ενώ συμπτωματικοί ασθενείς με προχωρημένη SMA δεν θα επιτύχουν την ίδια μακροσκοπική κινητική ανάπτυξη με εκείνη των μη προσβεβλημένων υγιών συνομηλίκων τους, ενδέχεται να ωφεληθούν κλινικά από γονιδιακή θεραπεία υποκατάστασης, γεγονός που θα εξαρτάται από την εξέλιξη της νόσου κατά το χρόνο της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να λάβει υπόψη ότι το όφελος μειώνεται σημαντικά σε ασθενείς με έντονη μυϊκή αδυναμία και αναπνευστική ανεπάρκεια, ασθενείς με μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής, και ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν.

Η σχέση οφέλους-κινδύνου του onasemnogene aberavonoc σε ασθενείς με προχωρημένη SMA, οι οποίοι διατηρούνται στη ζωή μέσω μόνιμης μηχανικής υποστήριξης και χωρίς την ικανότητα ανάπτυξης, δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και αναφυλακτικές αντιδράσεις

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, έχουν προκληθεί κατά την διάρκεια, ή/και λίγο μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κλινικά σημεία και συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Εάν προκληθεί μία αντίδραση, πρέπει να διακοπεί η έγχυση και να χορηγηθεί θεραπεία όπως απαιτείται. Με βάση την κλινική αξιολόγηση και τις συνήθεις πρακτικές, η χορήγηση μπορεί να συνεχιστεί προσεκτικά.

Ανοσογονικότητα

Μία ανοσοαπόκριση στο καψίδιο του AAV9 θα συμβεί μετά από την έγχυση του onasemnogene aberavonoc, συμπεριλαμβάνοντας το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι του καψιδίου AAV9 και ανοσοαπάντηση μεσολαβούμενη από T-κύτταρα, παρά το ανοσορρυθμιστικό σχήμα που συστήθηκε στην παράγραφο 4.2 (βλ. επίσης υπο-παράγραφο «Συστηματική ανοσοαπόκριση» παρακάτω).

Ηπατοτοξικότητα

Η ανοσομεσολαβούμενη ηπατοτοξικότητα εκδηλώνεται γενικά με αυξημένα επίπεδα ALT ή/και AST. Οξεία σοβαρή ηπατική βλάβη και οξεία ηπατική ανεπάρκεια, που περιλαμβάνουν θανατηφόρα περιστατικά, έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση του onasemnogene aberavonoc, τυπικά εντός 2 μηνών μετά την έγχυση και παρά τη λήψη κορτικοστεροειδών πριν και μετά την έγχυση. Η ανοσομεσολαβούμενη ηπατοτοξικότητα ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή του ανοσορρυθμιστικού σχήματος συμπεριλαμβάνοντας μεγαλύτερη διάρκεια, αυξημένη δόση, ή παράταση της σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς (βλ. παράγραφο 4.8).

- Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας με το onasemnogene aberavonoc θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία.
- Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή οξεία ηπατική ιογενή λοίμωξη ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο οξείας σοβαρής ηπατικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεδομένα από μία μικρή μελέτη σε παιδιά βάρους $\geq 8,5$ kg έως ≤ 21 kg (ηλικίας περίπου 1,5 έως 9 ετών), υποδεικνύουν υψηλότερη συχνότητα αυξήσεων της AST ή της ALT (σε 23 από τους 24 ασθενείς) συγκριτικά με τις συχνότητες των αυξήσεων AST/ALT που παρατηρήθηκαν με άλλες μελέτες σε ασθενείς βάρους $< 8,5$ kg (σε 31 από 99 ασθενείς) (βλ. παράγραφο 4.8).
- Η χορήγηση του φορέα AAV συχνά καταλήγει σε αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών.
- Έχουν παρουσιαστεί οξεία, βαριά ηπατική βλάβη και οξεία ηπατική ανεπάρκεια με το onasemnogene aberavonoc. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας με θανατηφόρο κατάληξη (βλ. παράγραφο 4.8).
- Πριν από την έγχυση, η ηπατική λειτουργία όλων των ασθενών θα πρέπει να αξιολογείται μέσω κλινικής εξέτασης και εργαστηριακών εξετάσεων (βλ. παράγραφο 4.2).
- Προκειμένου να μετριάσουν οι πιθανές αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών, θα πρέπει να χορηγηθεί ένα συστηματικό κορτικοστεροειδές σε όλους τους ασθενείς πριν και μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.2).
- Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά διαστήματα για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την έγχυση, και τον υπόλοιπο χρόνο όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).
- Οι ασθενείς με αποτελέσματα των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας τα οποία επιδεινώνονται ή/και με σημεία ή συμπτώματα οξείας ασθένειας θα πρέπει άμεσα να αξιολογούνται κλινικά και να παρακολουθούνται στενά.
- Σε περίπτωση υποψίας ηπατικής βλάβης, συνιστάται έγκαιρη γνωμοδότηση ενός παιδο-γαστρεντερολόγου ή παιδο-ηπατολόγου, προσαρμογή του συνιστώμενου ανοσορρυθμιστικού σχήματος και περαιτέρω έλεγχος (π.χ. αλβουμίνη, χρόνος προθρομβίνης, PTT και INR).

Οι AST/ALT/ολική χολερυθρίνη θα πρέπει να αξιολογούνται εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc και κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς. Η σταδιακή μείωση της prednizolones δεν θα πρέπει να εξετάζεται μέχρι τα επίπεδα AST/ALT να είναι μικρότερα από $2 \times \text{ULN}$ και όλες οι υπόλοιπες αξιολογήσεις (π.χ. ολική χολερυθρίνη) να επιστρέψουν στο φυσιολογικό εύρος (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός, με μη αξιοσημείωτα ευρήματα στο τέλος της περιόδου σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες για έναν ακόμη μήνα.

Θρομβοκυτοπενία

Παροδικές μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων, ορισμένες από τις οποίες πληρούσαν τα κριτήρια για θρομβοκυτοπενία, παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με το onasemnogene aberavonoc. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η χαμηλότερη τιμή αιμοπεταλίων εμφανίστηκε την πρώτη εβδομάδα μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία με αριθμό αιμοπεταλίων $< 25 \times 10^9/\text{L}$ εντός τριών εβδομάδων από τη χορήγηση.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να μετράται πριν την έγχυση του onasemnogene aberavonoc και θα πρέπει να παρακολουθείται στενά εντός των τριών πρώτων εβδομάδων που ακολουθούν την έγχυση και σε τακτική βάση μετέπειτα, τουλάχιστον εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα και κάθε δεύτερη εβδομάδα για τον δεύτερο και τον τρίτο μήνα έως ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων επιστρέψει στη γραμμή βάσης.

Δεδομένα από μία μικρή μελέτη σε παιδιά βάρους $\geq 8,5$ kg έως ≤ 21 kg (ηλικίας περίπου 1,5 έως 9 ετών), υποδεικνύουν υψηλότερη συχνότητα θρομβοκυτοπενίας (σε 20 από τους 24 ασθενείς) συγκριτικά με τις συχνότητες της θρομβοκυτοπενίας που παρατηρήθηκαν με άλλες μελέτες σε ασθενείς βάρους $< 8,5$ kg (σε 22 από 99 ασθενείς) (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυξημένη τροπονίνη-I

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης-I μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.8). Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης-I που βρέθηκαν σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να υποδεικνύουν πιθανή βλάβη στον ιστό του μυοκαρδίου. Βάσει αυτών των ευρημάτων και της παρατηρούμενης καρδιακής τοξικότητας σε ποντικούς, τα επίπεδα της τροπονίνης-I θα πρέπει να μετρώνται πριν την έγχυση του onasemnogene aberavonoc και να παρακολουθούνται όπως ενδείκνυται κλινικά. Μελετήστε το ενδεχόμενο διαβούλευσης με ειδικό καρδιολόγο όπως απαιτείται.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) με το onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.8). Τα περιστατικά γενικά εμφανίστηκαν εντός των δύο πρώτων εβδομάδων από την έγχυση του onasemnogene aberavonoc. Η TMA είναι μία οξεία και απειλητική για την ζωή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από θρομβοκυτοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά. Έχει παρατηρηθεί επίσης οξεία νεφρική βλάβη. Σε μερικές περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ταυτόχρονη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. λοιμώξεις, εμβολιασμοί) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5 για πληροφορίες στη χορήγηση των εμβολιασμών).

Η θρομβοκυτοπενία είναι ένα κύριο χαρακτηριστικό της TMA, κατά συνέπεια ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά εντός των τριών πρώτων εβδομάδων μετά την έγχυση και σε τακτική βάση στη συνέχεια (βλ. υποπαράγραφο «Θρομβοκυτοπενία»). Σε περίπτωση θρομβοκυτοπενίας, πρέπει να πραγματοποιείται άμεσα περαιτέρω αξιολόγηση συμπεριλαμβανομένου διαγνωστικού ελέγχου για αιμολυτική αναιμία και νεφρική δυσλειτουργία. Εάν οι ασθενείς παρουσιάζουν κλινικά σημεία, συμπτώματα ή εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με TMA, θα πρέπει ένας ειδικός να κληθεί άμεσα ώστε να διαχειριστεί την TMA όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι φροντιστές θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τα σημεία και συμπτώματα της TMA και θα πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναζητήσουν επείγουσα ιατρική φροντίδα εάν προκληθούν τέτοια συμπτώματα.

Συστηματική ανοσοαπόκριση

Εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου για σοβαρή συστηματική ανοσοαπόκριση, συνιστάται οι ασθενείς να είναι κλινικά σταθεροί στη γενική κατάσταση της υγείας τους (π.χ. ενυδάτωση και κατάσταση διατροφής, απουσία λοίμωξης) πριν από την έγχυση του onasemnogene aberavonoc.

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά ταυτόχρονα με ενεργές λοιμώξεις, είτε οξείες (όπως οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις ή οξεία ηπατίτιδα) ή μη ελεγχόμενες χρόνιες (όπως χρόνια ενεργός ηπατίτιδα B), έως ότου η λοίμωξη να έχει επιλυθεί και ο ασθενής να είναι κλινικά σταθερός (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το ανοσορρυθμιστικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2) ενδέχεται επίσης να έχει επίδραση στην ανοσοαπόκριση σε λοιμώξεις (π.χ. αναπνευστικές), καταλήγοντας ενδεχομένως σε πιο βαριάς μορφής κλινική πορεία της λοίμωξης. Οι ασθενείς με λοίμωξη αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στις κλινικές μελέτες με το onasemnogene abernarvon. Συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση στην πρόληψη, την παρακολούθηση, και τη διαχείριση της λοίμωξης πριν και μετά την έγχυση του onasemnogene abernarvon. Εποχικές προφυλακτικές θεραπείες οι οποίες αποτρέπουν λοιμώξεις από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) συνιστώνται και θα πρέπει να είναι επικαιροποιημένες. Όταν είναι εφικτό, το πρόγραμμα εμβολιασμών του ασθενούς θα πρέπει να ρυθμίζεται προκειμένου να πραγματοποιείται ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν και μετά την έγχυση του onasemnogene abernarvon (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν η διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή παρατείνεται ή η δόση αυξάνεται, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει την πιθανότητα επινεφριδιακής ανεπάρκειας.

Κίνδυνος ογκογένεσης ως αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης του φορέα

Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ογκογένεσης λόγω της ενσωμάτωσης του DNA του φορέα AAV στο γονιδίωμα.

Το onasemnogene abernarvon αποτελείται από ένα μη-αντιγραφόμενο φορέα AAV9 του οποίου το DNA παραμένει σε μεγάλο βαθμό σε επισωματική μορφή. Σπάνιες περιπτώσεις τυχαίας ενσωμάτωσης του φορέα στο ανθρώπινο DNA είναι πιθανές με τον ανασυνδυασμένο AAV. Η κλινική συνάφεια των μεμονωμένων συμβάντων ενσωμάτωσης είναι άγνωστη, αλλά αναγνωρίζεται ότι μεμονωμένα περιστατικά ενσωμάτωσης, θα μπορούσαν δυνητικά να συμβάλλουν σε κίνδυνο ογκογένεσης.

Μέχρι στιγμής, δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά κακοηθειών οι οποίες να σχετίζονται με τη θεραπεία με το onasemnogene abernarvon. Σε περίπτωση εμφάνισης όγκου, θα πρέπει να γίνει επικοινωνία με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ώστε να δοθούν οδηγίες για τη συλλογή δειγμάτων από τον ασθενή προς έλεγχο.

Αποβολή

Παρουσιάζεται προσωρινή αποβολή του onasemnogene abernarvon, κυρίως μέσω των σωματικών απεκκρίσεων. Οι φροντιστές και οι οικογένειες των ασθενών θα πρέπει να συμβουλευούνται τις ακόλουθες οδηγίες σχετικά με τον σωστό χειρισμό των κοπράνων του ασθενούς:

- απαιτείται καλή υγιεινή των χεριών όταν έρχονται σε άμεση επαφή με σωματικές απεκκρίσεις του ασθενούς για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη θεραπεία με το onasemnogene abernarvon.
- οι πάνες μίας χρήσης μπορούν να σφραγίζονται σε διπλές πλαστικές σακούλες και να απορρίπτονται στα οικιακά απορρίμματα (βλ. παράγραφο 5.2).

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Zolgensma δεν πρέπει να δίνουν αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμόσχευση.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 4,6 mg νατρίου ανά mL, που ισοδυναμεί με 0,23% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα. Κάθε φιαλίδιο των 5,5 mL περιέχει 25,3 mg νατρίου, και κάθε φιαλίδιο των 8,3 mL περιέχει 38,2 mg νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η εμπειρία με τη χρήση του onasemnogene abernarvon σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή χρησιμοποιούν ηπατοτοξικές ουσίες είναι περιορισμένη. Η ασφάλεια του onasemnogene abernarvon σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η εμπειρία με τη χρήση ταυτόχρονων παραγόντων που στοχεύουν στην 5q SMA είναι περιορισμένη.

Εμβολιασμοί

Όπου είναι εφικτό, το πρόγραμμα εμβολιασμών του ασθενούς θα πρέπει να ρυθμίζεται προκειμένου να πραγματοποιείται ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν και μετά την έγχυση του onasemnogene abernarvones (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Συνιστάται εποχική προφύλαξη από τον RSV (βλ. παράγραφο 4.4). Ζώντα εμβόλια, όπως το MMR (ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς) και της ανεμοβλογιάς, δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική δόση στεροειδών (δηλ. ≥ 2 εβδομάδες ημερήσιας λήψης 20 mg ή 2 mg/kg σωματικού βάρους πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Ανθρώπινα δεδομένα σχετικά με τη χρήση κατά την κύηση ή το θηλασμό δεν είναι διαθέσιμα και δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας ή αναπαραγωγής σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το onasemnogene abernarvones δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του onasemnogene abernarvones αξιολογήθηκε σε 99 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν onasemnogene abernarvones στη συνιστώμενη δόση ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) σε 5 κλινικές μελέτες ανοιχτής επισημάνσης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έπαιτα από τη χορήγηση ήταν αύξηση των ηπατικών ενζύμων (24,2%), ηπατοτοξικότητα (9,1%), έμετος (8,1%), θρομβοκυτοπενία (6,1%), αυξημένη τροπονίνη (5,1%) και πυρεξία (5,1%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν με το onasemnogene abernarvones σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια έγχυση στη συνιστώμενη δόση με αιτιώδη συνάφεια στη θεραπεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται σύμφωνα με τις ακόλουθες συμβάσεις: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$); μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του onasemnogene aberavonoc σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά MedDRA SOC/PT και συχνότητα	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	Θρομβοκυτοπενία ¹⁾
Όχι συχνές	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ²⁾³⁾
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Συχνές	Έμετος
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Συχνές	Ηπατοτοξικότητα ⁴⁾
Όχι συχνές	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια ²⁾³⁾
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Συχνές	Πυρεξία
Όχι συχνές	Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Αυξημένο ηπατικό ένζυμο ⁵⁾
Συχνές	Αυξημένη τροπονίνη ⁶⁾
¹⁾ Η θρομβοκυτοπενία περιλαμβάνει θρομβοκυτοπενία και μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων. ²⁾ Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία οι οποίες αναφέρθηκαν εκτός των κλινικών μελετών πριν την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων των αναφορών μετά την κυκλοφορία. ³⁾ Περιλαμβάνει θανατηφόρα περιστατικά. ⁴⁾ Η ηπατοτοξικότητα περιλαμβάνει ηπατική στεάτωση και υπερτρανσαμιναιμία. ⁵⁾ Το αυξημένο ηπατικό ένζυμο περιλαμβάνει: αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αμμιωνία, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γαμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένο ηπατικό ένζυμο, αυξημένη δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας και αυξημένες τρανσαμινάσες. ⁶⁾ Η αυξημένη τροπονίνη περιλαμβάνει αυξημένη τροπονίνη, αυξημένη τροπονίνη-T και αυξημένη τροπονίνη-I (αναφέρθηκαν εκτός των κλινικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων των αναφορών μετά την κυκλοφορία).	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 5.1), αυξημένες τρανσαμινάσες $> 2 \times \text{ULN}$ (και σε ορισμένες περιπτώσεις $> 20 \times \text{ULN}$) παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στη συνιστώμενη δόση. Αυτοί οι ασθενείς ήταν κλινικά ασυμπτωματικοί και κανένας από αυτούς δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές αυξήσεις της χολερυθρίνης. Οι αυξήσεις της τρανσαμινάσης ορού συνήθως αντιμετωπίστηκαν με θεραπεία πρεδνιζολόνης και οι ασθενείς ανέκαμψαν χωρίς κλινικά επακόλουθα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μετά την κυκλοφορία, έχουν υπάρξει αναφορές για παιδιά που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (π.χ. ίκτερο, διαταραχές πήξης, εγκεφαλοπάθεια) τυπικά εντός 2 μηνών από τη θεραπεία με το onasemnogene aberavonoc, παρά τη λήψη κορτικοστεροειδών πριν και μετά την έγχυση. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας με θανατηφόρο κατάληξη.

Σε μία μελέτη (COAV101A12306) που περιλαμβάνει 24 παιδιά βάρους $\geq 8,5 \text{ kg}$ έως $\leq 21 \text{ kg}$ (ηλικίας περίπου 1,5 έως 9 ετών, τα 21 διέκοψαν προηγούμενη θεραπεία για την SMA) παρατηρήθηκαν αυξημένες τρανσαμινάσες σε 23 από τους 24 ασθενείς. Οι ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί και δεν υπήρχαν αυξήσεις της χολερυθρίνης. Οι αυξήσεις των AST και ALT αντιμετωπίστηκαν με τη χρήση κορτικοστεροειδών, τυπικά με παρατεταμένη διάρκεια (την Εβδομάδα 26, 17 ασθενείς συνέχιζαν την πρεδνιζολόνη, την Εβδομάδα 52, 6 ασθενείς συνέχιζαν ακόμη τη λήψη πρεδνιζολόνης) ή/και με αυξημένη δόση.

Παροδική θρομβοκυτοπενία

Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 5.1), παροδική θρομβοκυτοπενία παρατηρήθηκε σε πολλαπλά χρονικά σημεία μετά τη δόση και συνήθως επιλύθηκε εντός δύο εβδομάδων. Οι μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων ήταν πιο έντονες κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία με παροδική μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων σε επίπεδα $<25 \times 10^9/L$ εντός τριών εβδομάδων από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία μελέτη (COAV101A12306) που περιλαμβάνει 24 παιδιά βάρους $\geq 8,5$ kg έως ≤ 21 kg (ηλικίας περίπου 1,5 έως 9 ετών), παρατηρήθηκε θρομβοκυτοπενία σε 20 από τους 24 ασθενείς.

Αυξήσεις στα επίπεδα της τροπονίνης-I

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης-I έως και 0,2 mcg/L έπειτα από έγχυση του onasemnogene aberavonoc. Στο πρόγραμμα κλινικής μελέτης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς εμφανή καρδιακά ευρήματα έπειτα από χορήγηση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Οι τίτλοι των αντισωμάτων αντι-AAV9 πριν και μετά τη γονιδιακή θεραπεία μετρώνται στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4). Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν το onasemnogene aberavonoc είχαν τίτλους αντι-AAV9 ίσο ή λιγότερο από 1:50 πριν τη θεραπεία. Μέσες αυξήσεις από τη γραμμή βάσης στους τίτλους AAV9 παρατηρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς σε όλα εκτός από 1 χρονικό σημείο για επίπεδα τίτλων αντισωμάτων στο πεπτιδίο AAV9, αντικατοπτρίζοντας φυσιολογική απόκριση σε ξένα ιογενή αντιγόνα. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν τίτλους AAV9 που υπερβαίνουν το επίπεδο της ποσοτικοποίησης, ωστόσο οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς δεν είχαν δυνητικά κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Επομένως, δεν έχει τεκμηριωθεί σχέση μεταξύ των υψηλών τίτλων αντισωμάτων αντι-AAV9 και της δυνατότητας για ανεπιθύμητες ενέργειες ή παραμέτρους αποτελεσματικότητας.

Στην κλινική μελέτη AVXS-101-CL-101, έγινε εξέταση διαλογής σε 16 ασθενείς για τίτλους αντισωμάτων αντι-AAV9: οι 13 είχαν τίτλους λιγότερο από 1:50 και εγγράφηκαν στη μελέτη, τρεις ασθενείς είχαν τίτλους περισσότερο από 1:50, δύο εκ των οποίων επανεξετάστηκαν μετά από διακοπή του θηλασμού και οι τίτλοι τους μετρήθηκαν σε λιγότερο από 1:50 και αμφότεροι εγγράφηκαν στη μελέτη. Δεν υπάρχουν πληροφορίες εάν θα πρέπει να περιοριστεί ο θηλασμός σε μητέρες οι οποίες ενδέχεται να είναι οροθετικές για αντισώματα αντι-AAV9. Όλοι οι ασθενείς είχαν λιγότερο ή ίσο με 1:50 τίτλους αντισωμάτων αντι-AAV9 πριν από τη θεραπεία με onasemnogene aberavonoc και ακολούθως κατέδειξαν μία αύξηση στους τίτλους αντισωμάτων AAV9 σε τουλάχιστον 1:102.400 και έως σε μεγαλύτερη από 1:819.200.

Η ανίχνευση του σχηματισμού αντισωμάτων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία και την ειδικότητα του προσδιορισμού. Επιπλέον, η παρατηρούμενη επίπτωση θετικότητας στο αντίσωμα (συμπεριλαμβανομένου του εξουδετερωτικού αντισώματος) σε έναν προσδιορισμό μπορεί να επηρεαστεί από αρκετούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της μεθοδολογίας του προσδιορισμού, του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συλλογής του δείγματος, των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών και της υποκείμενης νόσου.

Κανένας ασθενής που έλαβε θεραπεία με onasemnogene aberavonoc δεν κατέδειξε ανοσοαπόκριση στο διαγονίδιο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με υπερδοσολογία από το onasemnogene aberavonoc. Συνιστάται ρύθμιση της δόσης της πρεδνιζολόνης, στενή κλινική παρατήρηση και παρακολούθηση των εργαστηριακών παραμέτρων (συμπεριλαμβανομένων των κλινικών βιοχημικών και αιματολογικών εξετάσεων) για συστηματική ανοσοαπόκριση (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά φάρμακα για τη θεραπεία των μυοσκελετικών παθήσεων, κωδικός ATC: M09AX09

Μηχανισμός δράσης

Το onasemnogene aberavonoc είναι μία γονιδιακή θεραπεία σχεδιασμένη να εισαγάγει ένα λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου επιβίωσης του κινητικού νευρώνα (SMN1) στα διαμολυσμένα κύτταρα προκειμένου να αντιμετωπίσει τη μονογονιδιακή αιτία της νόσου. Παρέχοντας μία εναλλακτική πηγή έκφρασης της πρωτεΐνης SMN στους κινητικούς νευρώνες, αναμένεται να προωθηθεί η επιβίωση και η λειτουργία των κινητικών νευρώνων που έχουν υποστεί μεταγωγή.

Το onasemnogene aberavonoc είναι ένας μη αντιγραφόμενος, ανασυνδυασμένος φορέας AAV που χρησιμοποιεί το καψίδιο AAV9 για να διανείμει ένα σταθερό, πλήρως λειτουργικό ανθρώπινο διαγονίδιο SMN. Η ικανότητα του καψιδίου AAV9 να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να προκαλεί μεταγωγή σε κινητικούς νευρώνες έχει καταδειχτεί. Το γονίδιο SMN1 που υπάρχει στο onasemnogene aberavonoc είναι σχεδιασμένο να παραμένει ως επισωματικό DNA στον πυρήνα των κυττάρων που έχουν υποστεί μεταγωγή και αναμένεται να εκφράζεται σταθερά για παρατεταμένο χρονικό διάστημα σε μεταμιτωτικά κύτταρα. Ο ιός AAV9 δεν είναι γνωστό ότι προκαλεί ασθένεια στον άνθρωπο. Το διαγονίδιο εισάγεται στα κύτταρα-στόχους ως αυτοσυμπληρωματικό μόριο διπλής έλικας. Η έκφραση του διαγονιδίου καθοδηγείται από ένα συνεχή υποκινητή (υβρίδιο β-ακτίνης όρνιθας, όπου η β-ακτίνη όρνιθας έχει ενισχυθεί από κυτταρομεγαλοϊό), που καταλήγει σε συνεχή και διατηρούμενη έκφραση της πρωτεΐνης SMN. Η απόδειξη για το μηχανισμό δράσης υποστηρίζεται από μη κλινικές μελέτες και από ανθρώπινα δεδομένα βιοκατανομής.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

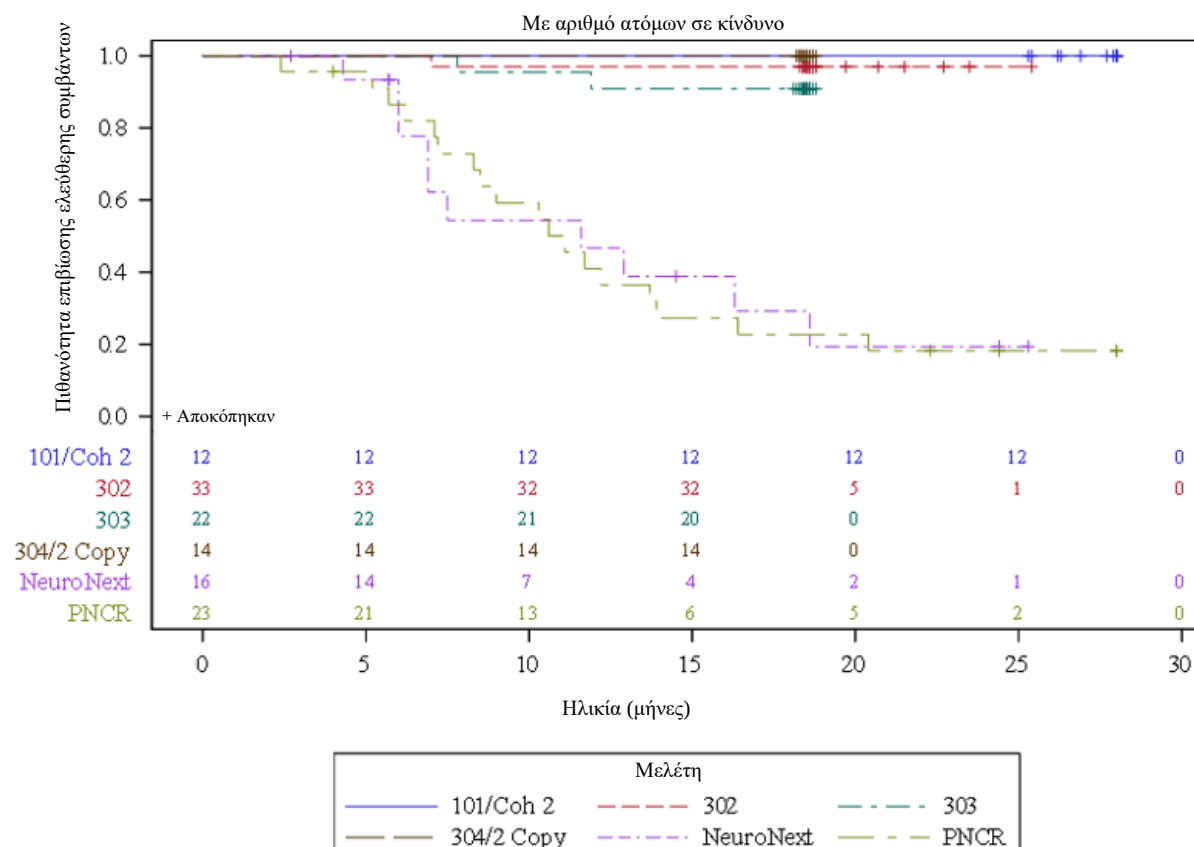
Μελέτη AVXS-101-CL-303, φάσης 3, σε ασθενείς με SMA Τύπου 1

Η AVXS-101-CL-303 (Μελέτη CL-303) είναι μία φάσης 3, ανοικτή, μονού σκέλους, μίας δόσης μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης onasemnogene aberavonoc στη θεραπευτική δόση ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Είκοσι δύο ασθενείς εγγράφηκαν με SMA Τύπου 1 και 2 αντίγραφα SMN2. Πριν τη θεραπεία με onasemnogene aberavonoc, κανένας από τους 22 ασθενείς δεν χρειαζόταν μη επεμβατική υποστήριξη αναπνευστήρα (NIV) και όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να τρέφονται αποκλειστικά από στόματος (δηλαδή, δεν είχαν ανάγκη μη από στόματος διατροφής). Η μέση βαθμολογία στην κλίμακα της Αξιολόγησης των Βρεφών με Νευρομυϊκή Νόσο του Παιδιατρικού Νοσοκομείου της Φιλαδέλφειας (CHOP-INTEND) ήταν 32,0 (εύρος 18 έως 52) κατά την έναρξη. Η μέση ηλικία των 22 ασθενών κατά τη λήψη της θεραπείας ήταν 3,7 μήνες (0,5 έως 5,9 μήνες).

Από τους 22 εγγεγραμμένους ασθενείς, 21 ασθενείς επέζησαν χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής (δηλαδή, επιβίωση ελεύθερη συμβάντων) έως ηλικία $\geq 10,5$ μηνών, 20 ασθενείς επέζησαν έως ηλικία ≥ 14 μηνών (συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας) και 20 ασθενείς επέζησαν ελεύθεροι συμβάντων έως την ηλικία των 18 μηνών.

Τρεις ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη, εκ των οποίων 2 ασθενείς παρουσίασαν ένα συμβάν (θάνατο ή μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής) οδηγώντας σε 90,9% (95% Δ.Ε.: 79,7%, 100,0%) επιβίωση ελεύθερη συμβάντων (ζωντανοί χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής) σε ηλικία 14 μηνών, βλ. Εικόνα 1.

Εικόνα 1 Χρόνος (μήνες) έως το θάνατο ή τη μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής που συγκεντρώθηκαν από μελέτες με IV onasemnogene aberavonvec (CL-101, CL-302, CL-303, κοόρτη CL-304-2 αντιγράφων)



PNCR = Δίκτυο Παιδιατρικής Νευρομυϊκής Κλινικής Έρευνας - κοόρτη φυσική ιστορίας

NeuroNext = Δίκτυο αριστείας σε κλινικές δοκιμές νευροεπιστημών - κοόρτη φυσική ιστορίας

101/Coh 2	101/Κοόρτη 2
304/2 Copy	304/2 Αντιγράφων

Για τους 14 ασθενείς στη μελέτη CL-303 οι οποίοι πέτυχαν το ορόσημο του ανεξάρτητου καθίσματος για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα σε οποιαδήποτε επίσκεψη κατά τη διάρκεια της μελέτης, η διάμεση ηλικία όταν επιτεύχθηκε για πρώτη φορά αυτό το ορόσημο ήταν 12,6 μηνών (εύρος 9,2 έως 18,6 μήνες). Δεκατρείς ασθενείς (59,1%) επιβεβαίωσαν το ορόσημο του ανεξάρτητου καθίσματος για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα κατά την επίσκεψη τον μήνα 18 (συν-πρωτεύον τελικό σημείο, $p < 0,0001$). Ένας ασθενής πέτυχε το ορόσημο του ανεξάρτητου καθίσματος για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα σε ηλικία 16 μηνών, αλλά αυτό το ορόσημο δεν επιβεβαιώθηκε στην επίσκεψη του Μηνός 18. Τα επιβεβαιωμένα μέσω βίντεο αναπτυξιακά ορόσημα για τους ασθενείς στη Μελέτη CL-303 συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Τρεις ασθενείς δεν πέτυχαν κανένα κινητικό ορόσημο (13,6%) και άλλοι 3 ασθενείς (13,6%) πέτυχαν έλεγχο της κεφαλής ως το μέγιστο κινητικό ορόσημο πριν την τελική επίσκεψη μελέτης σε ηλικία 18 μηνών.

Πίνακας 4 Διάμεσος χρόνος για την τεκμηριωμένη μέσω βίντεο επίτευξη κινητικών οροσίων Μελέτης CL-303

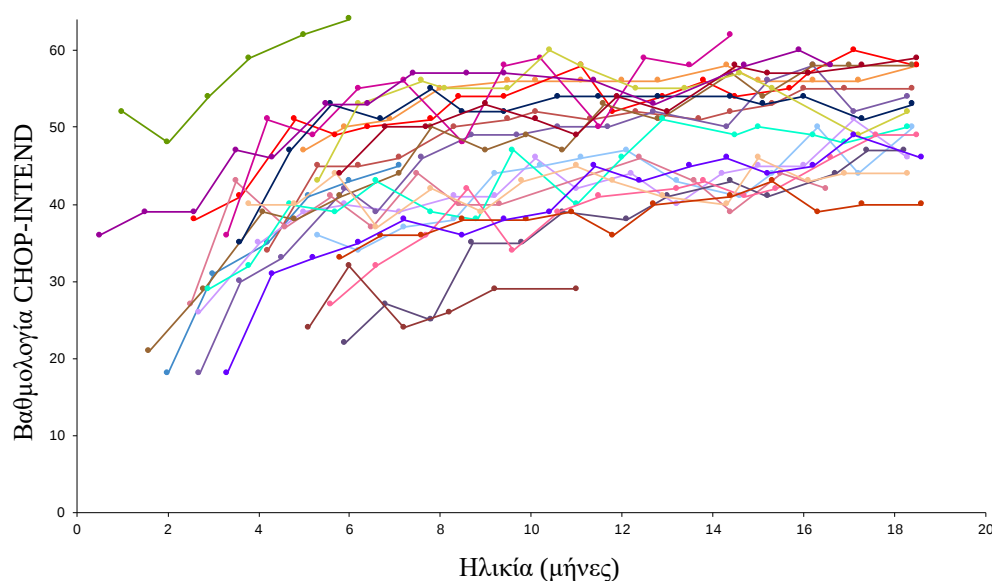
Ορόσημο τεκμηριωμένο μέσω βίντεο	Αριθμός ασθενών που πέτυχαν το ορόσημο n/N (%)	Διάμεση ηλικία έως την επίτευξη του οροσίου (μήνες)	95% Διάστημα εμπιστοσύνης
Έλεγχος κεφαλής	17/20* (85,0)	6,8	(4,77, 7,57)
Κύλιση από τη ράχη προς το πλάι	13/22 (59,1)	11,5	(7,77, 14,53)
Κάθισμα χωρίς υποστήριξη για 30 δευτερόλεπτα (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17, 15,20)
Κάθισμα χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα (ΠΟΥ)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00, 16,17)

* 2 ασθενείς αναφέρθηκε ότι είχαν έλεγχο της κεφαλής μέσω κλινικής αξιολόγησης στη γραμμή βάσης.

Ένας ασθενής (4,5%) μπορούσε επίσης να βαδίζει με βοήθεια στους 12,9 μήνες. Βάσει της φυσικής ιστορίας της νόσου, οι ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη δεν θα αναμένεται να αποκτήσουν την ικανότητα να κάθονται χωρίς υποστήριξη. Επιπρόσθετα, 18 από τους 22 ασθενείς ήταν ανεξάρτητοι από μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στην ηλικία των 18 μηνών.

Βελτιώσεις στην κινητική λειτουργία παρατηρήθηκαν επίσης σύμφωνα με την κλίμακα CHOP-INTEND, βλ. Εικόνα 2. Εικοσιένα ασθενείς (95,5%) πέτυχαν βαθμολογία CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 ασθενείς (63,6%) είχαν πετύχει βαθμολογία CHOP-INTEND ≥ 50 , και 9 ασθενείς (40,9%) είχαν πετύχει βαθμολογία CHOP-INTEND ≥ 58 . Οι ασθενείς με SMA Τύπου 1 που δεν είχαν λάβει θεραπεία, δεν πετυχαίνουν σχεδόν ποτέ βαθμολογία CHOP-INTEND ≥ 40 . Επίτευξη του κινητικού ορόσιου παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς παρά την οριζόντιωση της CHOP-INTEND. Δεν παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών CHOP-INTEND και της επίτευξης του κινητικού ορόσιμου.

Εικόνα 2 Βαθμολογίες CHOP-INTEND κινητικής λειτουργίας - Μελέτη CL-303 (N=22)



Η AVXS-101-CL-302 (Μελέτη CL-302) είναι μία μελέτη Φάσης 3, ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους, εφάπαξ δόσης ενδοφλέβιας χορήγησης του onasemnogene aberavonoc στη θεραπευτική δόση ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Στη μελέτη εισήχθησαν τριάντα τρεις ασθενείς με SMA Τύπου 1 και 2 αντίγραφα του SMN2. Πριν τη θεραπεία με το onasemnogene aberavonoc, 9 ασθενείς (27,3%) ανέφεραν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και 9 ασθενείς (27,3%) ανέφεραν υποστήριξη της σίτισης. Η μέση βαθμολογία CHOP-INTEND των 33 ασθενών κατά την έναρξη ήταν 27,9 (εύρος, 14 έως 55). Η μέση ηλικία των 33 ασθενών κατά τη λήψη της θεραπείας ήταν 4,1 μήνες (εύρος, 1,8 έως 6,0 μήνες).

Από τους 33 ασθενείς που εισήχθησαν (πληθυσμός στον οποίο ολοκληρώθηκε η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας), ένας ασθενής (3%) έλαβε τη δόση σε ηλικία εκτός του εύρους του πρωτοκόλλου και κατά συνέπεια δεν συμπεριλήφθηκε στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (intent-to-treat, ITT). Από τους 32 ασθενείς στον πληθυσμό ITT, ένας ασθενής (3%) πέθανε στη διάρκεια της μελέτης, λόγω της προόδου της νόσου.

Από τους 32 ασθενείς στον πληθυσμό ITT, οι 14 ασθενείς (43,8%) πέτυχαν το ορόσημο του καθίσματος χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα σε οποιαδήποτε επίσκεψη συμπεριλαμβανομένης και της επίσκεψης κατά τον μήνα 18 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας). Η διάμεση ηλικία επίτευξης αυτού του οροσήμου για πρώτη φορά ήταν οι 15,9 μήνες (εύρος, 7,7 έως 18,6 μήνες). Τριάντα ένας ασθενείς (96,9%) στον πληθυσμό ITT επιβίωσαν χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής (δηλαδή, επιβίωση ελεύθερη συμβάντος), έως ηλικία ≥ 14 μηνών (δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας).

Τα επιπρόσθετα επιβεβαιωμένα μέσω βίντεο αναπτυξιακά ορόσημα για ασθενείς του πληθυσμού στον οποίο ολοκληρώθηκε η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της Μελέτης CL-302 σε οποιαδήποτε επίσκεψη έως και την επίσκεψη κατά μήνα 18 συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Διάμεσος χρόνος για την τεκμηριωμένη μέσω βίντεο επίτευξη κινητικών οροσίων Μελέτης CL-302 (πληθυσμός στον οποίο ολοκληρώθηκε η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας)

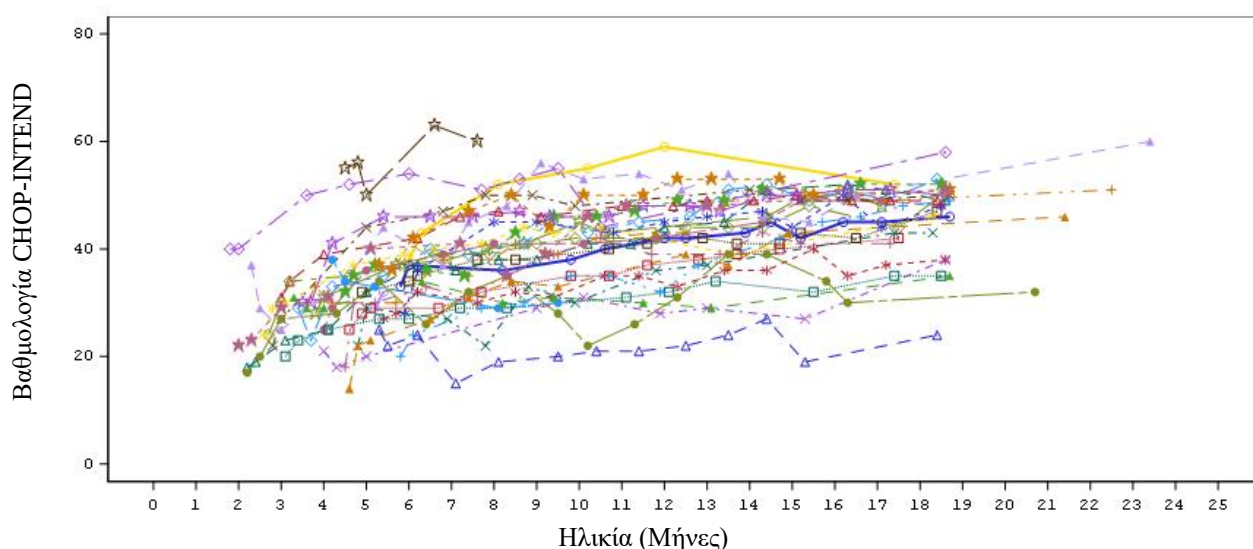
Ορόσημο τεκμηριωμένο μέσω βίντεο	Αριθμός ασθενών που πέτυχαν το ορόσημο n/N (%)	Διάμεση ηλικία έως την επίτευξη του οροσήμου (μήνες)	95% Διάστημα εμπιστοσύνης
Έλεγχος κεφαλής	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Κύλιση από ύπτια θέση σε πλάγια θέση	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Κάθισμα χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

* 3 ασθενείς αναφέρθηκαν να έχουν έλεγχο κεφαλής κατά την αξιολόγηση του κλινικού ιατρού στην έναρξη.

Ένας ασθενής (3%) πέτυχε τα κινητικά ορόσημα της τετραπδικής βάδισης, της όρθιας στάσης με βοήθεια, της όρθιας στάσης χωρίς βοήθεια, της βάδισης με βοήθεια και της ανεξάρτητης βάδισης, όλα μέχρι την ηλικία των 18 μηνών.

Από τους 33 εισαχθέντες ασθενείς, 24 ασθενείς (72,7%) πέτυχαν βαθμολογία CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 ασθενείς (42,4%) πέτυχαν βαθμολογία CHOP-INTEND ≥ 50 , και 3 ασθενείς (9,1%) πέτυχαν βαθμολογία CHOP-INTEND ≥ 58 (βλέπε Εικόνα 3). Ασθενείς χωρίς θεραπεία για την SMA Τύπου 1 δεν πετυχαίνουν σχεδόν ποτέ βαθμολογία CHOP-INTEND ≥ 40 .

Εικόνα 3 Βαθμολογίες κινητικής λειτουργίας CHOP-INTEND Μελέτης CL-302 (πληθυσμός στον οποίο ολοκληρώθηκε η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, N=33)*



*Σημείωση: Η συνολική βαθμολογία υπολογισμένη μέσω προγράμματος για έναν ασθενή (---▲---) κατά τον Μήνα 7 (συνολική βαθμολογία=3) δεν θεωρείται έγκυρη. Δεν βαθμολογήθηκαν όλα τα στοιχεία και η συνολική βαθμολογία θα έπρεπε να έχει τεθεί ως απύουσα (δηλαδή, δεν υπολογίζεται).

Μελέτη AVXS-101-CL-101, Φάσης 1, σε ασθενείς με SMA Τύπου 1

Τα αποτελέσματα που παρατηρούνται στη Μελέτη CL-303 υποστηρίζονται από τη μελέτη AVXS-101-CL-101 (Μελέτη CL-101), μία μελέτη φάσης 1 σε ασθενείς με SMA Τύπου 1, στην οποία το onasemnogene aberavonoc χορηγήθηκε ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε 12 ασθενείς από 3,6 kg έως 8,4 kg (ηλικίας 0,9 έως 7,9 μηνών). Σε ηλικία 14 μηνών, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ήταν χωρίς συμβάματα, δηλ. επιβίωσαν χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής, σε σύγκριση με 25% στην κοόρτη φυσικής ιστορίας. Στο τέλος της μελέτης (24 μήνες μετά τη δόση), όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ήταν χωρίς συμβάματα, σε σύγκριση με λιγότερο από 8% στη μελέτη φυσικής ιστορίας, βλ. Εικόνα 1.

Στους 24 μήνες παρακολούθησης μετά τη δόση, 10 από τους 12 ασθενείς ήταν σε θέση να κάθονται χωρίς υποστήριξη για ≥ 10 δευτερόλεπτα, 9 ασθενείς ήταν σε θέση να κάθονται χωρίς υποστήριξη για ≥ 30 δευτερόλεπτα και 2 ασθενείς ήταν σε θέση να στέκονται και να περπατούν χωρίς βοήθεια. Ένας από τους 12 ασθενείς δεν πέτυχε έλεγχο της κεφαλής ως το μέγιστο κινητικό ορόσημο πριν την ηλικία των 24 μηνών. Δέκα από τους 12 ασθενείς από τη Μελέτη CL-101 συνέχισαν να παρακολουθούνται σε μία μακροπρόθεσμη μελέτη (για έως και 6,6 χρόνια μετά τη χορήγηση δόσεων) και όλοι οι 10 ασθενείς επιβίωσαν και ήταν χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής στις 23 Μαΐου 2021. Όλοι οι ασθενείς είτε διατήρησαν τα προηγούμενως επιτευχθέντα ορόσημα ή κατέκτησαν νέα ορόσημα όπως κάθισμα με υποστήριξη, ικανότητα να στέκονται με βοήθεια και να περπατούν μόνοι τους. Πέντε από τους 10 ασθενείς έλαβαν συγχρηγούμενη θεραπεία με nusinersen ή risdiplam κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας μελέτης. Η διατήρηση της αποτελεσματικότητας και η επίτευξη οροσίων δεν μπορεί επομένως να αποδοθεί αποκλειστικά στο onasemnogene aberavonoc σε όλους τους ασθενείς. Το ορόσημο της ικανότητας να στέκονται με βοήθεια ήταν νεοαποκτηθέν από 2 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει nusinersen ή risdiplam σε οποιοδήποτε σημείο πριν από τον χρόνο επίτευξης αυτού του ορόσημου.

Μελέτη AVXS-101-CL-304, Φάσης 3, σε προσυμπτωματικούς ασθενείς με SMA

Η Μελέτη CL-304 είναι μία διεθνής, φάσης 3, ανοικτή, μονού σκέλους, μίας δόσης μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης onasemnogene aberavonoc σε προσυμπτωματικούς νεογέννητους ασθενείς ηλικίας έως και 6 εβδομάδων με 2 (κοόρτη 1, n=14) ή 3 (κοόρτη 2, n=15) αντίγραφα του SMN2.

Κοόρτη 1

Οι 14 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 αντίγραφα του *SMN2* παρακολουθήθηκαν έως την ηλικία των 18 μηνών. Όλοι οι ασθενείς επιβίωσαν ελεύθεροι συμβαμάτων έως ηλικία ≥ 14 μηνών χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής.

Όλοι οι 14 ασθενείς πέτυχαν ανεξάρτητο κάθισμα για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα σε οποιαδήποτε επίσκεψη έως την ηλικία επίσκεψης των 18 μηνών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας), σε ηλικίες που κυμαίνονταν από 5,7 έως 11,8 μήνες, με 11 από τους 14 ασθενείς που πέτυχαν ανεξάρτητο κάθισμα στην ηλικία των 279 ημερών ή νωρίτερα, το 99° εκατοστημόριο για την ανάπτυξη αυτού του οροσήμου. Εννέα ασθενείς πέτυχαν το ορόσημο να περπατούν μόνοι τους (64,3%). Όλοι οι 14 ασθενείς πέτυχαν βαθμολογία στην CHOP-INTEND ≥ 58 σε οποιαδήποτε επίσκεψη έως την ηλικία επίσκεψης των 18 μηνών. Κανένας από τους ασθενείς δεν χρειάστηκε οποιαδήποτε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή οποιαδήποτε υποστήριξη για τη διατροφή κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Κοόρτη 2

Οι 15 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 3 αντίγραφα του *SMN2* παρακολουθήθηκαν έως την ηλικία των 24 μηνών. Όλοι οι ασθενείς επιβίωσαν ελεύθεροι συμβαμάτων έως την ηλικία των 24 μηνών χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής.

Όλοι οι 15 ασθενείς ήταν ικανοί να στέκονται μόνοι τους χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα (πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας), σε ηλικίες από 9,5 έως 18,3 μηνών, ενώ 14 από τους 15 ασθενείς πέτυχαν να στέκονται μόνοι τους στην ηλικία των 514 ημερών ή νωρίτερα, το 99° εκατοστημόριο για την ανάπτυξη αυτού του οροσήμου. Δεκατέσσερις ασθενείς (93,3%) ήταν ικανοί να κάνουν ανεξάρτητοι τουλάχιστον πέντε βήματα. Όλοι οι 15 ασθενείς πέτυχαν βαθμολογία ≥ 4 στις δοκιμασίες αδράς και λεπτής κινητικότητας της κλίμακας Bayley-III εντός 2 τυπικών αποκλίσεων της διάμεσης ηλικίας σε οποιαδήποτε επίσκεψη μετά τη γραμμή βάσης έως την ηλικία των 24 μηνών. Κανένας από τους ασθενείς δεν χρειάστηκε οποιαδήποτε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή οποιαδήποτε υποστήριξη για τη διατροφή κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Μελέτη COAV101A12306, Φάσης 3, σε ασθενείς με SMA βάρους $\geq 8,5$ kg έως ≤ 21 kg

Η μελέτη COAV101A12306 είναι μία ολοκληρωμένη, Φάσης 3, ανοικτή, μονού σκέλους, εφάπαξ δόσης, πολυκεντρική μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης του onasemnogene aberparnonvec στη θεραπευτική δόση ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς με SMA βάρους $\geq 8,5$ kg έως ≤ 21 kg (διάμεσο βάρος: 15,8 kg). Οι ασθενείς κυμαίνονταν σε ηλικία περίπου από 1,5 έως 9 έτη κατά τον χρόνο της χορήγησης. Οι ασθενείς είχαν 2 έως 4 αντίγραφα του *SMN2* (δύο [n=5], τρία [n=18], τέσσερα [n=1] αντίγραφα). Πριν τη θεραπεία με το onasemnogene aberparnonvec, 19/24 ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει nusinersen για μία διάμεση διάρκεια 2,1 ετών (εύρος 0,17 έως 4,81 έτη), και 2/24 ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει risdiplam για μία διάμεση διάρκεια 0,48 ετών (εύρος 0,11 έως 0,85 έτη). Κατά την έναρξη, οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία 28,3 στη Διευρυμένη Κλίμακα Αξιολόγησης της Κινητικής Λειτουργίας κατά Hammersmith [Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)] και μέση βαθμολογία 22,0 στην Αναθεωρημένη Αξιολόγηση των Άνω Άκρων [Revised Upper Limb Module (RULM)]. Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς επέδειξαν τα ορόσημα του ελέγχου κεφαλής και του καθίσματος με υποστήριξη, εικοσιένα ασθενείς είχαν τη δυνατότητα να καθίσουν χωρίς υποστήριξη και έξι ασθενείς επέδειξαν τα υψηλότερα δυνατά επιτεύξιμα ορόσημα της ανεξάρτητης ορθοστάτισης και της ανεξάρτητης βάδισης.

Κατά την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή από την έναρξη στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας HFMSE ήταν 3,7 (18/24 ασθενείς). Η μέση αύξηση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας RULM ήταν 2,0 (17/24 ασθενείς) στην Εβδομάδα 52. Τέσσερις ασθενείς πέτυχαν νέα ορόσημα ανάπτυξης. Τα ορόσημα που παρατηρήθηκαν κατά την εναρκτήρια επίσκεψη διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 52 για την πλειοψηφία των ασθενών. Δύο ασθενείς που δεν επέδειξαν προηγουμένως επίτευξη αναπτυξιακών ορόσημων έδειξαν βελτίωση στην βαθμολογία της κλίμακας HFMSE από την έναρξη έως την Εβδομάδα 52.

Το onasemnogene aberparnonvec δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαληληλική μετάλλαξη στο γονίδιο *SMN1* και μόνο ένα αντίγραφο του *SMN2* σε κλινικές μελέτες.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το onasemnogene aberparnonvec σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην νωτιαία μυϊκή ατροφία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες αποβολής του φορέα onasemnogene aberparnonvec, οι οποίες αξιολογούν την ποσότητα του φορέα που απεκκρίνεται από το σώμα μέσω σιέλου, ούρων, κοπράνων και ρινικών εκκρίσεων.

Ο φορέας DNA του onasemnogene aberparnonvec ήταν ανιχνεύσιμος σε δείγματα αποβολής μετά την έγχυση. Η αποβολή του onasemnogene aberparnonvec ήταν κυρίως μέσω κοπράνων. Η μέγιστη αποβολή μέσω των κοπράνων στους περισσότερους ασθενείς παρατηρήθηκε εντός 7 ημερών μετά τη χορήγηση, και εντός 2 ημερών μετά τη δόση μέσω του σιέλου, των ούρων και των ρινικών εκκρίσεων. Η πλειονότητα του φορέα απομακρύνεται εντός 30 ημερών μετά τη χορήγηση της δόσης.

Η βιοκατανομή αξιολογήθηκε σε 2 ασθενείς οι οποίοι απεβίωσαν στους 5,7 και 1,7 μήνες, αντίστοιχα, μετά από έγχυση του onasemnogene aberparnonvec σε δόση των $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Και οι δύο περιπτώσεις έδειξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα DNA του φορέα βρέθηκαν στο ήπαρ. Ο φορέας DNA ανιχνεύτηκε επίσης στον σπλήνα, στην καρδιά, στο πάγκρεας, σε βουβωνικό λεμφαδένα, σε σκελετικούς μυς, σε περιφερικά νεύρα, στους νεφρούς, στους πνεύμονες, στα έντερα, στις γονάδες, στο νωτιαίο μυελό, στον εγκέφαλο, και στο θύμο αδέν. Η ανοσόχρωση για πρωτεΐνη SMN έδειξε γενικευμένη έκφρασης της SMN στους κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού, σε νευρωνικά και γλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου, και στην καρδιά, στο ήπαρ, σε σκελετικούς μυς, και σε άλλους ιστούς που αξιολογήθηκαν.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση σε νεογνικούς ποντικούς, ο φορέας κατανεμήθηκε ευρέως, με τα υψηλότερα επίπεδα DNA του φορέα να ανιχνεύονται γενικά στην καρδιά, στο ήπαρ, στους πνεύμονες και τους σκελετικούς μύες. Η έκφραση του διαγονιδιακού mRNA είχε παρόμοιο μοτίβο. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σε νεαρά πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, ο φορέας κατανεμήθηκε ευρέως με επακόλουθη έκφραση του διαγονιδιακού mRNA, όπου οι υψηλότερες συγκεντρώσεις DNA του φορέα και του διαγονιδιακού mRNA είχαν την τάση να βρίσκονται στο ήπαρ, τους μύες και την καρδιά. Το DNA του φορέα και το διαγονιδιακό mRNA και στα δύο είδη ανιχνεύτηκαν στο νωτιαίο μυελό, τον εγκέφαλο και τις γονάδες.

Σε βασικές 3-μηνες τοξικολογικές μελέτες σε ποντικούς, τα κύρια όργανα-στόχοι τοξικότητας ήταν η καρδιά και το ήπαρ. Ευρήματα σχετιζόμενα με το onasemnogene aberparnonvec στις κοιλίες της καρδιάς περιλάμβαναν φλεγμονή, οίδημα και ίνωση που σχετίζονται με τη δόση. Στους κόλπους της καρδιάς παρατηρήθηκε φλεγμονή, θρόμβωση, εκφύλιση/νέκρωση του μυοκαρδίου και ινοπλασία. Επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NoAEL) δεν προσδιορίστηκε για το onasemnogene aberparnonvec σε μελέτες σε ποντικό καθώς κοιλιακή μυοκαρδιακή φλεγμονή/οίδημα/ίνωση και κολπική φλεγμονή παρατηρήθηκαν στη χαμηλότερη δόση ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Αυτή η δόση θεωρείται η μέγιστη ανεκτή δόση και αντιπροσωπεύει περίπου 1,4 φορά τη συνιστώμενη κλινική δόση του onasemnogene aberparnonvec. Η σχετιζόμενη με το onasemnogene aberparnonvec θνησιμότητα σχετιζόταν, στην πλειονότητα των ποντικών, με κολπική θρόμβωση, και παρατηρήθηκε στα $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Το αίτιο της θνησιμότητας στα υπόλοιπα ζώα ήταν ακαθόριστο, παρόλο που βρέθηκε μικροσκοπική εκφύλιση/αναγέννηση στις καρδιές αυτών των ζώων.

Τα ηπατικά ευρήματα σε ποντικούς περιλάμβαναν ηπατοκυτταρική υπερτροφία, ενεργοποίηση κυττάρων του Kupffer και διάχυτη ηπατοκυτταρική νέκρωση. Σε μακροχρόνιες μελέτες τοξικότητας με ενδοφλέβια και ενδορραχιαία (μη ενδεδειγμένη χρήση) χορήγηση του onasemnogene aberavonoc σε νεαρά πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, ηπατικά ευρήματα στα οποία συμπεριλαμβάνονται η μεμονωμένη κυτταρική νέκρωση των ηπατοκυττάρων και η υπερπλασία των ωοειδών κυττάρων, είχαν μερική (ενδοφλέβια) ή ολική (ενδορραχιαία) αναστρεψιμότητα.

Σε μία εξάμηνη τοξικολογική μελέτη που διεξάχθηκε σε νεαρά πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου (NHP), η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης του onasemnogene aberavonoc στην κλινικά συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση, με ή χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή, κατέληξε σε οξεία, ελάχιστη έως ελαφρά φλεγμονή μονοπύρηνων κυττάρων και νευρωνική εκφύλιση στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας (DRG) και τα γάγγλια του τριδύμου (TG), όπως επίσης και σε αξονική εκφύλιση ή/και γλοιώση του νωτιαίου μυελού. Σε 6 μήνες, αυτά τα μη προοδευτικά ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα την πλήρη αποδρομή στα TG και τη μερική αποδρομή (μειωμένη συχνότητα ή/και σοβαρότητα) στα DRG και στο νωτιαίο μυελό. Μετά από ενδορραχιαία χορήγηση του onasemnogene aberavonoc (μη ενδεδειγμένη χρήση), αυτά τα οξέα, μη-προοδευτικά ευρήματα σημειώθηκαν με ελάχιστη ή μέτρια σοβαρότητα σε νεαρά πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου με μερικό ή πλήρη διαχωρισμό στους δώδεκα μήνες. Δεν υπήρξαν παρατηρήσεις κλινικής συσχέτισης σε αυτά τα ευρήματα σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, συνεπώς κλινική σχέση στους ανθρώπους είναι άγνωστη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας, καρκινογένεσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με το onasemnogene aberavonoc.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρομεθαμίνη
Μαγνήσιο χλωριούχο
Νάτριο χλωριούχο
Πολοξαμέρη 188
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά την απόψυξη

Αφότου αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να καταψύχεται εκ νέου και μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C στο αρχικό κουτί για 14 ημέρες.

Μόλις ο όγκος δόσης συλλεχθεί μέσα στη σύριγγα, πρέπει να εγχυθεί εντός 8 ωρών. Απορρίψτε τη σύριγγα που περιέχει το φορέα εάν δεν γίνει η έγχυση εντός του χρονικού πλαισίου των 8 ωρών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C) αμέσως μετά την παραλαβή.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Η ημερομηνία παραλαβής θα πρέπει να σημειώνεται επάνω στο αρχικό κουτί προτού το προϊόν αποθηκευτεί στο ψυγείο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το onasemnogene aberparnonvec παρέχεται σε ένα φιαλίδιο (10 mL πολυμερούς Crystal Zenith) με πώμα εισχώρησης (20 mm ελαστικό χλωροβουτύλιο) και σφράγισμα (από αλουμίνιο, εύκολα αποσπώμενο) με χρωματισμό πώμα (πλαστικό), σε δύο διαφορετικά μεγέθη πλήρωσης όγκου φιαλιδίου, είτε 5,5 mL ή 8,3 mL.

Η δόση του onasemnogene aberparnonvec και ο ακριβής αριθμός φιαλιδίων που απαιτούνται για κάθε ασθενή υπολογίζεται σύμφωνα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2 και Πίνακα 6 παρακάτω).

Πίνακας 6 Διαμορφώσεις κουτιού/κιτ

Βάρος ασθενούς (kg)	φιαλίδιο των 5,5 mL ^a	φιαλίδιο των 8,3 mL ^b	Συνολικός αριθμός φιαλιδίων ανά κουτί
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

- ^α Η ονομαστική συγκέντρωση του φιαλιδίου είναι 2×10^{13} vg/mL και περιέχει εξαγωγίμο όγκο όχι λιγότερο από 5,5 mL.
- ^β Η ονομαστική συγκέντρωση του φιαλιδίου είναι 2×10^{13} vg/mL και περιέχει εξαγωγίμο όγκο όχι λιγότερο από 8,3 mL.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παραλαβή και απόψυξη φιαλιδίων

- Τα φιαλίδια θα μεταφέρονται κατεψυγμένα ($\leq -60^{\circ}\text{C}$). Μετά την παραλαβή, τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται αμέσως σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C , και στο αρχικό κουτί. Η θεραπεία με το onasemnogene aberavonvec θα πρέπει να ξεκινά εντός 14 ημερών από την παραλαβή των φιαλιδίων.
- Τα φιαλίδια πρέπει να αποψύχονται πριν από τη χρήση. Μην χρησιμοποιήσετε το onasemnogene aberavonvec εάν δεν έχει αποψυχθεί.
- Για διαμορφώσεις συσκευασίας που περιέχουν έως και 9 φιαλίδια, το προϊόν θα αποψύχεται μετά από περίπου 12 ώρες στο ψυγείο. Για διαμορφώσεις συσκευασίας που περιέχουν έως και 14 φιαλίδια, το προϊόν θα αποψύχεται μετά από περίπου 16 ώρες στο ψυγείο. Εναλλακτικά, και για άμεση χρήση, η απόψυξη μπορεί να πραγματοποιηθεί σε θερμοκρασία δωματίου.
- Για διαμορφώσεις συσκευασίας που περιέχουν έως και 9 φιαλίδια, η απόψυξη από την κατεψυγμένη κατάσταση θα γίνει μετά από περίπου 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C). Για διαμορφώσεις συσκευασίας που περιέχουν έως και 14 φιαλίδια, η απόψυξη από την κατεψυγμένη κατάσταση θα γίνει μετά από περίπου 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C).
- Πριν αναρροφήσετε τον όγκο δόσης μέσα στη σύριγγα, ανακινήστε απαλά το αποψυγμένο προϊόν. ΜΗΝ αναταράσσετε.
- Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό αφότου το καταψυγμένο προϊόν αποψυχθεί και πριν από τη χορήγηση.
- Αφότου αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.
- Μετά την απόψυξη, το onasemnogene aberavonvec θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν. Μόλις ο όγκος δόσης συλλεχθεί μέσα στη σύριγγα, πρέπει να εγχυθεί εντός 8 ωρών. Απορρίψτε τη σύριγγα που περιέχει το φορέα εάν δεν γίνει η έγχυση εντός του χρονικού πλαισίου των 8 ωρών.

Χορήγηση του onasemnogene aberavonvec στον ασθενή

Για να χορηγήσετε το onasemnogene aberavonvec, αποσύρετε ολόκληρο τον όγκο δόσης εντός της σύριγγας. Αφαιρέστε τυχόν αέρα που υπάρχει μέσα στη σύριγγα πριν πραγματοποιήσετε την ενδοφλέβια έγχυση μέσω ενός φλεβικού καθετήρα.

Προφυλάξεις που θα πρέπει να λαμβάνονται για το χειρισμό, την απόρριψη και την τυχαία έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Θα πρέπει να τηρούνται οι κατάλληλες προφυλάξεις για το χειρισμό, την απόρριψη ή την τυχαία έκθεση στο onasemnogene aberavonvec:

- Ο χειρισμός της σύριγγας με το onasemnogene aberavonvec θα πρέπει να γίνεται με άσηπτο τρόπο υπό στείρες συνθήκες.
- Μέσα ατομικής προστασίας (περιλαμβάνονται γάντια, γυαλιά ασφαλείας, εργαστηριακή ποδιά και μανίκια) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά το χειρισμό ή τη χορήγηση του onasemnogene aberavonvec. Το προσωπικό δεν θα πρέπει να χειρίζεται το onasemnogene aberavonvec εάν υπάρχουν εκδορές ή αμυχές στο δέρμα.

- Όλες οι διαρροές του onasemnogene aberavonoc πρέπει να σκουπίζονται με επίθεμα απορροφητικής γάζας και η περιοχή της διαρροής πρέπει να απολυμαίνεται με διάλυμα χλωρίνης και στη συνέχεια με μαντηλάκια οινόπνευματος. Όλα τα υλικά καθαρισμού πρέπει να τοποθετούνται σε διπλή σακούλα και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Όλα τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το onasemnogene aberavonoc (π.χ. φιαλίδιο, όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την ένεση, συμπεριλαμβανομένων των αποστειρωμένων καλυμμάτων και των βελόνων) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Η τυχαία έκθεση στο onasemnogene aberavonoc πρέπει να αποφεύγεται. Σε περίπτωση έκθεσης στο δέρμα, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Σε περίπτωση έκθεσης στα μάτια, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να εκπλυθεί σχολαστικά με νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά.

Αποβολή

Μπορεί να παρουσιαστεί προσωρινή αποβολή του onasemnogene aberavonoc, κυρίως μέσω των σωματικών απεκκρίσεων. Οι φροντιστές και οι οικογένειες των ασθενών θα πρέπει να συμβουλευούνται τις ακόλουθες οδηγίες σχετικά με τον σωστό χειρισμό των σωματικών υγρών και απεκκρίσεων του ασθενούς:

- Απαιτείται καλή υγιεινή των χεριών (να φορούν προστατευτικά γάντια και μετά να πλένουν τα χέρια τους σχολαστικά με σαπούνι και χλιαρό τρεχούμενο νερό, ή με απολυμαντικό χεριών με βάση το οινόπνευμα) όταν έρχονται σε άμεση επαφή με σωματικά υγρά και απεκκρίσεις του ασθενούς για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη θεραπεία με το onasemnogene aberavonoc.
- Οι πάνες μίας χρήσης θα πρέπει να σφραγίζονται σε διπλές πλαστικές σακούλες και μπορούν να απορρίπτονται στα οικιακά απορρίμματα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαΐου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Μαΐου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Novartis Gene Therapies, Inc.

2512 S. TriCenter Blvd

Durham

NC 27713

Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestraße 10

6336 Langkampfen

Αυστρία

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Νυρεμβέργη

Γερμανία

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Νυρεμβέργη

Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη χρήση του Zolgensma σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, του τρόπου διανομής και οποιουδήποτε άλλου στοιχείου του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος (ΚΜ) όπου το Zolgensma κυκλοφορεί, στους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν και να χορηγήσουν το Zolgensma παρέχεται το παρακάτω Πακέτο Πληροφοριών του Επαγγελματία Υγείας:

- ΠΧΠ
- Οδηγός για τον Επαγγελματία Υγείας

Ο οδηγός για τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιέχει τα παρακάτω σημαντικά μηνύματα:

- Πριν την έναρξη της θεραπείας:
 - ο ΕΥ θα πρέπει να αξιολογήσει το πρόγραμμα εμβολιασμού του ασθενούς.
 - ο Ενημερώστε τον(τους) φροντιστή(ές) σχετικά με τους κύριους κινδύνους με το Zolgensma και τα σημεία και συμπτώματά τους, συμπεριλαμβανομένης της ΤΜΑ, της ηπατικής ανεπάρκειας και της θρομβοκυτοπενίας, σχετικά με την ανάγκη για τακτική αιμοληψία, τη σημασία της αγωγής με κορτικοστεροειδή, την πρακτική συμβουλή σχετικά με την απόρριψη των σωματικών απεκκρίσεων.
 - ο Ενημερώστε τον(τους) φροντιστή(ές) σχετικά με την ανάγκη για αυξημένη επαγρύπνηση για την πρόληψη, την παρακολούθηση και τη διαχείριση της λοίμωξης πριν και μετά την έγχυση του Zolgensma.
 - ο Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία αντισωμάτων AAV9.
- Κατά τον χρόνο της έγχυσης:
 - ο Ελέγξτε εάν η συνολική κατάσταση της υγείας ενός ασθενή είναι κατάλληλη για την έγχυση (π.χ. αντιμετώπιση των λοιμώξεων) ή εάν δικαιολογείται μία αναβολή.
 - ο Ελέγξτε ότι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ξεκίνησε πριν την έγχυση του Zolgensma.
- Μετά την έγχυση:
 - ο Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 2 μήνες και να μη μειωθεί σταδιακά έως ότου οι AST/ALT είναι μικρότερες από 2 x ULN, και όλες οι υπόλοιπες αξιολογήσεις, π.χ. ολική χολερυθρίνη, να επιστρέψουν στο φυσιολογικό εύρος.
 - ο Θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή και τακτική παρακολούθηση (κλινική και εργαστηριακή) του ατομικού κύκλου θεραπείας του ασθενούς για τουλάχιστον 3 μήνες.
 - ο Άμεση αξιολόγηση των ασθενών με εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας που επιδεινώνονται ή/και σημεία ή συμπτώματα οξείας ασθένειας.
 - ο Εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα κορτικοστεροειδή ή εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης, ο ΕΥ θα πρέπει να συμβουλευτεί έναν παιδο-γαστρεντερολόγο ή παιδο-ηπατολόγο.
 - ο Εάν υπάρχει υποψία ΤΜΑ, θα πρέπει να αναζητηθεί συμβουλή ενός ειδικού.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος (ΚΜ) όπου το Zolgensma κυκλοφορεί, σε όλους τους φροντιστές ασθενών για τους οποίους προγραμματίζεται θεραπεία με Zolgensma ή που έχουν λάβει Zolgensma παρέχεται το παρακάτω Πακέτο Πληροφοριών του Ασθενή:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Οδηγός πληροφοριών για τον φροντιστή

Το πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή θα πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω σημαντικά μηνύματα:

- Τι είναι η NMA.
- Τι είναι το Zolgensma και πώς λειτουργεί.
- Κατανοώντας τους κινδύνους του Zolgensma.
- Θεραπεία με Zolgensma: σημαντικές πληροφορίες πριν, κατά την ημέρα της έγχυσης και μετά τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης ιατρικής προσοχής.
- Συνιστάται οι ασθενείς να παρουσιάζουν μία ικανοποιητική γενική κατάσταση υγείας (π.χ. ενυδάτωση και κατάσταση διατροφής, απουσία λοίμωξης) πριν τη θεραπεία με Zolgensma, διαφορετικά η θεραπεία μπορεί να χρειάζεται να αναβληθεί.
- Το Zolgensma μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της μη φυσιολογικής πήξης του αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια). Περιστατικά προκλήθηκαν γενικά εντός των δύο πρώτων εβδομάδων μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc. Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια είναι σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε σημεία και συμπτώματα όπως μώλωπες, επιληπτικοί σπασμοί ή μείωση στην παραγωγή των ούρων. Το παιδί σας θα υποβάλλεται σε τακτική εξέταση αίματος για να ελεγχθεί οποιαδήποτε μείωση των αιμοπεταλίων, των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη, για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Με βάση τις τιμές και άλλα σημεία και συμπτώματα, μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω αξιολογήσεις.
- Το Zolgensma μπορεί να μειώσει τον αριθμό αιμοπεταλίων (θρομβοκυτοπενία). Περιστατικά προκλήθηκαν γενικά εντός των τριών πρώτων εβδομάδων μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc. Πιθανά σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων για τα οποία χρειάζεται να προσέξετε αφότου χορηγηθεί το Zolgensma στο παιδί σας περιλαμβάνουν μη φυσιολογικούς μώλωπες ή αιμορραγία. Μιλήστε στον γιατρό σας εάν δείτε σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία για περισσότερο από το φυσιολογικό εάν το παιδί σας χτυπήσει.
- Το Zolgensma μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ενζύμων (πρωτεΐνες που βρίσκονται στο σώμα) που παράγονται στο ήπαρ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το Zolgensma μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του ήπατος και να οδηγήσει σε βλάβη στο ήπαρ. Βλάβη στο ήπαρ μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά αποτελέσματα, που περιλαμβάνουν ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Πιθανά σημεία που χρειάζεται να προσέχετε αφού το παιδί σας λάβει αυτό το φάρμακο περιλαμβάνουν έμετο, ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των ματιών), ή μειωμένη εγρήγορση. Ενημερώστε απευθείας τον γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε ότι το παιδί σας αναπτύσσει οποιαδήποτε συμπτώματα που υποδηλώνουν βλάβη του ήπατος. Στο παιδί σας θα πραγματοποιηθεί μία εξέταση αίματος για να ελεγχθεί πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zolgensma. Επίσης, στο παιδί σας θα πραγματοποιούνται τακτικά αιματολογικές εξετάσεις για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία ώστε να παρακολουθείται για αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Με βάση τις τιμές και άλλα σημεία και συμπτώματα, μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω αξιολογήσεις.
- Στο παιδί σας θα δοθεί ένα κορτικοστεροειδές φάρμακο όπως η πρεδνιζολόνη πριν από τη θεραπεία με Zolgensma και για περίπου 2 μήνες ή περισσότερο μετά τη θεραπεία με Zolgensma. Τα κορτικοστεροειδή φάρμακα θα βοηθήσουν τη διαχείριση των επιδράσεων του Zolgensma όπως η αύξηση των ηπατικών ενζύμων που θα μπορούσε να αναπτυχθεί μετά τη θεραπεία με Zolgensma.
- Μιλήστε με τον γιατρό σας σε περίπτωση εμέτου πριν ή μετά τη θεραπεία με Zolgensma, ώστε να διασφαλίσετε ότι το παιδί σας δεν έχασε κάποια δόση του κορτικοστεροειδούς.
- Πριν και μετά τη θεραπεία με Zolgensma είναι σημαντικό να προληφθούν οι λοιμώξεις αποφεύγοντας καταστάσεις οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για το παιδί να εκτεθεί σε λοιμώξεις. Οι φροντιστές και οι στενές επαφές του ασθενούς θα πρέπει να ακολουθήσουν πρακτικές πρόληψης της λοίμωξης (π.χ. υγιεινή των χεριών, πρωτόκολλο διαχείρισης βήχα/φτερνίσματος, περιορισμό πιθανών επαφών). Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως σε περίπτωση σημείων και συμπτωμάτων ενδεικτικών για λοίμωξη, όπως λοίμωξη του αναπνευστικού (βήχας, συριγμός, φτέρνισμα, καταρροή, ερεθισμένος λαιμός ή πυρετός) πριν από την έγχυση καθώς μπορεί η έγχυση να πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η λοίμωξη να υποχωρήσει, ή μετά τη θεραπεία με Zolgensma καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ιατρικές επιπλοκές οι οποίες μπορεί να απαιτήσουν επείγουσα ιατρική προσοχή.
- Χρήσιμες περαιτέρω πληροφορίες (υποστηρικτική φροντίδα, τοπικές ενώσεις).

- Επικοινωνίες με τον γιατρό/συνταγογράφο.
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να χαρακτηριστούν περαιτέρω και να θέσουν σε εννοιολογικό πλαίσιο τις εκβάσεις των ασθενών με διάγνωση SMA, συμπεριλαμβανομένης της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Zolgensma, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα ενός προοπτικού μητρώου παρατήρησης AVXS-101-RG-001 σύμφωνα με ένα συμφωνηθέν πρωτόκολλο.	Τελική έκθεση μελέτης: 2038.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ –ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zolgensma 2 x 10¹³ φορείς γονιδιώματος/ml διαλύματος για έγχυση
onasemnogene abeparvovec

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει onasemnogene abeparvovec ισοδύναμο με 2 x 10¹³ φορείς γονιδιώματος/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει τρομεθαμίνη, μαγνήσιο χλωριούχο, νάτριο χλωριούχο, πολοξαμέρη 188, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση

φιαλίδιο των 8,3 mL x 2

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 1

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 2

φιαλίδιο των 8,3 mL x 3

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 2

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 3

φιαλίδιο των 8,3 mL x 4

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 3

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 4

φιαλίδιο των 8,3 mL x 5

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 4

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 5

φιαλίδιο των 8,3 mL x 6

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 5

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 6

φιαλίδιο των 8,3 mL x 7

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 6

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 7

φιαλίδιο των 8,3 mL x 8

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 7

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 8

φιαλίδιο των 8,3 mL x 9

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 8

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 9

φιαλίδιο των 8,3 mL x 10

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 9

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 10

φιαλίδιο των 8,3 mL x 11

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 10

φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 11

φιαλίδιο των 8,3 mL x 12

φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 11
φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 12
φιαλίδιο των 8,3 mL x 13
φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 12
φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 13
φιαλίδιο των 8,3 mL x 14

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση
Για μία μόνο χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 14 ημερών από την παραλαβή

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη στους $\leq -60^{\circ}\text{C}$.
Φυλάσσετε σε ψυγείο στους $2-8^{\circ}\text{C}$ αμέσως μετά την παραλαβή.
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.
Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1443/001 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 2
EU/1/20/1443/002 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 1
EU/1/20/1443/003 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 2
EU/1/20/1443/004 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 3
EU/1/20/1443/005 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 2
EU/1/20/1443/006 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 3
EU/1/20/1443/007 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 4
EU/1/20/1443/008 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 3
EU/1/20/1443/009 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 4
EU/1/20/1443/010 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 5
EU/1/20/1443/011 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 4
EU/1/20/1443/012 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 5
EU/1/20/1443/013 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 6
EU/1/20/1443/014 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 5
EU/1/20/1443/015 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 6
EU/1/20/1443/016 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 7
EU/1/20/1443/017 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 6
EU/1/20/1443/018 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 7
EU/1/20/1443/019 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 8
EU/1/20/1443/020 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 7
EU/1/20/1443/021 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 8
EU/1/20/1443/022 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 9
EU/1/20/1443/023 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 8
EU/1/20/1443/024 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 9
EU/1/20/1443/025 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 10
EU/1/20/1443/026 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 9
EU/1/20/1443/027 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 10
EU/1/20/1443/028 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 11
EU/1/20/1443/029 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 10
EU/1/20/1443/030 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 11
EU/1/20/1443/031 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 12
EU/1/20/1443/032 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 11
EU/1/20/1443/033 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 12
EU/1/20/1443/034 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 13
EU/1/20/1443/035 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 12
EU/1/20/1443/036 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 13
EU/1/20/1443/037 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 14

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΤΑΒΛΗΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ (να τυπωθούν απευθείας στο εξωτερικό κουτί κατά το χρόνο συσκευασίας)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zolgensma 2 x 10¹³ φορείς γονιδιώματος/ml διαλύματος για έγχυση
onasemnogene abergarnovec
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

EU/1/20/1443/001 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 2
EU/1/20/1443/002 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 1
EU/1/20/1443/003 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 2
EU/1/20/1443/004 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 3
EU/1/20/1443/005 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 2
EU/1/20/1443/006 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 3
EU/1/20/1443/007 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 4
EU/1/20/1443/008 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 3
EU/1/20/1443/009 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 4
EU/1/20/1443/010 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 5
EU/1/20/1443/011 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 4
EU/1/20/1443/012 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 5
EU/1/20/1443/013 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 6
EU/1/20/1443/014 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 5
EU/1/20/1443/015 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 6
EU/1/20/1443/016 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 7
EU/1/20/1443/017 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 6
EU/1/20/1443/018 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 7
EU/1/20/1443/019 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 8
EU/1/20/1443/020 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 7
EU/1/20/1443/021 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 8
EU/1/20/1443/022 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 9
EU/1/20/1443/023 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 8
EU/1/20/1443/024 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 9
EU/1/20/1443/025 – φιαλίδιο των 8,3 mL x 10
EU/1/20/1443/026 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 9
EU/1/20/1443/027 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 10

EU/1/20/1443/028 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 11
EU/1/20/1443/029 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 10
EU/1/20/1443/030 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 11
EU/1/20/1443/031 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 12
EU/1/20/1443/032 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 11
EU/1/20/1443/033 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 12
EU/1/20/1443/034 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 13
EU/1/20/1443/035 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 12
EU/1/20/1443/036 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 13
EU/1/20/1443/037 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 14

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Βάρος ασθενούς

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

Ημερομηνία παραλαβής:

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zolgensma 2 x 10¹³ φορείς γονιδιώματος/ml διαλύματος για έγχυση
onasemnogene aβερarnonvec
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5,5 mL

8,3 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Zolgensma 2×10^{13} φορείς γονιδιώματος/ml διαλύματος για έγχυση
onasemnogene abeparvovec

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζει το παιδί σας. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσει να παίρνει το παιδί σας αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zolgensma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί στο παιδί σας το Zolgensma
3. Πώς χορηγείται το Zolgensma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zolgensma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zolgensma και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Zolgensma

Το Zolgensma είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται «γονιδιακή θεραπεία». Περιέχει τη δραστική ουσία onasemnogene abeparvovec, η οποία περιέχει ανθρώπινο γενετικό υλικό.

Ποια είναι η χρήση του Zolgensma

Το Zolgensma χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της «νωτιαίας μυϊκής ατροφίας» (SMA), μίας σπάνιας, σοβαρής κληρονομούμενης ασθένειας.

Πώς λειτουργεί το Zolgensma

Η SMA συμβαίνει όταν υπάρχει μία απύουσα ή μη φυσιολογική έκδοση ενός γονιδίου που χρειάζεται για το σχηματισμό μίας απαραίτητης πρωτεΐνης που ονομάζεται πρωτεΐνη «επιβίωσης του κινητικού νευρώνα» (SMN). Η έλλειψη της πρωτεΐνης SMN προκαλεί θάνατο στα νεύρα που ελέγχουν τους μυς (κινητικοί νευρώνες). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι μύες να γίνονται αδύναμοι και να ατονούν, με τελική απώλεια της κίνησης.

Αυτό το φάρμακο λειτουργεί παρέχοντας ένα πλήρως λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου SMN το οποίο κατόπιν βοηθά το σώμα να παραγάγει επαρκή πρωτεΐνη SMN. Το γονίδιο διανέμεται μέσα στα κύτταρα όπου χρειάζεται χρησιμοποιώντας έναν τροποποιημένο ιό ο οποίος δεν προκαλεί ασθένεια στον άνθρωπο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί στο παιδί σας το Zolgensma

ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το Zolgensma

- εάν το παιδί σας είναι αλλεργικό στο onasemnogene abeparvovec ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός του παιδιού σας θα ελέγξει για αντισώματα πριν από τη θεραπεία προκειμένου να διευκολυνθεί να αποφασίσει εάν αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλο για το παιδί σας.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να προκληθούν κατά την διάρκεια, ή/και λίγο μετά τη χορήγηση του Zolgensma στο παιδί σας. Πιθανά σημεία για τα οποία πρέπει να προσέχετε περιλαμβάνουν κνησμούς εξάνθημα, χλωμό δέρμα, έμετο, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή του λαιμού (το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή) ή/και αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση. Μιλήστε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας αμέσως εάν παρατηρήσετε ότι το παιδί σας αναπτύσσει αυτά ή οποιαδήποτε άλλα νέα σημεία ή συμπτώματα κατά την διάρκεια ή/και λίγο μετά από τη χορήγηση της θεραπείας με Zolgensma. Πριν το παιδί σας πάρει εξιτήριο, ο γιατρός θα σας δώσει πληροφορίες σχετικά με το τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που το παιδί σας εμφανίσει νέες ανεπιθύμητες ενέργειες ή ανεπιθύμητες ενέργειες που επανέρχονται μόλις φύγετε από την ιατρική μονάδα.

Ηπατικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας προτού αυτό το φάρμακο χορηγηθεί, εάν το παιδί σας έχει οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα. Αυτό το φάρμακο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ενζύμων (πρωτεΐνες οι οποίες βρίσκονται μέσα στο σώμα) που παράγονται από το ήπαρ ή βλάβη στο ήπαρ. Η βλάβη στο ήπαρ μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, που περιλαμβάνουν ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Πιθανά σημεία τα οποία θα πρέπει να προσέξετε αφού χορηγηθεί στο παιδί σας αυτό το φάρμακο περιλαμβάνουν έμετο, ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών), ή μειωμένη εγρήγορση (βλέπε παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες). Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε ότι το παιδί σας αναπτύσσει οποιαδήποτε συμπτώματα που υποδηλώνουν βλάβη του ήπατος.

Το παιδί σας θα υποβληθεί σε μία αιματολογική εξέταση προκειμένου να ελεγχθεί πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ προτού ξεκινήσει η θεραπεία με το Zolgensma. Επίσης, το παιδί σας θα υποβάλλεται τακτικά σε αιματολογικές εξετάσεις για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία προκειμένου να παρακολουθείται για αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα.

Λοίμωξη

Μία λοίμωξη (π.χ. κρύωμα, γρίπη ή βρογχίτιδα) πριν ή μετά τη θεραπεία με το Zolgensma μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές επιπλοκές. Οι φροντιστές και οι στενές επαφές του ασθενούς θα πρέπει να ακολουθούν πρακτικές πρόληψης της λοίμωξης (π.χ. υγιεινή των χεριών, πρωτόκολλο διαχείρισης βήχα/φτερνίσματος, περιορισμό πιθανών επαφών). Χρειάζεται να προσέξετε για σημεία λοίμωξης όπως βήχας, συριγμός, φτέρνισμα, ρινική καταρροή, ερεθισμός του φάρυγγα ή πυρετός. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε ότι το παιδί σας αναπτύσσει συμπτώματα ενδεικτικά λοίμωξης **πριν ή μετά** τη θεραπεία με Zolgensma.

Τακτικές αιματολογικές εξετάσεις

Αυτό το φάρμακο μπορεί να μειώσει τον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοκυτοπενία). Χρειάζεται να προσέξετε για πιθανά σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα αφότου χορηγηθεί στο παιδί σας το Zolgensma όπως μη φυσιολογικός μωλωπισμός ή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες). Οι περισσότερες περιπτώσεις με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων που αναφέρθηκαν προκλήθηκαν εντός των τριών πρώτων εβδομάδων από τη χορήγηση του Zolgensma στο παιδί.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Zolgensma, το παιδί σας θα υποβληθεί σε μία αιματολογική εξέταση προκειμένου να ελεγχθεί η ποσότητα των αιμοσφαιρίων (συμπεριλαμβανομένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων), όπως επίσης και το επίπεδο της τροπονίνης-I στο σώμα του. Θα υποβληθεί επίσης σε εξέταση αίματος για να ελεγχθεί το επίπεδο της κρεατινίνης, το οποίο είναι ένας δείκτης για το πώς λειτουργούν τα νεφρά. Επίσης, το παιδί σας θα υποβάλλεται τακτικά σε αιματολογικές εξετάσεις για ένα διάστημα μετά τη θεραπεία προκειμένου να παρακολουθείται για αλλαγές στα επίπεδα των αιμοπεταλίων.

Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης-I (μία πρωτεΐνη της καρδιάς)

Το Zolgensma μπορεί να ανεβάσει τα επίπεδα μίας πρωτεΐνης της καρδιάς που ονομάζεται τροπονίνη-I. Αυτό μπορεί να αποδειχθεί σε εργαστηριακές εξετάσεις τις οποίες θα εκτελέσει ο γιατρός του παιδιού σας όπως απαιτείται.

Μη φυσιολογική πήξη του αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια)

Έχουν υπάρξει αναφορές ασθενών που αναπτύσσουν θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια γενικά εντός των πρώτων δύο εβδομάδων μετά τη θεραπεία με Zolgensma. Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια συνοδεύεται με μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη (αιμοπετάλια) και μπορεί να είναι θανατηφόρα. Αυτοί οι θρόμβοι αίματος μπορεί να επηρεάσουν τα νεφρά του παιδιού σας. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να θέλει να ελέγξει το αίμα του παιδιού σας (αριθμός αιμοπεταλίων) και την πίεση του αίματος. Πιθανά σημεία που θα πρέπει να προσέξετε αφού χορηγηθεί το Zolgensma στο παιδί σας περιλαμβάνουν εύκολο μωλωπισμό, επιληπτικούς σπασμούς (κρίσεις) ή μείωση της παραγωγής ούρων (βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες). Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν το παιδί σας αναπτύξει οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Αφότου το παιδί σας λάβει θεραπεία με το Zolgensma, δεν θα είναι δυνατό να δώσει αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα. Αυτό συμβαίνει γιατί το Zolgensma είναι φάρμακο γονιδιακής θεραπείας.

Άλλα φάρμακα και Zolgensma

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Πρεδνιζολόνη

Στο παιδί σας θα δοθεί επίσης ένα κορτικοστεροειδές φάρμακο όπως η «πρεδνιζολόνη» για περίπου 2 μήνες ή περισσότερο (βλ. επίσης παράγραφο 3) ως μέρος της θεραπείας με το Zolgensma. Το «κορτικοστεροειδές» φάρμακο θα βοηθήσει στη διαχείριση οποιασδήποτε αύξησης στα ηπατικά ένζυμα την οποία θα μπορούσε να αναπτύξει το παιδί σας αφότου του χορηγηθεί το Zolgensma.

Εμβολιασμοί

Καθώς τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος (άμυνα), **ο γιατρός του παιδιού σας ενδέχεται να αποφασίσει να καθυστερήσει τη χορήγηση κάποιων εμβολίων** ενόσω το παιδί σας λαμβάνει θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον νοσοκόμο του παιδιού σας εάν έχετε απορίες.

Το Zolgensma περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 4,6 mg νατρίου ανά mL, που ισοδυναμεί με 0,23% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα. Κάθε φιαλίδιο των 5,5-mL περιέχει 25,3 mg νατρίου, και κάθε φιαλίδιο των 8,3-mL περιέχει 38,2 mg νατρίου.

Επιπλέον πληροφορίες για γονείς/φροντιστές

Προχωρημένη SMA

Το Zolgensma μπορεί να διασώσει ζώντες κινητικούς νευρώνες, αλλά δεν διασώζει νεκρούς νευρώνες. Παιδιά με λιγότερα βαριά συμπτώματα SMA (όπως απόντα αντανακλαστικά ή μειωμένο μυϊκό τόνο) ενδέχεται να έχουν επαρκείς ζώντες κινητικούς νευρώνες για να ωφεληθούν σημαντικά από τη θεραπεία με το Zolgensma. Το Zolgensma μπορεί να μην λειτουργήσει τόσο καλά σε παιδιά με βαριάς μορφής μυϊκή αδυναμία ή παράλυση, αναπνευστικά προβλήματα ή τα οποία δεν είναι ικανά να καταπιούν, ή σε παιδιά τα οποία έχουν σημαντική δυσπλασία (όπως καρδιακά ελλείμματα), συμπεριλαμβανομένων ασθενών με SMA Τύπου 0, καθώς μπορεί να υπάρχει περιορισμένη ενδεχόμενη βελτίωση μετά τη θεραπεία με το Zolgensma. Ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να δοθεί στο παιδί σας αυτό το φάρμακο.

Κίνδυνος όγκων σχετιζόμενων με πιθανή εισαγωγή στο DNA

Υπάρχει πιθανότητα, θεραπείες όπως το Zolgensma να εισαχθούν στο DNA των κυττάρων του ανθρώπινου σώματος. Ως συνέπεια, το Zolgensma θα μπορούσε να συμβάλλει στον κίνδυνο όγκων λόγω της φύσης του φαρμάκου. Θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό του παιδιού σας. Σε περίπτωση εμφάνισης όγκου, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να πάρει ένα δείγμα για περαιτέρω αξιολόγηση.

Φροντίδα υγιεινής

Η δραστική ουσία στο Zolgensma ενδέχεται προσωρινά να αποβάλλεται μέσω των σωματικών απεκκρίσεων του παιδιού σας. Αυτό ονομάζεται «αποβολή». Οι γονείς και οι φροντιστές θα πρέπει να τηρείτε τους κανόνες καλής υγιεινής των χεριών για έως και 1 μήνα μετά τη χορήγηση του Zolgensma στο παιδί σας. Θα πρέπει να φοράτε προστατευτικά γάντια όταν έρχεστε σε άμεση επαφή με τα σωματικά υγρά ή τις απεκκρίσεις του παιδιού σας και μετά να πλένετε σχολαστικά τα χέρια σας με σαπούνι και χλιαρό τρεχούμενο νερό, ή με απολυμαντικό χεριών με βάση το οινόπνευμα. Θα πρέπει να γίνεται χρήση διπλής σακούλας για να απορρίπτετε λερωμένες πάνες και άλλες απεκκρίσεις. Οι πάνες μίας χρήσης μπορούν ακόμα να απορρίπτονται στα οικιακά απορρίμματα.

Θα πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε αυτές τις οδηγίες για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη θεραπεία του παιδιού σας με το Zolgensma. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον νοσοκόμο του παιδιού σας εάν έχετε απορίες.

3. Πώς χορηγείται το Zolgensma

Το Zolgensma θα χορηγηθεί από ένα γιατρό ή νοσοκόμο εκπαιδευμένο στη διαχείριση της πάθησης του παιδιού σας.

Ο γιατρός θα υπολογίσει την ποσότητα του Zolgensma που θα λάβει το παιδί σας σύμφωνα με το σωματικό βάρος του παιδιού σας. Το Zolgensma χορηγείται ενδοφλεβίως (εντός μίας φλέβας) μέσω μίας εφάπαξ έγχυσης (στάγδην) για περίπου 1 ώρα.

Το Zolgensma θα χορηγηθεί στο παιδί σας ΜΙΑ ΦΟΡΑ μόνο.

Στο παιδί σας θα χορηγηθεί επίσης πρεδνιζολόνη (ή κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές) από το στόμα, ξεκινώντας 24 ώρες προτού του χορηγηθεί το Zolgensma. Η δόση του κορτικοστεροειδούς θα εξαρτάται επίσης από το σωματικό βάρος του παιδιού σας. Ο γιατρός του παιδιού σας θα υπολογίσει τη συνολική δόση που θα του χορηγηθεί.

Στο παιδί σας θα χορηγείται θεραπεία με κορτικοστεροειδή ημερησίως για περίπου 2 μήνες μετά τη δόση του Zolgensma, ή μέχρι μειωθούν σε ένα αποδεκτό επίπεδο τα ηπατικά ένζυμα του παιδιού σας. Ο γιατρός θα μειώνει αργά τη δόση του κορτικοστεροειδούς μέχρι να μπορέσει να σταματήσει τελείως η θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν το παιδί σας αναπτύξει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μωλωπισμός ή αιμορραγία για μεγαλύτερο διάστημα από το σύννηδες εάν το παιδί σας τραυματιστεί – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- έμετος, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών) ή μειωμένη εγρήγορση - αυτά μπορεί να είναι σημεία βλάβης του ήπατος (συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας).
- εύκολος μωλωπισμός, επιληπτικοί σπασμοί (κρίσεις), μείωση στην παραγωγή ούρων – αυτά μπορεί να είναι σημεία θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.
- αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 2, «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας εάν το παιδί σας αναπτύξει οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα που φαίνονται σε αιματολογικές εξετάσεις.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- έμετος.
- πυρετός.
- αυξήσεις της τροπονίνης-I (μία πρωτεΐνη της καρδιάς) στις εργαστηριακές εξετάσεις.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zolgensma

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Οι ακόλουθες πληροφορίες είναι για τους επαγγελματίες υγείας που θα προετοιμάσουν και θα χορηγήσουν αυτό το φάρμακο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Τα φιαλίδια θα μεταφέρονται κατεψυγμένα (θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των -60°C).

Μετά την παραλαβή, τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται αμέσως σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C, και στο αρχικό κουτί. Η θεραπεία με το Zolgensma θα πρέπει να ξεκινά εντός 14 ημερών από την παραλαβή των φιαλιδίων.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Φάρμακο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή απόβλητα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των βιολογικών αποβλήτων. Καθώς αυτό το φάρμακο θα χορηγηθεί από γιατρό, ο γιατρός είναι υπεύθυνος για την σωστή απόρριψη του προϊόντος. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zolgensma

- Η δραστική ουσία είναι το onasemnogene abeparvovec. Κάθε φιαλίδιο περιέχει onasemnogene abeparvovec με ονομαστική συγκέντρωση 2×10^{13} φορείς γονιδιώματος/mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι τρομεθαμίνη, μαγνήσιο χλωριούχο, νάτριο χλωριούχο, πολοξαμέρη 188, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμο.

Εμφάνιση του Zolgensma και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Zolgensma είναι ένα διαφανές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως απαλό λευκό διάλυμα για έγχυση.

Το Zolgensma διατίθεται σε φιαλίδια που περιέχουν ονομαστικό όγκο πλήρωσης είτε 5,5 mL ή 8,3 mL. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε κουτί θα περιέχει από 2 έως 14 φιαλίδια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Σημαντικό: Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) προτού χρησιμοποιήσετε.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Θα πρέπει να τηρούνται οι τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.

Χειρισμός

- Ο χειρισμός του Zolgensma θα πρέπει να γίνεται με άσηπτο τρόπο υπό στείρες συνθήκες.
- Μέσα ατομικής προστασίας (συμπεριλαμβάνονται γάντια, γυαλιά ασφαλείας, εργαστηριακή ποδιά και μανίκια) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά το χειρισμό ή τη χορήγηση του Zolgensma. Το προσωπικό δεν θα πρέπει να χειρίζεται το Zolgensma εάν υπάρχουν εκδορές ή αμυχές στο δέρμα.
- Όλες οι διαρροές του Zolgensma πρέπει να σκουπίζονται με επιθέματα απορροφητικής γάζας και η περιοχή της διαρροής πρέπει να απολυμαίνεται με διάλυμα χλωρίνης και στη συνέχεια με μαντηλάκια οινόπνευματος. Όλα τα υλικά καθαρισμού πρέπει να τοποθετούνται σε διπλή σακούλα και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Όλα τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Zolgensma (π.χ. φιαλίδιο, όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την ένεση, συμπεριλαμβανομένων των στειρών οθονίων και των βελόνων) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.

Τυχαία έκθεση

Η τυχαία έκθεση στο Zolgensma πρέπει να αποφεύγεται.

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο δέρμα, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με νερό και σαπούνι για τουλάχιστον 15 λεπτά. Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στα μάτια, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να εκπλυθεί σχολαστικά με νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά.

Φύλαξη

Τα φιαλίδια θα μεταφέρονται κατεψυγμένα (θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των -60°C). Μετά την παραλαβή, τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται αμέσως σε ψυγείο στους 2°C έως 8°C, και στο αρχικό κουτί. Η θεραπεία με το Zolgensma θα πρέπει να ξεκινά εντός 14 ημερών από την παραλαβή των φιαλιδίων. Η ημερομηνία παραλαβής θα πρέπει να σημειώνεται επάνω στο αρχικό κουτί προτού το προϊόν αποθηκευτεί στο ψυγείο.

Προετοιμασία

Τα φιαλίδια θα πρέπει να αποψύχονται πριν τη χρήση:

- Για συσκευασίες που περιέχουν έως και 9 φιαλίδια – αποψύξτε για περίπου 12 ώρες στο ψυγείο (2°C έως 8°C) ή για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C).
- Για συσκευασίες που περιέχουν έως και 14 φιαλίδια – αποψύξτε για περίπου 16 ώρες στο ψυγείο (2°C έως 8°C) ή για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C).

Μην χρησιμοποιήσετε το Zolgensma εάν δεν έχει αποψυχθεί.

Αφότου αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.

Μετά την απόψυξη, ανακινήστε απαλά το Zolgensma. ΜΗΝ αναταράσσετε.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό αφότου το κατεψυγμένο προϊόν αποψυχθεί και πριν από τη χορήγηση.

Μετά την απόψυξη, το Zolgensma θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν.

Χορήγηση

Το Zolgensma πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ΜΙΑ ΦΟΡΑ μόνο.

Η δόση του Zolgensma και ο ακριβής αριθμός φιαλιδίων που απαιτούνται για κάθε ασθενή υπολογίζεται σύμφωνα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.5 της ΠΧΠ).

Για να χορηγήσετε το Zolgensma, αποσύρετε ολόκληρο τον όγκο δόσης εντός της σύριγγας. Μόλις ο όγκος δόσης συλλεχθεί μέσα στη σύριγγα, πρέπει να χορηγηθεί εντός 8 ωρών. Αφαιρέστε τυχόν αέρα που υπάρχει μέσα στη σύριγγα πριν χορηγήσετε στον ασθενή μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω ενός φλεβικού καθετήρα. Συνιστάται η εισαγωγή ενός δευτερεύοντος («εφεδρικού») καθετήρα σε περίπτωση απόφραξης στον κύριο καθετήρα.

Το Zolgensma θα πρέπει να χορηγείται με την αντλία σύριγγας ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση με αργή έγχυση διάρκειας περίπου 60 λεπτών. Πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ταχεία έγχυση ή bolus. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, θα πρέπει να γίνεται έκπλυση της γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.

Μπορεί να παρουσιαστεί προσωρινή αποβολή του Zolgensma, κυρίως μέσω των σωματικών απεκκρίσεων. Οι φροντιστές και οι οικογένειες των ασθενών θα πρέπει να συμβουλευονται τις ακόλουθες οδηγίες σχετικά με τον σωστό χειρισμό των σωματικών υγρών και απεκκρίσεων του ασθενούς:

- Απαιτείται καλή υγιεινή των χεριών (να φορούν προστατευτικά γάντια και μετά να πλένουν τα χέρια τους σχολαστικά με σαπούνι και χλιαρό τρεχούμενο νερό, ή με απολυμαντικό χεριών με βάση το οινόπνευμα) όταν έρχονται σε άμεση επαφή με σωματικά υγρά και απεκκρίσεις του ασθενούς για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη θεραπεία με το Zolgensma.
- Οι πάνες μίας χρήσης θα πρέπει να σφραγίζονται σε διπλές πλαστικές σακούλες και μπορούν να απορρίπτονται στα οικιακά απορρίμματα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για το onasemnogene aberavonoc, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων για τις «αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων» και για τις «καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες» από τις κλινικές μελέτες, τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν onasemnogene aberavonoc θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το onasemnogene aberavonoc, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) onasemnogene aberavonoc παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.