

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zolgensma 2×10^{13} ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Onasemnogene abeparvovec huwa prodott mediċinali ta' terapija ġenetika li jesprimi l-proteina tal-bniedem ta' sopravivenza tal-motonewruni (SMN). Dan huwa vettur ibbażat fuq serotip 9 tal-virus assoċjat ma' adeno rikombinanti li ma jirreplikax (AAV9) li fih is-cDNA tal-ġene uman SMN taħt il-kontroll tal-promotur ibridu tas-sustanza li ssaħħaħ iċ-ċitomegalovirus/ β -actin tat-tiġieġ.

Onasemnogene abeparvovec jiġi prodott f'ċelluli tal-kliewi embrijoniċi tal-bniedem permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

2.2 Ghamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull mL fih onasemnogene abeparvovec b'koncentrazzjoni nominali ta' 2×10^{13} ġenomi tal-vettur (vg). Il-kunjetti ser ikun fihom volum li jista' jiġi estratt ta' mhux inqas minn jew 5.5 mL jew 8.3 mL. In-numru totali ta' kunjetti u l-kombinazzjoni ta' volumi tal-mili f'kull pakkett lest ser jiġi individwalizzat biex jissodisfa r-rekwiżiti tad-dożaġġ għal pazjenti individwali skont il-piż tagħhom (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.5).

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mmol sodium għal kull mL.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara għal ftit opaka, bla kulur għal abjad mitfi.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zolgensma huwa indikat għat-trattament ta':

- pazjenti b'atrofija muskolari spinali 5q (SMA) b'mutazzjoni biallelika fil-ġene *SMN1* u dijanjozi klinika ta' SMA tat-Tip 1, jew
- pazjenti b'5q SMA b'mutazzjoni biallelika fil-ġene *SMN1* u sa 3 kopji tal-ġene *SMN2*.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u għandu jingħata f'ċentri kliniċi u għandu jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġar ta' pazjenti b'SMA.

Qabel l-ghoti ta' onasemnogene abeparvovec, huwa meħtieġ ittestjar tal-laboratorju tal-linja bażi, inkluż, imma mhux limitat għal:

- ittestjar tal-antikorp AAV9 permezz ta' assaġġ validat kif xieraq,
- funzjoni tal-fwied: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), bilirubina totali, albumina, ħin tat-tromboplastina, ħin tat-tromboplastina parzjali (PTT), u proporzjon normalizzata internazzjonali (INR),
- kreatinina,
- għadd sħiħ tad-demem (inkluż l-għadd tal-emoglobina u tal-plejtlits), u
- troponin-I.

Il-ħtieġa għal monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-fwied, l-għadd tal-plejtlits u troponin-I wara l-ghoti u l-ħtieġa għal trattament bil-kortikosteroidi għandha tiġi kkunsidrata meta jiġi stabbilit meta jingħata t-trattament ta' onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.4).

Minhabba zieda fir-riskju ta' rispons immuni sistemiku serju, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu stabbli klinikament fejn tidhol il-qagħda tas-saħħa b'mod ġeneriku (eż. il-livell ta' idratazzjoni u l-qagħda nutrittiva, in-nuqqas ta' infezzjoni) qabel ma tingħata l-infuzjoni ta' onasemnogene abeparvovec. F'każ ta' infezzjonijiet attivi akuti jew kroniċi mhux ikkontrollati, it-trattament għandu jiġi pospost sakemm l-infezzjoni tfiq u l-pazjent ikun stabbli klinikament (ara sottosezzjonijiet 4.2 'Reġim immunomodulatorju' u 4.4 'Rispons immuni sistemiku').

Požoloġija

Għal infuzjoni ġol-vini ta' doża waħda biss.

Il-pazjenti se jirċievu doża ta' 1.1×10^{14} vg/kg onasemnogene abeparvovec nominali. Il-volum totali jiġi determinat mill-piż tal-ġisem tal-pazjent.

Tabella 1 tagħti d-dożaġġ rakkomandat għal pazjenti li jiżnu 2.6 kg sa 21.0 kg.

Tabella 1 Dożaġġ rakkomandat abbazi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent

Medda tal-piż tal-pazjent (kg)	Doża (vg)	Volum totali tad-doża ^a (mL)
2.6 – 3.0	3.3×10^{14}	16.5
3.1 – 3.5	3.9×10^{14}	19.3
3.6 – 4.0	4.4×10^{14}	22.0
4.1 – 4.5	5.0×10^{14}	24.8
4.6 – 5.0	5.5×10^{14}	27.5
5.1 – 5.5	6.1×10^{14}	30.3
5.6 – 6.0	6.6×10^{14}	33.0
6.1 – 6.5	7.2×10^{14}	35.8
6.6 – 7.0	7.7×10^{14}	38.5
7.1 – 7.5	8.3×10^{14}	41.3
7.6 – 8.0	8.8×10^{14}	44.0
8.1 – 8.5	9.4×10^{14}	46.8
8.6 – 9.0	9.9×10^{14}	49.5
9.1 – 9.5	1.05×10^{15}	52.3
9.6 – 10.0	1.10×10^{15}	55.0
10.1 – 10.5	1.16×10^{15}	57.8
10.6 – 11.0	1.21×10^{15}	60.5
11.1 – 11.5	1.27×10^{15}	63.3
11.6 – 12.0	1.32×10^{15}	66.0
12.1 – 12.5	1.38×10^{15}	68.8
12.6 – 13.0	1.43×10^{15}	71.5
13.1 – 13.5	1.49×10^{15}	74.3
13.6 – 14.0	1.54×10^{15}	77.0
14.1 – 14.5	1.60×10^{15}	79.8
14.6 – 15.0	1.65×10^{15}	82.5
15.1 – 15.5	1.71×10^{15}	85.3
15.6 – 16.0	1.76×10^{15}	88.0
16.1 – 16.5	1.82×10^{15}	90.8
16.6 – 17.0	1.87×10^{15}	93.5
17.1 – 17.5	1.93×10^{15}	96.3
17.6 – 18.0	1.98×10^{15}	99.0
18.1 – 18.5	2.04×10^{15}	101.8
18.6 – 19.0	2.09×10^{15}	104.5
19.1 – 19.5	2.15×10^{15}	107.3
19.6 – 20.0	2.20×10^{15}	110.0
20.1 – 20.5	2.26×10^{15}	112.8
20.6 – 21.0	2.31×10^{15}	115.5

^a NOTA: In-numru ta' kunjetti għal kull kitt u n-numru mehtieg ta' kitts jiddependi fuq il-piż. Il-volum tad-doża jiġi kkalkulat permezz tal-ogħla limitu tal-medda tal-piż tal-pazjent.

Reġim immunomodulatorju

Ser isehh rispons immuni għall-kapsida ta' AAV9 wara l-ġhoti ta' onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.4). Dan jista' jwassal għal żidiet fl-aminotransferases tal-fwied, żidiet ta' troponin-I, jew għadd tal-plejtlits mnaqqas (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Sabiex jitnaqqas ir-rispons immuni, hija rakkomandata immunomodulazzjoni bil-kortikosteroidi. Meta jkun fattibbli, l-iskeda tat-tilqim tal-pazjent għandha tiġi aġġustata biex takkomoda l-ġhoti tal-kortikosteroidi konkomitanti qabel u wara l-infużjoni ta' onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.5).

Qabel il-bidu tar-reġim immunomodulatorju u qabel l-ġhoti ta' onasemnogene abeparvovec, il-pazjent għandu jiġi ċċekkjat għal sinjali u sintomi ta' marda infettiva attiva ta' kwalunkwe natura.

Il-bidu 24 siegħa qabel l-infużjoni ta' onasemnogene abeparvovec huwa rakkomandat li jinbada reġim immunomodulatorju billi tiġi segwita l-iskeda ta' hawn taht (ara Tabella 2). Jekk fi kwalunkwe mument il-pazjenti ma jirreaġixxux kif jixraq għal prednisolone orali ekwivalenti għal 1 mg/kg/jum, abbażi tal-kors kliniku tal-pazjent, wieħed għandu jikkunsidra li ssir konsultazzjoni minnufih ma' gastroenterologu jew epatologu pedjatriċi u jsir aġġustament tar-reġim immunomodulatorju rakkomandat, li jinkludi durata itwal jew jew titwil fil-proċess tat-tnaqqis tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Jekk it-terapija b'kortikosteroidi orali mhijiex tollerabbli wieħed jista' jikkunsidra li jagħti kortikosteroidi ġol-vina skont kif indikat klinikament.

Tabella 2 Reġim immunomodulatorju qabel u wara l-infużjoni

Qabel l-infużjoni	24 siegħa qabel onasemnogene abeparvovec	Prednisolone mill-ħalq 1 mg/kg/jum (jew ekwivalenti jekk jintuża kortikosteroid ieħor)
Wara l-infużjoni	30 jum (inkluż il-jum tal-ġhoti ta' onasemnogene abeparvovec)	Prednisolone mill-ħalq 1 mg/kg/jum (jew ekwivalenti jekk jintuża kortikosteroid ieħor)
	Segwit minn 28 jum: <i>Għal pazjenti b'sejbiet mhux sinifikanti (eżami kliniku normali, bilirubina totali normali u li l-valuri ALT u AST tagħhom ikunu t-tnejn taht 2 × l-ogħla limitu tan-normal (ULN)) fi tmiem il-perjodu ta' 30 jum:</i>	Il-kortikosteroidi sistemici għandhom jitnaqqsu bil-mod il-mod.
	jew <i>Għal pazjenti b'anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied fi tmiem il-perjodu ta' 30 jum: li jibqgħu sakemm il-valuri AST u ALT ikunu taht 2 × ULN u l-valutazzjonijiet l-oħra kollha (eż. bilirubina totali) jirritornaw għal medda normali, segwiti minn tnaqqis tul 28 jum jew aktar jekk meħtieġ.</i>	Tnaqqis ta' prednisolone (jew ekwivalenti jekk jintuża kortikosteroidieħor), eż. ġimagħtejn b'0.5 mg/kg/jum imbagħad ġimagħtejn b'0.25 mg/kg/jum prednisolone orali Kortikosteroidi sistemici (ekwivalenti għal prednisolone orali 1 mg/kg/jum) Il-kortikosteroidi sistemici għandhom jitnaqqsu bil-mod il-mod.

Il-funzjoni tal-fwied (ALT, AST, bilirubina totali) għandhom ikunu mmonitorati f'intervalli regolari għal mill-inqas 3 xhur wara li tingħata l-infużjoni b' onasemnogene abeparvovec (fl-ewwel xahar u matul il-perjodu shiħ li matulu qed jitnaqqsu l-kortikosteroidi kull ġimgħa, u wara kull ġimagħtejn għal xahar ieħor), u fi żminijiet oħrajn skont kif indikat klinikament. Pazjenti fejn ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied qed imorru għall-aġar u/jew li għandhom sinjali jew sintomi ta' mard akut għandhom ikunu evalwati mill-qrib minnufih klinkament (ara sezzjoni 4.4).

Jekk jintuża kortikosteroid ieħor mit-tabib minflok prednisolone, għandhom jittiehdu kunsiderazzjonijiet u approċċ simili biex titnaqqas id-doża wara 30 jum kif xieraq.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' onasemnogene abeparvovec ma' ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u t-terapija b'onasemnogene abeparvovec għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa. M'għandux jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'ALT, AST, bil-livelli tal-bilirubina totali (hlief minhabba suffejra tat-trabi tat-twelid) ta' $>2 \times \text{ULN}$ jew b'seroloġija pożittiva għall-epatite B jew epatite C ma' ġewx studjati waqt l-istudji kliniċi b'onasemnogene abeparvovec. It-terapija b'onasemnogene abeparvovec għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). M'għandux jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża.

Ġenotip OSMN1/1SMN2

M'għandux jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża f'pazjenti b'mutazzjoni biallelika tal-ġene SMN1 u kopja waħda biss ta' SMN2 (ara sezzjoni 5.1).

Antikorpi kontra AAV9

M'għandux jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża f'pazjenti b'titri tal-antikorp kontra AAV9 'il fuq minn 1:50 (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' onasemnogene abeparvovec fi trabi tat-twelid prematuri qabel jilhq u l-età ta' ġestazzjoni ta' terminu shih għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa ma' ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli. L-għoti ta' onasemnogene abeparvovec għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa għax it-trattament konkomitanti bil-kortikosteroidi jista' jaffettwa b'mod avvers l-iżvilupp newroloġiku.

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti ta' età ta' sentejn u aktar jew b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 13.5 kg. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' onasemnogene abeparvovec f'dawn il-pazjenti ma' ġewx determinati. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.1. M'għandux jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża (ara Tabella 1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu għal ġol-vini.

Onasemnogene abeparvovec jingħata bħala infużjoni ġol-vini ta' doża waħda. Dan għandu jingħata b'pompa tas-siringa bħala infużjoni ġol-vini waħda b'infużjoni bil-mod ta' madwar 60 minuta. M'għandux jingħata bħala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

Id-dhul ta' kateter sekondarju ("back-up") huwa rakkomandat f'każ ta' imblokk tal-kateter primarju. Wara li titlesta l-infużjoni, il-linja għandha titlaħlaħ ma' kloru tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel l-immaniġġjar jew l-għoti tal-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih organiżmu modifikat ġenetikament. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom għalhekk jieħdu l-prekawzjonijiet meħtieġa (użu ta' ingwanti, nuċċalijiet tas-sikurezza, ġagaga tal-laboratorju u kmiem) huma u jhejju jew jagħtu l-prodott (ara sezzjoni 6.6).

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-immaniġġjar, l-espożizzjoni aċċidentali u r-rimi (inkluż l-immaniġġjar kif suppost tal-iskart tal-ġisem) ta' onasemnogene abeparvovec ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissibilità

Sabiex tittejjeb it-trasmissibilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Immunità preeżistenti kontra AAV9

Il-formazzjoni ta' antikorp kontra AAV9 tista' sseħħ wara espożizzjoni naturali. Kien hemm diversi studji dwar il-prevalenza tal-antikorpi AAV9 fil-popolazzjoni ġenerali li juru rati baxxi ta' espożizzjoni preċedenti għal AAV9 fil-popolazzjoni pedjatrika. Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għall-preżenza ta' antikorpi AAV9 qabel l-infużjoni b' onasemnogene abeparvovec. L-ittestjar mill-ġdid jista' jsir jekk it-titri tal-antikorp AAV9 jiġu rrapportati bħala '1 fuq minn 1:50. Għadu mhux magħruf jekk u taht liema kundizzjonijiet onasemnogene abeparvovec jista' jingħata b' mod sigur u effettiv fil-preżenza ta' antikorpi kontra AAV9 'il fuq minn 1:50 (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

SMA avvanzata

Peress li s-SMA tirriżulta fi ħsara progressiva u mhux riversibbli lill-motonewruni, il-benefiċċju ta' onasemnogene abeparvovec f' pazjenti sintomatiċi jiddependi fuq il-grad tal-piż tal-marda fi żmien it-trattament, bi trattament aktar bikri li jirriżulta f' benefiċċju potenzjali oghla. Filwaqt li pazjenti b' SMA sintomatika avvanzata mhux se jiksbu l-istess żvilupp tal-funzjoni motorika gross bħal oħrajn b' saħħithom mhux affettwati, dawn jistgħu jibbenifikaw klinikament minn terapija ta' sostituzzjoni tal-ġeni, li tiddependi fuq l-avvanz tal-marda meta jingħata t-trattament (ara sezzjoni 5.1).

It-tabib li jkun qed jagħti t-trattament għandu jikkunsidra li l-benefiċċju jonqos serjament f' pazjenti b' dgħufija tal-muskoli profonda u insuffiċjenza respiratorja, pazjenti fuq ventilazzjoni permanenti, u pazjenti li ma jistgħux jibilgħu.

Il-profil tal-benefiċċju/riskju ta' onasemnogene abeparvovec f' pazjenti b' SMA avvanzata, li jinżammu ħajjin permezz ta' ventilazzjoni permanenti u mingħajr il-ħila li jikbru u jiżviluppaw tajjeb mhuwiex determinat.

Immunogeniċità

Ser isseħħ rispons immuni għall-AAV9 wara l-infużjoni ta' onasemnogene abeparvovec, inkluż formazzjoni tal-antikorpi kontra l-kapsida AAV9 u rispons immuni medjat miċ-ċelloli T, minkejja r-reġim immunomodulatorju rakkomandat f' sezzjoni 4.2 (ara wkoll is-sotto sezzjoni '*Rispons immuni sistemiku*' hawn taht).

EpatossicITÀ

L-epatossicITÀ minhabba s-sistema immuni tidher ġeneralment bħala livelli għoljin ta' ALT u/jew AST. Kienu rrapportati ħsara serja u akuta fil-fwied u insufficjenza gravi fil-fwied, inkluż każijiet ta' mewt, meta ntuża onasemnogene abeparvovec, fi żmien xahrejn wara l-infuzjoni u minkejja li ngħataw kortikosteroidi qabel l-infuzjoni u warajha. L-epatossicITÀ minhabba s-sistema immuni taf tkun teħtieġ agġustament tar-reġim immunomodulatorju li jinkludi durata itwal, jew titwil fil-proċess tat-tnaqqis tal-kortikosteroidi.

- Ir-riskji u l-beneficċji tat-terapija b'onasemnogene abeparvovec għandha titqies bil-għaġal f'każ ta' pazjenti b'indeboliment epatiku eżistenti minn qabel.
- Il-pazjenti b'indeboliment tal-fwied eżistenti minn qabel jew b'infezzjoni virali tal-fwied akuta jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' ħsara fil-fwied serju u akut (ara sezzjoni 4.2).
- L-għoti ta' vettur AAV ta' spiss jirriżulta f'żidiet fl-aminotrasferase.
- Seħħ korriment tal-fwied serju akut u insufficjenza akuta tal-fwied b'onasemnogene abeparvovec. Kienu rrapportati każijiet ta' ħsara gravi fil-fwied b'riżultati fatali (ara sezzjoni 4.8).
- Qabel l-infuzjoni, il-funzjoni tal-fwied tal-pazjenti kollha għandha tiġi vvalutata permezz ta' eżami kliniku u ttestjar tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.2).
- Sabiex jiġu mminimizzati żidiet potenzjali fl-aminotrasferase, għandu jingħata kortikosteroid sistemiku lill-pazjenti kollha qabel u wara infuzjoni ta' onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.2).
- Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata b'intervalli regolari għal tal-inqas 3 xhur wara l-infuzjoni, u f'perjodi oħrajn skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).
- Pazjenti fejn ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied qed imorru għall-aġar u/jew li għandhom sinjali jew sintomi ta' mard akut għandhom ikunu evalwati minnufih klinkament u jkunu evalwati mill-qrib.
- F'każ ta' ħsara epatika ssuspettata, huwa rrakkomandat li ssir konsultazzjoni f'waqtha ma' gastroenterologu jew epatologu pedjatriċi, isir agġustament tar-reġim immunomodulatorju rrakkomandat u jsiru aktar testijiet (eż. albumina, ħin tal-protrombina, PTT, u INR).

AST/ALT/bilirubina totali għandhom jiġu vvalutati kull ġimgħa għall-ewwel xahar wara l-infuzjoni b'onasemnogene abeparvovec u matul il-perjodu sħiħ li matulu qed jitnaqqsu l-kortikosteroidi. It-tnaqqis ta' prednisolone m'għandux jitqies sakemm il-livelli tal-AST/ALT ma jkunux anqas minn 2 x ULN u l-evalwazzjonijiet l-oħrajn kollha (eż. il-bilirubina totali) ma jmorrux lura għal-livelli normali (ara sezzjoni 4.2). Jekk fi tmiem il-perjodu tat-tnaqqis tal-kortikosteroidi l-pazjent jinstab stabbli klinkament b'riżultati insinifikanti, wieħed xorta għandu jibqa' josserva l-funzjoni tal-fwied kull ġimagħtejn għal xahar ieħor

Tromboċitopenija

Ġie osservat tnaqqis temporanju fl-għadd ta' plejtlits, li xi whud minnu ssodisfa l-kriterji għal tromboċitopenija, fi studji kliniċi b'onasemnogene abeparvovec. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, il-valur l-aktar baxx tal-plejtlits seħħ l-ewwel ġimgħa wara infuzjoni ta' onasemnogene abeparvovec.

Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq b'għadd tal-plejtlits ta' $<25 \times 10^9/L$ kienu rrapportati li jseħħu fi żmien ġimagħtejn wara l-għoti.

Għandu jinkiseb l-għadd tal-plejtlits qabel l-infuzjoni ta' onasemnogene abeparvovec u għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib fi żmien l-ewwel ġimagħtejn wara l-infuzjoni u fuq bażi regolari wara, għal mill-inqas kull ġimgħa għall-ewwel xahar imbagħad kull ġimagħtejn għat-tieni u t-t-tielet xahar sakemm l-għadd tal-plejtlits jirritorna għal-linja bażi.

Mikroangjopatija trombotika

Każijiet ta' mikroangjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*) kienu rrapportati b'onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.8). Normalment il-każijiet seħħew fi żmien l-ewwel ġimagħtejn minn wara l-ġħoti tal-infużjoni b'onasemnogene abeparvovec. TMA hija kundizzjoni akuta u ta' periklu għall-ħajja, li hija kkaratterizzata minn tromboċitopenija u anemija emolitika mikroangjopatika. Kienu rrapportati każijiet fatali. Ħsara akuta fil-kliewi kienet osservata wkoll. F'xi każijiet, kienet irrapportata attivazzjoni fl-istess hin tas-sistema immuni (eż. infezzjonijiet, tilqimiet) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5 għal informazzjoni dwar l-ġħoti ta' tilqimiet).

Tromboċitopenija hija karatteristika ewlenija ta' TMA, għalhekk l-ġħadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib fi żmien l-ewwel ġimagħtejn wara l-infużjoni u fuq bażi regolari wara dan (ara s-subsezzjoni 'Tromboċitopenija'). Fil-każ ta' tromboċitopenija, għandha titwettaq minnufih evalwazzjoni ulterjuri inkluż ittestjar dijanjostiku għal anemija emolitika u disfunzjoni tal-kliewi. Jekk il-pazjenti juru sinjali kliniċi, sintomi jew sejbiet tal-laboratorju konsistenti ma' TMA, għandu jiġi kkonsultat speċjalista immedjatament biex it-TMA tiġi mmanigġjata klinikament. Persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' TMA u għandhom jingħataw parir biex ifittxu kura medika urgenti jekk iseħħu sintomi bħal dawn.

Troponin-I elevat

Ġew osservati żidiet fil-livelli ta' troponin-I kardijaċi wara infużjoni b'onasemnogene abeparvovec. Żidiet fil-livelli ta' troponin-I misjuba f'xi pazjenti jistgħu jindikaw korriment tat-tessut mijokardijaku potenzjali (ara sezzjoni 4.8). Abbażi ta' dawn is-sejbiet u t-tossiċità kardijaka osservata fil-ġrieden, il-livelli ta' troponin-I għandhom jinkisbu qabel l-infużjoni ta' onasemnogene abeparvovec u għandhom jiġu mmonitorjati għal tal-inqas 3 xhur wara infużjoni ta' onasemnogene abeparvovec jew sakemm il-livelli jirritornaw għall-medda ta' referenza normali għal pazjenti b'SMA. Ikkunsidra konsultazzjoni ma' espert kardijaku kif meħtieġ.

Rispons immuni sistemikuu

Minħabba zieda fir-riskju ta' rispons immuni sistemiku serju, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu stabbli klinikament fejn tidhol il-qagħda tas-saħħa b'mod ġeneriku (eż. il-livell ta' idratazzjoni u l-qagħda nutrittiva, in-nuqqas ta' infezzjoni) qabel ma tingħata l-infużjoni ta' onasemnogene abeparvovec. It-ttrattament m'għandux jinbeda b'mod konkurrenti għal infezzjonijiet attivi, jew akuti (bħal infezzjonijiet respiratorji akuti jew epatite akuta) jew kroniċi mhux ikkontrollati (bħal epatite B attiva kronika), sakemm ma tghaddix l-infezzjoni u l-pazjent ikun stabbli klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Ir-reġim immunomodulatorju (ara sezzjoni 4.2) jista' wkoll iħalli impatt fuq ir-rispons immuni għal infezzjonijiet (eż. respiratorji), li potenzjalment jirriżulta f'aktar korsijiet kliniċi severi tal-infezzjoni. Pazjenti b'infezzjoni kienu esklużi milli jieħdu sehem fi provi kliniċi b'onasemnogene abeparvovec. Hija rakkomandata viġilanza miżjuda fil-prevenzjoni, il-monitoraġġ, u fil-ġestjoni ta' infezzjoni qabel l-infużjoni b'onasemnogene abeparvovec u wara. Huma rakkomandati kuri profilattiċi staġjonali, li jipprevjenu infezzjonijiet bil-virus sinċitjali respiratorju (RSV), u dawn għandhom jiġu aġġornati. Fejn ikun fattibbli, l-iskeda tat-tilqim tal-pazjent għandha tiġi aġġustata biex takkomoda l-ġħoti tal-kortikosteroidi konkomitanti qabel u wara l-infużjoni ta' onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.5).

Jekk jittawwal iż-żmien ta' trattament bil-kortikosteroid jew tiżdied id-doża, it-tabib li jkun qed jagħti t-trattament għandu jkun konxju tal-possibbiltà ta' insuffiċjenza adrenali.

Telf

Onasemnogene abeparvovec jintilef b'mod temporanju, primarjament permezz ta' skart tal-ġisem. Il-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent u l-familji tiegħu għandhom jingħataw parir dwar l-istruzzjonijiet li ġejjin għall-immanigġjar xieraq tal-ippurgar tal-pazjent:

- hija meħtieġa iġjene tajba tal-idejn meta jiġu f'kontatt dirett ma' skart tal-ġisem tal-pazjent għal minimu ta' xahar wara trattament b'onasemnogene abeparvovec.
- Ħrieqi li jintużaw darba jistgħu jiġu sigillati f'boroż tal-plastik doppji u jintremew fl-iskart domestiku.

Għoti ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati b'Zolgensma m'għandhomx jagħtu d-demm, l-organi, t-tessuti jew iċ-ċelluli għal trapjanti.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 4.6 mg sodium f'kull mL, ekwivalenti għal 0.23% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult. Kull kunjett ta' 5.5 mL fih 25.3 mg sodium, u kull kunjett ta' 8.3 mL fih 38.2 mg sodium.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

L-esperjenza bl-użu ta' onasemnogene abeparvovec f'pazjenti li jirċievu prodotti mediċinali epatotossici jew li jużaw sustanzi epatotossici hija limitata. Is-sigurtà ta' onasemnogene abeparvovec f'dawn il-pazjenti ma gietx determinata.

L-esperjenza bl-użu ta' aġenti li jimmiraw 5q SMA konkomitanti hija limitata.

Tilqimiet

Meta jkun fattibbli, l-iskeda tat-tilqim tal-pazjent għandha tiġi aġġustata biex takkomoda l-għoti konkomitanti bil-kortikosteroidi qabel u wara l-infużjoni ta' onasemnogene abeparvovec (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Hija rakkomandata profilassi stagjonali ta' RSV (ara sezzjoni 4.4). Tilqim haġ, bħal MMR u varicella, m'għandux jingħata lil pazjenti fuq doża ta' steroidi immunosoppressiva (jiġifieri, \geq ġimagħtejn ta' riċeviment kuljum ta' 20 mg jew 2 mg/kg piż tal-ġisem ta' prednisolone jew ekwivalenti).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Data tal-bniedem dwar l-użu waqt it-tqala jew treddigh mhijiex disponibbli u ma sarux studji dwar il-fertilità u r-riproduzzjoni fl-animali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' onasemnogene abeparvovec kienet evalwata fost 99 pazjent li ngħataw onasemnogene abeparvovec skont id-doża rakkomandata (1.1×10^{14} vg/kg) waqt 5 studji kliniċi open-label. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti wara l-għoti kienu żieda fl-enzimi epatici (24.2%), epatotossicità (9.1%), rimettar (8.1%), tromboċitopenija (6.1%), żieda fit-troponin (5.1%), u deni (5.1%) (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati b'onasemnogene abeparvovec fil-pazjenti kollha ttrattati b'infużjoni ġol-vini skont id-doża rakkomandata b'raba kawżali mat-trattament huma pprezentati f'Tabella 3. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u l-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma derivati skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($> 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($> 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($> 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni tal-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji.

Tabella 3 Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi ghal onasemnogene abeparvovec

Reazzjonijiet Avversi skont SOC/PT tal-MedDRA u l-Frekwenza	
Disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika	
Komuni	Tromboċitopenija ¹⁾
Mhux komuni	Mikroangjopatija trombotika ²⁾³⁾
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Rimettar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Epatossicità ⁴⁾
Mhux magħruf	Insuffiċjenza akuta fil-fwied ²⁾³⁾
Mhux magħruf	Korriment akut fil-fwied ²⁾
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni	Deni
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Żieda fl-enzimi epatici ⁵⁾
Komuni	Żieda fit-troponin ⁶⁾
¹⁾ Tromboċitopenija tinkludi tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits. ²⁾ Reazzjonijiet avversi minhabba t-trattament irrappurtati barra mill-istudji kliniċi li saru qabel it-tqegħid tal-prodott fis-suq, fosthom wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. ³⁾ Tinkludi każijiet fatali. ⁴⁾ L-epatossicità tinkludi steatozi epatika u ipertransaminasemija. ⁵⁾ L-enzima epatika miżjuda tinkludi: żieda fl-alanine aminotrasferase, żieda fl-ammonja, żieda fl-aspartate aminotrasferase, żieda fil-gamma-glutamyltransferase, żieda fl-enzima epatika, żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied u żieda fit-transaminases. ⁶⁾ It-troponin miżjud jinkludi troponin miżjud, troponin-T miżjud, u troponin-I miżjud (irrappurtati wara li saru l-istudji kliniċi, inkluż wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq).	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*Disturbi fil-fwied u fil-marrara*

Fi studji kliniċi, ġiet osservata żieda fit-transaminases akbar minn $> 2 \times \text{ULN}$ (u f'xi każijiet akbar minn $> 20 \times \text{ULN}$) f'31% tal-pazjenti ttrattati bid-doża rakkomandata. Dawn il-pazjenti kienu asintomatiċi klinikament u hadd minnhom ma kellu żidiet qawwijn klinikament tal-bilirubina. Normalment iż-żidiet ta' transaminase fis-serum jgħaddu permezz ta' trattament b'prednisolone u l-pazjenti rkupraw mingħajr konsegwenzi kliniċi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Lil hinn mill-istudji kliniċi, inkluż wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien hemm rapporti ta' tfal li żviluppaw sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza gravi tal-fwied (eż. suffejra, koagulopatija, enċefalopatija) normalment fi żmien xahrejn mit-trattament b'onasemnogene abeparvovec, minkejja li ngħataw kortikosteroidi qabel l-infuzjoni u wara. Kienu rrapportati każijiet ta' insuffiċjenza gravi tal-fwied b'riżultati fatali.

Tromboċitopenija temporanja

Fi studji kliniċi, ġie osservat tnaqqis temporanju mil-linja bażi fl-għadd ta' plejtlits medju, li parti minnu laħaq il-kriterji għal tromboċitopenija (6.1%), f'bosta punti taż-żmien wara d-doża u normalment dan ġie riżolt fi żmien ġimagħtejn. It-tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits kien aktar prominenti waqt l-ewwel ġimgħa ta' trattament. Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq bi tnaqqis temporanju fl-għadd ta' plejtlits għal livelli ta' $< 25 \times 10^9/\text{L}$ fi żmien ġimagħtejn mill-għoti (ara sezzjoni 4.4).

Żidiet fil-livelli ta' troponin-I

Ġew osservati żidiet fil-livelli ta' troponin-I kardijaċi sa 0.2 mcg/L wara infuzjoni ta' onasemnogene abeparvovec. Fil-programm tal-istudju kliniku, ma kien hemm l-ebda sejba kardijaka klinikament apparenti osservata wara l-għoti ta' onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

It-titri ta' antikorpi AAV9 qabel u wara t-terapija tal-ġene tkejlu fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti kollha li rċievew onasemnogene abeparvovec kellhom titri ta' antikorpi kontra AAV9 daqs jew inqas minn 1:50 qabel it-trattament. Ġew osservati żidiet medji mil-linja bażi fit-titru AAV9 fil-pazjenti kollha fil-punti taż-żmien kollha hlief l għal livelli ta' titru tal-antikorpi għal peptide AAV9, li jirrifletti rispons normali għal antiġen virali mhux awto. Xi pazjenti esperjenzaw titri AAV9 li jaqbzū l-livell ta' kwantifikazzjoni, madankollu ħafna minn dawn il-pazjenti ma kellhomx reazzjonijiet avversi potenzjalment klinikament sinifikanti. Għalhekk, ma giet determinata l-ebda relazzjoni bejn titri tal-antikorp kontra AAV9 għoljin u l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi jew parametri tal-effikaċja.

Fl-istudju kliniku AVXS-101-CL-101, 16-il pazjent ġew skrinjati għal titru tal-antikorp kontra AAV9: 13 kellhom titri inqas minn 1:50 u ġew irreġistrati fl-istudju; tliet pazjenti kellhom titri akbar minn 1:50, li tnejn minnhom ġew ittestjati mill-ġdid wara twaqqif tat-treddiġh u t-titri tagħhom tkejlu f'inqas minn 1:50 u t-tnejn ġew irreġistrati fl-istudju. M'hemmx informazzjoni dwar jekk it-treddiġh għandux jiġi ristrett f'ommijiet li jistgħu jkunu seropożittivi għal antikorpi kontra AAV9. Il-pazjenti kollha kellhom titru tal-antikorp AAV9 inqas minn jew daqs 1:50 qabel trattament b'onasemnogene abeparvovec u sussegwentement urew zieda fit-titri tal-antikorp kontra AAV9 għal mill-inqas 1:102,400 u sa ikbar minn 1:819,200.

L-identifikazzjoni ta' formazzjoni ta' antikorpi tiddependi ħafna fuq is-sensittività u l-ispeċifiċità tal-assaġġ. Barra minn hekk, l-inċidenza osservata tal-pożittività ta' antikorp (inkluż antikorp newtralizzanti) f'assaġġ tista' tkun influwenzata minn diversi fatturi li jinkludu metodoloġija tal-assaġġ, immaniġġar tal-kampjun, ħin tal-ġbir tal-kampjun, prodotti mediċinali konkomitanti u marda sottostanti.

L-ebda pazjent ittrattat b'onasemnogene abeparvovec ma wera rispons immuni għat-transġene.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda *data* disponibbli minn studji kliniċi dwar doża eċċessiva ta' onasemnogene abeparvovec. Huwa rakkomandat aġġustament tad-doża ta' prednisolone, osservazzjoni klinika u monitoraġġ mill-qrib tal-parametri tal-laboratorju (inkluż kimika u ematoloġija klinika) għal rispons immuni sistemiku (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra għal disturbi tas-sistema muskoluskeletrika, Kodiċi ATC: M09AX09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Onasemnogene abeparvovec huwa terapija ġenetika mfassla biex tintroduċi kopja funzjonali tal-ġene tas-sopravivenza ta' motoneuroni (*SMN1*) fiċ-ċelluli trasdotti biex tindirizza l-kawża ewlenija monoġenetika tal-marda. Billi tippovdi sors alternattiv ta' espressjoni tal-proteina SMN fil-motoneuroni, din mistennija tippromwovi s-sopravivenza u l-funzjoni ta' motoneuroni trasdotti.

Onasemnogene abeparvovec huwa vettur AAV rikombinanti li ma jirreplikax li jutilizza kapsida AAV9 biex jagħti transġene *SMN* tal-bniedem stabbli u funzjonali bis-sħiħ. Intweriet il-ħila tal-kapsida AAV9 biex tgħaddi mill-barriera ematoencefalika u titransduċi l-motoneuroni. Il-ġene *SMN1* preżenti f'onasemnogene abeparvovec huwa mfassal biex jgħix bħala episome tad-DNA fin-nukleu ta' ċelluli trasdotti u huwa mistenni li jiġi espress b'mod stabbli għal perjodu ta' żmien estiż f'ċelluli postmitotiċi. Il-virus AAV9 mhux magħruf li jikkawża mard fil-bniedem. It-transġene jiġi introdott liċ-ċelluli fil-mira bħala molekula ta' fila doppja awtokomplimentari. L-espressjoni tat-transġene hija xprunata minn promotur kontinwu (ibridu ta' β -actin tat-tiġieġ imsaħħaħ miċ-ċitomegalovirus), li jirriżulta f'espressjoni tal-proteina SMN kontinwa u sostnuta. Prova tal-mekkaniżmu ta' azzjoni ġiet appoġġjata minn studji mhux kliniċi u minn *data* dwar il-bijodistribuzzjoni fil-bniedem.

Effikaċja klinika u sigurtà

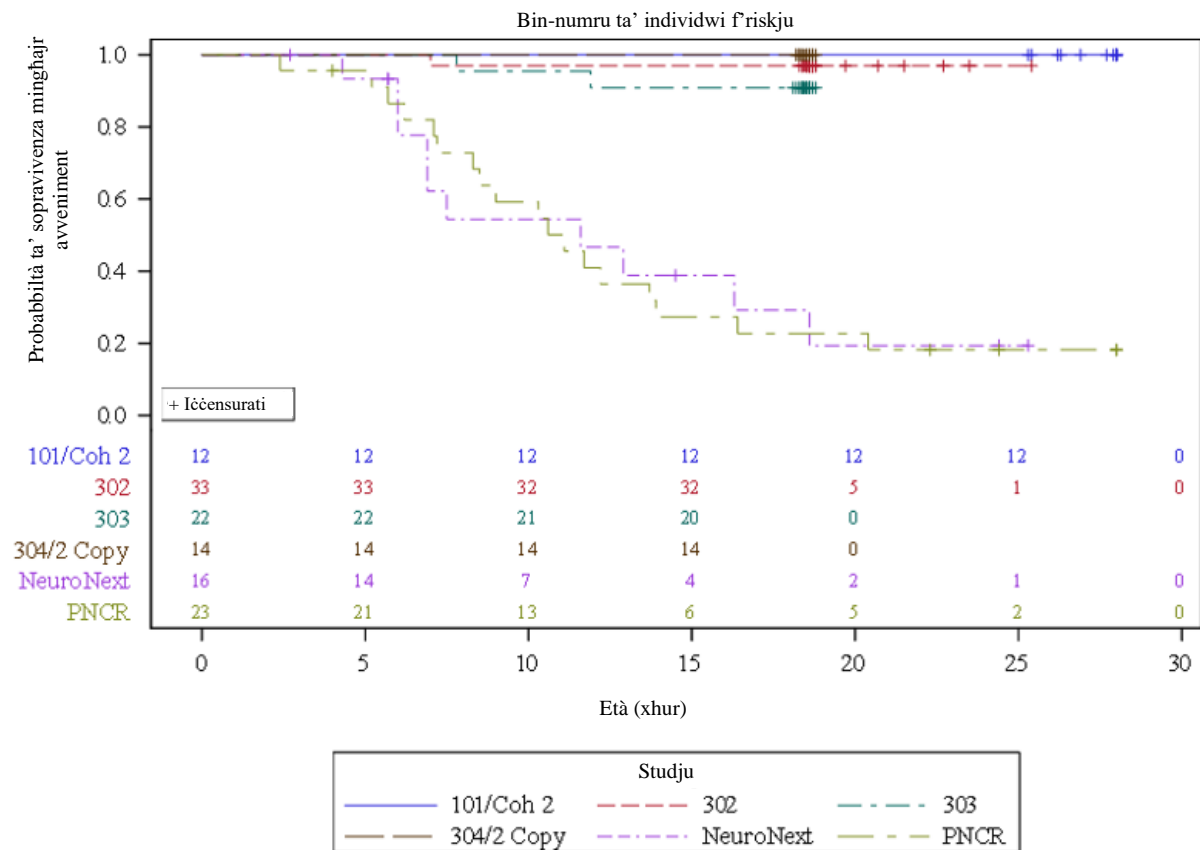
Studju AVXS-101-CL-303 ta' fażi 3 f'pazjenti b'SMA tat-Tip 1

AVXS-101-CL-303 (Studju CL-303) huwa studju li ta' Fażi 3, open-label, ta' fergħa waħda, ta' doża waħda ta' għoti ġol-vini ta' onasemnogene abeparvovec bid-doża terapewtika (1.1×10^{14} vg/kg). Ġew irregistrati 22 pazjent b'SMA tat-Tip 1 u 2 kopji ta' *SMN2*. Qabel it-trattament b'onasemnogene abeparvovec, hadd mit-22 pazjent ma kellhom bżonn l-għajnuna ta' ventilatur mhux invażiv (NIV) u l-pazjenti kollha setgħu jieklu għal kollox minn ħalqhom (i.e., ma kellhomx bżonn li jingħataw ikel mhux minn ħalqhom). Il-punteġġ medju tat-Test tat-Trabi ta' Disturbi Newromuskolari tal-Isptar tat-Tfal ta' Philadelphia (CHOP-INTEND) fil-linja bażi kien ta' 32.0 (firxa, minn 18 sa 52). L-età medja tat-22 pazjent fil-mument tat-trattament kienet ta' 3.7 xhur (0.5 sa 5.9 xhur).

Mit-22 pazjent irregistrati, 21 pazjent kampaw mingħajr ventilazzjoni permanenti (i.e., sopravivenza mingħajr ebda episodju) sa kemm kellhom ≥ 10.5 xhur, 20 pazjent kampaw sa kemm kellhom ≥ 14 -il xahar (skop finali tal-effikaċja koprimarja), u 20 pazjent kampaw mingħajr ebda episodju sa ma kellhom 18-il xahar.

Tliet pazjenti ma komplewx l-istudju, li minnhom 2 pazjenti kellhom episodji (mewt jew ventilazzjoni permanenti) li wassal għal sopravivenza mingħajr episodji ta' 90.9% (95% CI: 79.7%, 100.0%) (hajjin mingħajr ventilazzjoni permanenti) fl-età ta' 14-il xahar, ara Figura 1.

Figura 1 Żmien (xhur) sal-mewt jew ventilazzjoni permanenti miġbur minn studji IV ta' onasemnogene abeparvovec (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-koorti b'2 kopji)



PNCR = koorti tal-istorja naturali tar-Riċerka Klinika Newromuskolari Pedjatrika

NeuroNext = koorti tal-istorja naturali tan-Netzwerk għal Eċċellenza fil-Provi Kliniċi tan-Newroxjenza

Għall-14-il pazjent fl-Istudju CL-303 li kisbu l-istadju importanti li joqogħdu bilqiegħda waħidhom għal mill-inqas 30 sekonda waqt kwalunkwe vista tul l-istudju, l-età medjana meta ntwerwa għall-ewwel darba dan l-istadju importanti kienet 12.6 xhur (medda: 9.2 sa 18.6 xhur). Tlettax-il pazjent (59.1%) ikkonfermaw l-istadju importanti li joqogħdu bilqiegħda waħidhom għal mill-inqas 30 sekonda fil-viżta ta' 18-il xahar (punt tat-tmiem koprimarju, $p < 0.0001$). Pazjent wieħed kiseb l-istadju importanti li joqogħod bilqiegħda waħdu għal 30 sekonda fl-età ta' 16-il xahar, iżda dan l-istadju importanti ma giex ikkonfermat fil-viżta ta' Xahar 18. L-istadji importanti tal-iżvilupp ikkonfermati mill-vidjo għall-pazjenti fl-Istudju CL-303 huma miġbura fil-qosor f'Tabella 4. Tliet pazjenti ma kisbux xi stadju importanti tal-funzjoni motorika (13.6%) u 3 pazjenti oħra (13.6%) kisbu kontroll tar-ras bħala l-istadju importanti tal-funzjoni motorika massimu qabel il-viżta tal-istudju finali ta' 18-il xahar.

Tabella 4 Żmien medjan għal kisba ddokumentata bil-vidjo ta' stadji importanti tal-funzjoni motorika Studju CL-303

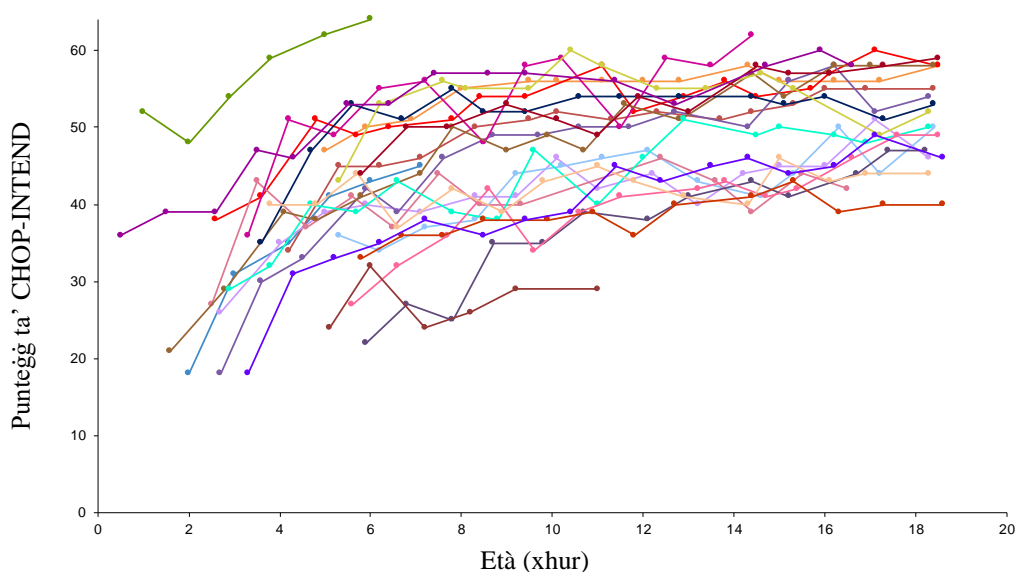
Stadju importanti ddokumentat bil-vidjo	Numru ta' pazjenti li kisbu l-istadju importanti n/N (%)	Età medjana għall-kisba tal-istadju importanti (xhur)	Intervall ta' kunfidenza 95 % CI
Kontroll tar-ras	17/20* (85.0)	6.8	(4.77, 7.57)
Idur mid-dahar għall-ġnub	13/22 (59.1)	11.5	(7.77, 14.53)
Joqgħod bilqiegħda mingħajr sostenn għal 30 sekonda (Bayley)	14/22 (63.6)	12.5	(10.17, 15.20)
Joqgħod bilqiegħda mingħajr sostenn għal mill-inqas 10 sekondi (WHO)	14/22 (63.6)	13.9	(11.00, 16.17)

* 2 pazjenti ġew irrappurtati li kellhom Kontroll tar-Ras permezz ta' valutazzjoni tat-tabib fil-linja bażi.

Pazjent wiehed (4.5%) seta' wkoll jimxi bl-għajjnuna f' 12.9 xhur. Abbażi tal-istorja naturali tal-marda, il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji tad-dhul fl-istudju ma kinux mistennija li jiksbu l-ħila li joqogħdu bilqiegħda mingħajr sostenn. Barra minn hekk, 18 mit-22 pazjent setgħu jieħdu n-nifs waħedhom mingħajr l-għajjnuna ta' ventilatur meta kellhom 18-il xahar.

Ġie osservat ukoll titjib fil-funzjoni motorika kif imkejjejl miç--CHOP-INTEND, ara Figura 2. Wiehed u għoxrin pazjent (95.5%) kisbu punteġġ ta' CHOP-INTEND ta' ≥ 40 , 14-il pazjent (63.6%) kienu kisbu punteġġ ta' CHOP-INTEND ta' ≥ 50 , u 9 pazjenti (40.9%) kienu kisbu punteġġ ta' CHOP-INTEND ta' ≥ 58 . Il-pazjenti b'SMA tat-Tip 1 mhux ittrattati kwazi qatt ma jiksbu punteġġ ta' CHOP-INTEND ta' ≥ 40 . Il-kisba tal-istadju importanti tal-funzjoni motorika giet osservata f' xi pazjenti minkejja l-livell kostanti ta' CHOP-INTEND. Ma giet osservata l-ebda korrelazzjoni ċara bejn il-punteġġi ta' CHOP-INTEND u l-kisba tal-istadju importanti tal-funzjoni motorika.

Figura 2 Punteġġi tal-funzjoni motorika ta' CHOP-INTEND Studju CL-303 (N=22)



Studju AVXS-101-CL-302 ta' Fazi 3 f'pazjenti b'SMA tat-Tip 1

AVXS-101-CL-302 (Studju CL-302) huwa studju ta' Fazi 3, open-label, ta' fergħa waħda, ta' doża waħda ta' għoti ġol-vini ta' onasemnogene abeparovec bid-doża terapewtika (1.1×10^{14} vg/kg). Ġew irregistrati tlieta u tletin pazjent b'SMA tat-Tip 1 u 2 kopji ta' SMN2. Qabel it-trattament b'onasemnogene abeparovec, 9 pazjenti (27.3%) irrappurtaw għajjnuna b'ventilatur u 9 pazjenti (27.3%) irrappurtaw għajjnuna għat-tmigh tal-ikel. Il-puntegġ medju ta' CHOP-INTEND tat-33 pazjent fil-linja bażi kien ta' 27.9 (firxa, 14 sa 55). L-età medja tat-33 pazjent fil-mument tat-trattament kienet ta' 4.1 xhur (firxa, 1.8 sa 6.0 xhur).

Mit-33 pazjent irregistrati (popolazzjoni tal-Kompletaturi tal-Effikaċja), pazjent wiehed (3%) ingħata doża barra mill-firxa ta' età tal-protokoll u għalhekk ma kienx inkluż fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, *intent-to-treat*). Mit-32 pazjent fil-popolazzjoni ITT, pazjent wiehed (3%) miet matul l-istudju, minhabba progressjoni tal-marda.

Mit-32 pazjent fil-popolazzjoni ITT, 14-il pazjent (43.8%) kisbu l-istadju importanti li joqogħdu bilqiegħda mingħajr sostenn għal mill-inqas 10 sekondi fi kwalunkwe viżta sa u inkluża l-viżta ta' 18-il xahar (skop finali tal-effikaċja primarju). L-età medjana meta nkiseb għall-ewwel darba dan l-istadju importanti kienet ta' 15.9 xhur (firxa, 7.7 sa 18.6 xhur). Wiehed u tletin pazjent (96.9%) fil-popolazzjoni ITT baqgħu hajjin mingħajr ventilazzjoni permanenti (jiġifieri sopravivenza mingħajr avveniment) sal-età ta' ≥ 14 -il xahar (skop finali tal-effikaċja sekondarju).

L-istadji importanti addizzjonali tal-iżvilupp ikkonfermati mill-vidjo għall-pazjenti fil-popolazzjoni tal-Kompletaturi tal-Effikaċja fl-Istudju CL-302 fi kwalunkwe viżta sa u inkluża l-viżta ta' 18-il xahar huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5 Żmien medjan għal kisba ddokumentata bil-vidjo ta' stadji importanti tal-funzjoni motorja fl-Istudju CL-302 (popolazzjoni tal-Kompletaturi tal-Effikaċja)

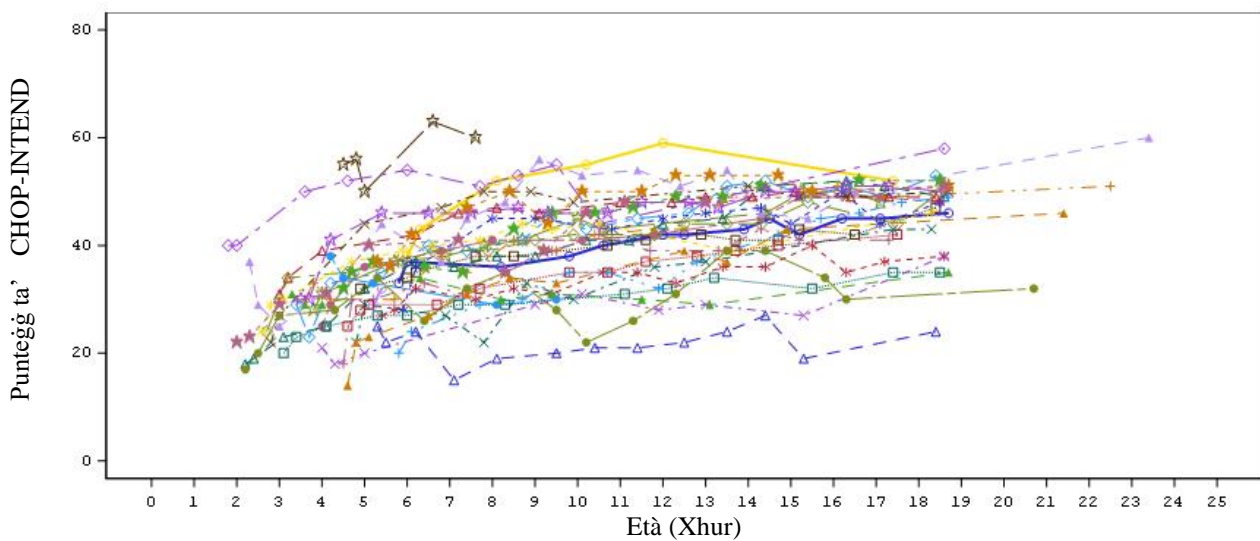
Stadju importanti ddokumentat bil-vidjo	Numru ta' pazjenti li kisbu l-istadju importanti n/N (%)	Età medjana għall-kisba tal-istadju importanti (xhur)	Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %
Kontroll tar-ras	23/30* (76.7)	8.0	(5.8, 9.2)
Idur mid-dahar għall-ġnub	19/33 (57.6)	15.3	(12.5, 17.4)
Joqgħod bilqiegħda mingħajr sostenn għal mill-inqas 30 sekonda	16/33 (48.5)	14.3	(8.3, 18.3)

* 3 pazjenti ġew irrappurtati li kellhom kontroll tar-ras permezz ta' valutazzjoni tat-tabib fil-linja bażi.

Pazjent wiehed (3%) kiseb l-istadji importanti tal-funzjoni motorja li jimxi fuq idejh u saqajh, iżomm bilwieqfa bl-għajjnuna, iżomm bilwieqfa waħdu, jimxi bl-għajjnuna, u jimxi waħdu kollha sal-età ta' 18-il xahar.

Mit-33 pazjent irregistrati, 24 pazjent (72.7%) kisbu puntegġ ta' CHOP-INTEND ta' ≥ 40 , 14-il pazjent (42.4%) kisbu puntegġ ta' CHOP-INTEND ta' ≥ 50 , u 3 pazjenti (9.1%) kisbu puntegġ ta' CHOP-INTEND ta' ≥ 58 (ara Figura 3). Il-pazjenti b'SMA tat-Tip 1 mhux ittrattati kwazi qatt ma jkissbu puntegġ ta' CHOP INTEND ta' ≥ 40 .

Figura 3 Punteggi tal-funzjoni motorika ta' CHOP-INTEND fl-Istudju CL-302 (popolazzjoni tal-Kompletaturi tal-Effikaċja; N=33)*



*Nota: Il-punteggi totali kkalkulat b'mod programmatiku għal pazjent wiehed (---▲---) fix-Xahar 7 (punteggi totali=3) huwa kkunsidrat invalidu. Ma ngħatax punteggi lill-entrati kollha kemm huma u l-punteggi totali kellu jiġi stabbilit bħala Nieqes (jiġifieri mhux ikkalkulat).

AVXS-101-CL-101 Studju ta' fażi 1 f'pazjenti b'SMA tat-Tip 1

Ir-riżultati li dehru fi Studju CL-303 huma appoġġjati mill-istudju AVXS-101-CL-101 (Studju CL-101) studju ta' fażi 1 f'pazjenti b'SMA tat-Tip 1 li fih ingħata onasemnogene abeparvovec bħala infużjoni ġol-vini wahda fi 12-il pazjent minn 3.6 kg sa 8.4 kg (età ta' 0.9 sa 7.9 xhur) Fl-età ta' 14-il xahar, il-pazjenti kollha ttrattati kienu mingħajr episodji; jiġifieri baqgħu hajjin mingħajr ventilazzjoni permanenti, meta mqabbel ma' 25% fil-koorti ta' storja naturali. Fl-aħħar tal-istudju (24 xahar wara d-doża), il-pazjenti kollha ttrattati kienu mingħajr episodji, meta mqabbel ma' inqas minn 8 % fl-istorja naturali, ara Figura 1.

Wara 24 xahar ta' segwitu wara d-doża, 10 minn 12-il pazjent setgħu jpoġġu mingħajr appoġġ għal ≥ 10 sekondi, 9 pazjenti setgħu jpoġġu mingħajr appoġġ għal ≥ 30 sekonda u 2 pazjenti setgħu jqumu bilwieqfa u jimxu mingħajr għajnuna. Pazjent wiehed minn 12 ma kisibx kontroll tar-ras bħala l-istadju importanti massimu tal-funzjoni motorika qabel l-età ta' 24 xahar. Għaxra minn 12-il pazjent mill-Istudju CL-101 għadhom qed jiġu segwiti fi studju fit-tul (sa 6.6 snin wara d-dożaġġ) u l-10 pazjenti kollha kienu hajjin u hielsa minn ventilazzjoni permanenti mit-23 ta' Mejju 2021. Il-pazjenti kollha jew żammew l-istadju importanti li kisbu preċedentement jew kisbu stadju importanti godda bħal li joqogħdu bilqiegħda b'sostenn, iqumu bilwieqfa bl-għajnuna u jimxu waħidhom. Hames mill-10 pazjenti rievew trattament konkomitanti b'nusinersen jew risdiplam f'xi punt matul l-istudju fit-tul. Il-manteniment tal-effikaċja u tal-kisba tal-istadju importanti għalhekk ma tistax tiġi attribwita biss għal onasemnogene abeparvovec fil-pazjenti kollha. L-istadju importanti li jqumu bilwieqfa bl-għajnuna nkiseb l-aħħar f'2 pazjenti li ma kinux irċevew nusinersen jew risdiplam f'xi mument qabel iż-żmien li fih intlaħqet din il-milja.

AVXS-101-CL-304 studju ta' fazi 3 f'pazjenti b'SMA presintomatika

Studju CL-304 huwa studju globali, ta' Faзи 3, open-label, ta' fergħa waħda, ta' doża waħda dwar l-ghoti a' onasemnogene abeparvovec fil-vina f'pazjenti trabi tat-twelid presintomatiċi sa età ta' 6 ġimghat b'2 (koorti 1, n=14) jew 3 (koorti 2, n=15) kopji ta' SMN2.

Koorti 1

L-14-il pazjent ittrattati b'2 kopji ta' SMN2 baqgħu jiġu segwiti sa kemm kellhom 18-il xahar. Il-pazjenti kampaw bla ebda episodju sa ma kellhom ≥ 14 -il xahar mingħajr ventilazzjoni permanenti.

L-14-il pazjent kollha rnexxielhom joqogħdu bilqiegħda waħidhom għal tal-inqas 30 sekonda fi kwalunkwe vista sal-vista li kellhom meta għalqu t-18-il xahar (endpoint tal-effikaċja primarja), f'etajiet li varjaw minn 5.7 sa 11.8 xhur, bi 11 minn dawn l-14-il pazjent li kisbu l-istadju li joqogħdu bilqiegħda waħidhom meta kellhom 279 jum jew qabel, id-99 perċentil għall-iżvilupp ta' dan l-istadju importanti. Disa' pazjenti kisbu l-istadju importanti li jimxu waħidhom (64.3%). L-14-il pazjent kollha kisbu punteġġ ta' CHOP-INTEND ta' ≥ 58 fi kwalunkwe vista sal-vista li kellhom meta għalqu t-18-il xahar. Ebda pazjent ma kellu bżonn l-għajnuna ta' ventilatur jew għajnuna biex jingħata jiekol waqt l-istudju.

Koorti 2

Il-15-il pazjent ittrattati bi 3 kopji ta' SMN2 baqgħu jiġu segwiti sa ma kellhom 24 xahar. Il-pazjenti kollha kampaw bla ebda episodju sa ma kellhom 24 xahar mingħajr ventilazzjoni permanenti.

Il-15-il pazjent kollha setgħu jibqgħu bilwieqfa waħidhom mingħajr sostenn għal mill-inqas 3 sekondi (endpoint tal-effikaċja primarja), minn età li tvarja bejn 9.5 u 18.3 xhur, b'14 mill-15-il pazjent setgħu jibqgħu bilwieqfa waħidhom meta kellhom 514-il jum jew qabel, id-99 perċentil għall-iżvilupp ta' dan l-istadju importanti. Erbatax-il pazjent (93.3%) kienu kapaċi jimxu tal-inqas ħames passi waħidhom. Il-15-il pazjent kollha kisbu punteġġ fl-iskala ta' Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests ta' ≥ 4 f'2 devjazzjonijiet standard tal-medja tal-età fi kwalunkwe vista wara dik tal-linja bażi sal-vista li kellhom meta għalqu 24 xahar. Ebda pazjent ma kellu bżonn l-għajnuna ta' ventilatur jew għajnuna biex jingħata jiekol waqt l-istudju.

Onasemnogene abeparvovec ma ġietx studjat f'pazjenti b'mutazzjoni biallelika tal-gene SMN1 u kopja waħda biss ta' SMN2 fl-istudji kliniċi.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'onasemnogene abeparvovec f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-atrofija muskolari tas-sinla fl-indikazzjoni mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Saru studji ta' telf tal-vettur ta' onasemnogene abeparvovec, li jivvalutaw l-ammont ta' vettur eliminat mill-ġisem permezz tal-bżiq, awrina u ppurgar.

Onasemnogene abeparvovec seta' jiġi identifikat f'kampjuni ta' rimi wara l-infuzjoni. It-tneħħija ta' onasemnogene abeparvovec kienet primarjament mill-ippurgar u l-maġġoranza tneħħiet fi żmien 30 jum wara l-ghoti tad-doża.

Il-bijodistribuzzjoni ġiet evalwata f'2 pazjenti li mietu 5.7 xhur u 1.7 xhur, rispettivament, wara l-infuzjoni ta' onasemnogene abeparvovec bid-doża ta' 1.1×10^{14} vg/kg. Iż-żewġ każijiet urew li l-ogħla livelli tad-DNA tal-vettur instabu fil-fwied. DNA tal-vettur ġie identifikat ukoll fil-milsa, fil-qalb, fil-frixa, fil-limfonodu ingwinali, fil-muskoli skeletriċi, fin-nervituri periferali, fil-kliewi, fil-pulmun, fl-imsaren, fil-gonadi, fis-sinla tad-dahar, fil-moħħ u fit-timus. It-tbiġh immuno għall-proteina SMN wera espressjoni tas-SMN ġeneralizzata fil-motonewruni tas-sinla tad-dahar, fiċ-ċelluli newronali u fil-glijali tal-moħħ, u fil-qalb, fil-fwied, fil-muskoli skeletriċi u f'tessuti oħra li ġew evalwati.

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

Wara għoti fil-vini fil-ġrieden neonatali, il-vettur infirex hafna, bl-ogħla livelli tal-vettur tad-DNA li generalment dehru fil-qalb, il-fwied, il-pulmun u l-muskolu skeletriku. L-espressjoni tat-transġene tal-mRNA wriet forom simili. Wara l-għoti fil-vina fi primati żgħażaġh mhux umani, il-vettur infirex hafna b'espressjoni sussegwenti tat-transġene tal-mRNA, bl-ogħla koncentrazzjonijiet tal-vettur tad-DNA u t-transġene tal-mRNA għandhom it-tendenza li jsejnhu fil-fwied, il-muskolu, u l-qalb. Il-vettur tad-DNA u t-transġene tal-mRNA fiż-żewġ speċi deher fis-sinsla tad-dahar, il-moħħ, u l-gonadi.

Fi studji pivotali ta' 3 xhur tat-tossikoloġija tal-ġurdien, l-organi fil-mira ewlenin tat-tossicità identifikati kienu l-qalb u l-fwied. Sejbiet relatati ma' onasemnogene abeparvovec fil-ventrikuli tal-qalb kienu jinkludu infjammazzjoni, edema u fibrozi relatati mad-doża. Fl-atrija tal-qalb ġew osservati infjammazzjoni, trombozi, deġenerazzjoni/nekrozi mijokardijaka u fibroplazija. Ma ġiex identifikat Livell Bla Effett Hażin (NoAEL) għal onasemnogene abeparvovec fl-istudji fuq il-ġurdien peress li infjammazzjoni/edema/fibrozi mijokardijaka ventrikulari u infjammazzjoni atrijali ġew osservati fl-aktar doża baxxa ttestjata (1.5×10^{14} vg/kg). Din id-doża titqies bħala d-Doża Massima Tollerata u tirrappreżenta madwar 1.4 drabi d-doża klinika rakkomandata. Il-mortalità relatata ma' onasemnogene abeparvovec, fil-maġġoranza tal-ġrieden, kienet assoċjata ma' trombozi atrijali, u ġiet osservata b' 2.4×10^{14} vg/kg. Il-kawża tal-mortalità fil-bqija tal-annimali ma kinitx determinata, għalkemm instabet diġenerazzjoni/riġenerazzjoni mikroskopika fil-qlub ta' dawn l-annimali.

Is-sejbiet fil-fwied fil-ġrieden kienu jinkludu ipertrofija epatoċellulari, attivazzjoni taċ-ċellula Kupffer, u nekrozi epatoċellulari mifruxa. Fi studji dwar it-tossicità fuq medda twila dwar l-għoti fil-vina u intratekali (mhux indikat għall-użu) ta' onasemnogene abeparvovec fi primati żgħażaġh mhux umani, is-sejbiet fil-fwied, li kienu jinkludu nekrozi ta' ċellula waħda tal-epatoċiti u ta' ċellula iperplasija ovali, dehret riversibbiltà parzjali (IV) jew kompluta (IT).

Fi studju li dam 6 xhur ta' tossikoloġija li sar fi primati żgħażaġh mhux umani (NHP), l-għoti ta' doża waħda ta' onasemnogene abeparvovec f'doża fil-vina kif irrakkomandata klinikament, bi jew mingħajr trattament bil-kortikosteroidi, irriżulta f'infjammazzjoni taċ-ċellola mononukleari akuta, minima sa hafifa u deġenerazzjoni newronali fil-gangliji intervertebrali (DRG) u gangliji trigeminali (TG), kif ukoll bħala deġenerazzjoni assonali u/jew glijozi tax-xewka tad-dahar. Fis-6 xahar, dawn is-sejbiet mhux progressivi wasslu għal soluzzjoni sħiħa tat-TG, u soluzzjoni parzjali (tnaqqis fl-inkidenza u/jew fil-gravità) tad-DRG u tax-xewka tad-dahar. Wara l-ogħti intratekali ta' onasemnogene abeparvovec (mhux indikat għall-użu), dawn is-sejbiet akuti, mhux progressivi dehru b'severità minn minima sa moderata fi primati żgħażaġh mhux umani b'soluzzjoni minn parzjali sa sħiħa fit-12-il xahar. Dawn is-sejbiet fi primati mhux umani ma kellhom ebda osservazzjoni klinika korrelattiva, għaldaqstant ir-rilevanza klinika fil-bnedmin mhix magħrufa.

Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni, ir-riskju ta' kanċer u l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'onasemnogene abeparvovec.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Tromethamine
Magnesium chloride
Sodium chloride
Poloxamer 188
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

Wara li jinħall

Ladarba jinħall, il-prodott mediċinali m'għandux jerga' jiġi ffriztat u jista' jinħażen fi friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C fil-kartuna oriġinali għal 14-il jum.

Ladarba l-volum tad-doża jinġibed fis-siringa dan għandu jiġi infuż fi żmien 8 sigħat. Armi s-siringa li fiha l-vettur jekk ma jiġix infuż fi żmien 8 sigħat.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm iffriżat waqt il-ħażna u l-garr ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C) immedjatament malli jasal.

Aħżen fil-kartuna oriġinali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara t-taħlil tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Id-data ta' meta jasal għandha tiġi mmarkata fuq il-kartuna oriġinali qabel il-prodott jinħażen fil-friġġ.

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

Onasemnogene abeparovec jiġi fornut f'kunjett (10 mL polymer crystal zenith) b'tapp (20 mm lasktu tal-chlorobutyl) u sigill (aluminju, flip-off) b'għatu ikkulurit (plastik), f'żewġ daqsijiet tal-volum tal-mili tal-kunjett differenti, jew 5.5 mL jew 8.3 mL.

Id-doża ta' onasemnogene abeparovec u n-numru eżatt ta' kunjetti meħtieġa għal kull pazjent jiġu kkalkulati skont il-piż tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2 u Tabella 6 taħt).

Tabella 6 Konfigurazzjonijiet tal-kartuna/kitt

Piż tal-pazjent (kg)	Kunjett ta' 5.5 mL ^a	Kunjett ta' 8.3 mL ^b	Kunjetti totali f'kull kartuna
2.6 – 3.0	0	2	2
3.1 – 3.5	2	1	3
3.6 – 4.0	1	2	3
4.1 – 4.5	0	3	3
4.6 – 5.0	2	2	4
5.1 – 5.5	1	3	4
5.6 – 6.0	0	4	4
6.1 – 6.5	2	3	5
6.6 – 7.0	1	4	5
7.1 – 7.5	0	5	5
7.6 – 8.0	2	4	6
8.1 – 8.5	1	5	6
8.6 – 9.0	0	6	6
9.1 – 9.5	2	5	7
9.6 – 10.0	1	6	7
10.1 – 10.5	0	7	7
10.6 – 11.0	2	6	8
11.1 – 11.5	1	7	8
11.6 – 12.0	0	8	8
12.1 – 12.5	2	7	9
12.6 – 13.0	1	8	9
13.1 – 13.5	0	9	9
13.6 – 14.0	2	8	10
14.1 – 14.5	1	9	10
14.6 – 15.0	0	10	10
15.1 – 15.5	2	9	11
15.6 – 16.0	1	10	11
16.1 – 16.5	0	11	11
16.6 – 17.0	2	10	12
17.1 – 17.5	1	11	12
17.6 – 18.0	0	12	12
18.1 – 18.5	2	11	13
18.6 – 19.0	1	12	13
19.1 – 19.5	0	13	13
19.6 – 20.0	2	12	14
20.1 – 20.5	1	13	14
20.6 – 21.0	0	14	14

^a Il-konċentrazzjoni nominali tal-kunjett hija 2×10^{13} vg/mL u fih volum li jista' jingibed ta' mhux inqas minn 5.5 mL.

^b Il-kunjett fih konċentrazzjoni nominali ta' 2×10^{13} vg/mL u fih volum li jista' jingibed ta' mhux inqas minn 8.3 mL.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Riċeviment u tahlil tal-kunjetti

- Il-kunjetti ser jingarru ffrizati ($\leq -60^{\circ}\text{C}$). Malli jaslu l-kunjetti, dawn għandhom jinżammu fi friġġ f' temperatura bejn 2°C sa 8°C immedjatament, u fil-kartuna originali. It-terapija b' onasemnogene abeparavec għandha tinbeda fi żmien 14-il jum minn meta jaslu l-kunjetti.
- Il-kunjetti għandhom jinħallu qabel l-użu. Tużax onasemnogene abeparavec sakemm ma jkunx mahlul.
- Għal konfigurazzjonijiet ta' mballaġġ li fih sa 9 kunjetti, il-prodott se jinħall wara madwar 12-il siegħa fil-friġġ. Għal konfigurazzjonijiet ta' mballaġġ li fih sa 14-il kunjett, il-prodott se jinħall wara madwar 16-il siegħa fil-friġġ. Inkella, għal użu immedjat, it-tahlil jista' jsir f' temperatura ambjentali.
- Għal konfigurazzjonijiet ta' mballaġġ li fih sa 9 kunjetti, it-tahlil se jsir minn stat iffriżat wara madwar 4 sigħat f' temperatura ambjentali (20°C sa 25°C). Għal konfigurazzjonijiet ta' mballaġġ li fih sa 14-il kunjett, it-tahlil se jsir minn stat iffriżat wara madwar 6 sigħat f' temperatura ambjentali (20°C sa 25°C).
- Qabel jingibed il-volum tad-doża fis-siringa, hallat bil-mod il-prodott mahlul. THAWDUX.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak jew telf fil-kulur ladarba l-prodott iffriżat ikun inħall u qabel l-ġhoti.
- Ladarba jinħall, il-prodott medicinali m'għandux jerga' jiġi ffrizat.
- Wara li jinħall, onasemnogene abeparavec għandu jingħata malajr kemm jista' jkun. Ladarba l-volum tad-doża jingibed fis-siringa dan għandu jiġi infuż fi żmien 8 sigħat. Armi s-siringa li fiha l-vettur jekk ma jiġix infuż fi żmien 8 sigħat.

L-ġhoti ta' onasemnogene abeparavec lill-pazjent

Biex tagħti onasemnogene abeparavec, iġbed il-volum tad-doża kollu fis-siringa. Neħhi kwalunkwe arja fis-siringa qabel l-infuzjoni ġol-vini permezz ta' kateter ġol-vini.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu b'rabta mal-immaniġġjar, ir-rimi u l-espożizzjoni aċċidentali tal-prodott medicinali

Dan il-prodott medicinali fih organiżmi modifikati ġenetikament. Għandhom jiġu segwiti prekawzjonijiet xierqa fejn jidhol l-immaniġġjar, ir-rimi jew l-espożizzjoni aċċidentali ta' onasemnogene abeparavec:

- Is-siringa ta' onasemnogene abeparavec għandha tiġi mmaniġġjata asettikament taħt kondizzjonijiet sterili.
- Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (li jinkludi ingwanti, nuċċali tas-sigurtà, ġagaga u kmiem tal-laboratorju) waqt li jimmaniġġjal jew jingħata onasemnogene abeparavec. Il-ħaddiema m'għandhomx jaħdmu b' onasemnogene abeparavec jekk il-ġilda hija maqtugħa jew migrufa.
- It-tixrid kollu ta' onasemnogene abeparavec għandu jintmesaħ b'garża li tassorbi u ż-żona fejn inxtered għandha tiġi ddiżinfettata permezz ta' soluzzjoni tal-bleach segwita minn wajps tal-alkoħol. Il-materjal kollu tat-tindif għandu jitpoġġa f'żewġ boroż u għandu jintrema skont il-linji gwida lokali għall-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.
- Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.
- Il-materjal kollu li seta' ġie f'kuntatt ma' onasemnogene abeparavec (eż. il-kunjett, il-materjali kollha użati għall-injezzjoni, inkluż biċċiet u labar sterili) għandhom jintremew skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.
- Espożizzjoni aċċidentali għal onasemnogene abeparavec għandha tiġi evitata. F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali għall-ġilda, il-parti affettwata għandha titnaddaf sew bis-sapun u bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta. F'każ ta' espożizzjoni għall-ġhajnejn, il-parti affettwata għandha titlaħlaħ sew bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta.

Rimi

Onasemnogene abeparvec jista' jintrema b' mod temporanju, primarjament permezz ta' skart tal-ġisem. Il-persuni li jieħdu hsieb il-pazjent u l-familji tiegħu għandhom jingħataw parir dwar l-istruzzjonijiet li ġejjin għall-immaniġġar xieraq tal-fluwidi u l-iskart tal-ġisem tal-pazjent.

- Hija meħtieġa iġjene tajba tal-idejn (billi tilbes ingwanti protettivi u taħsel idejk sew bis-sapun u bl-ilma tal-vit sħun, jew b'sanitiser tal-idejn ibbażat fuq l-alkoħol) meta tiġi f'kuntatt dirett ma' fluwidi u skart tal-ġisem tal-pazjent għal minimu ta' xahar wara trattament b'onasemnogene abeparvec.
- Ħrieqi li jintużaw darba għandhom jingħalqu f'boroż tal-plastik doppji u jistgħu jintremew fl-iskart domestiku.

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

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

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

EU/1/20/1443/001
EU/1/20/1443/002
EU/1/20/1443/003
EU/1/20/1443/004
EU/1/20/1443/005
EU/1/20/1443/006
EU/1/20/1443/007
EU/1/20/1443/008
EU/1/20/1443/009
EU/1/20/1443/010
EU/1/20/1443/011
EU/1/20/1443/012
EU/1/20/1443/013
EU/1/20/1443/014
EU/1/20/1443/015
EU/1/20/1443/016
EU/1/20/1443/017
EU/1/20/1443/018
EU/1/20/1443/019
EU/1/20/1443/020
EU/1/20/1443/021
EU/1/20/1443/022
EU/1/20/1443/023
EU/1/20/1443/024
EU/1/20/1443/025
EU/1/20/1443/026
EU/1/20/1443/027
EU/1/20/1443/028

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 Mejju 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 17 Mejju 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Novartis Gene Therapies, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
L-Istati Uniti

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
L-Istati Uniti

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
L-Irlanda

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

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

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

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

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

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel l-użu ta' Zolgensma f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel mal-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, fi hdan l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali (NCA).

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru (MS) fejn Zolgensma jitqiegħed fis-suq, il-kuraturi kollha tal-pazjenti li għalihom ifasslu l-pjan ta' trattament b'Zolgensma jew li jingħataw Zolgensma jkollhom il-Pakkett Informattiv għall-Pazjent li ġej:

- Fuljett ta' Tagħrif dwar il-Pakkett
- Gwida informattiva għall-Kuratur

Il-gwida professjonali għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Qabel it-tnedija tat-trattament:
 - L-HCP għandu jevalwa l-iskeda tat-tilqim tal-pazjent;
 - Informa lil min qed jipprovdi l-kura dwar ir-riskji ewlenin b'Zolgensma u dwar is-sinjali u s-sintomi tagħhom, fosthom TMA, insuffiċjenza epatika u tromboċitopenija; dwar il-bżonn li jittiehdu kampjuni tad-demem regolari; l-importanza ta' mediċini kortikosteroidi; parir Prattiku dwar kif għandu jintrema l-iskart mill-ġisem;
 - Informa lil min qed jipprovdi l-kura dwar il-bżonn li wieħed joqgħod aktar attent sabiex jipprevjeni, josserva u jikkontrolla infezzjoni qabel ma tingħata l-infużjoni b'Zolgensma u wara;
 - Il-pazjenti għandhom isirulhom testijiet dwar il-preżenza tal-antikorpi AAV9;
- Waqt l-infużjoni:
 - Iċċekkja jekk is-saħħa tal-pazjent b'mod ġenerali hijiex xierqa għall-infużjoni (eż. l-infezzjonijiet jkun għaddew) jew għandux ikun hemm posponement;
 - Iċċekkja li t-trattament b'kortikosteroidi nbediex qabel l-infużjoni b'Zolgensma.
- Wara l-infużjoni:
 - It-trattament b'kortikosteroidi għandu jitkompla għal mill-inqas xahrejn; u m'għandux jitnaqqas sakemm l-AST/ALT ma jkunux anqas minn 2 x ULN, u l-evalwazzjonijiet l-oħrajn kollha, eż. il-bilirubina totali, ma jitreġġgħux lura għal-livelli normali;
 - Għandhom jibqgħu jsiru osservazzjoni mill-qrib u regolari (klinikament u fil-laboratorju) matul il-kors tal-pazjent individwali għal mill-inqas kull 3 xhur;
 - Evalwazzjoni f'waqtha tal-pazjenti b'testijiet u/jew sinjali li juru li l-funzjoni tal-fwied sejra għall-aġar jew b'sintomi ta' mard gravi;
 - Jekk il-pazjenti ma jirrispondux kif jixraq għall-kortikosteroidi, jew jekk hemm suspett ta' ħsara fil-fwied, il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jikkonsulta ma' gastroenterologu jew epatologu pedjatriċi;
 - Jekk hemm suspett ta' TMA, wieħed għandu jikkonsulta ma' speċjalist.

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru (MS) fejn Zolgensma jitqiegħed fis-suk, il-kuraturi kollha tal-pazjenti li għalihom ifasslu l-pjan ta' trattament b'Zolgensma jew li jingħataw Zolgensma jkollhom il-Pakkett Informattiv għall-Pazjent li ġej:

- Fuljett ta' Tagħrif
- Gwida informattiva għall-kuraturi

Il-pakkett informattiv għall-pazjent għandu jinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- X'inhum SMA.
- X'inhum Zolgensma u kif jaħdem.
- Nifhem ir-riskji ta' Zolgensma.
- Trattament b'Zolgensma: tagħrif importanti qabel, dakinhar tal-infuzjoni u wara t-trattament, inkluż meta għandi nfittex għajjuna medika.
- Huwa rakkomandat li l-pazjenti jipprezentaw ċertifikat xieraq dwar il-qagħda ta' saħħithom b'mod ġenerali (eż. il-livell ta' idratazzjoni u nutrizzjoni, in-nuqqas ta' infezzjoni) qabel it-trattament b'Zolgensma, inkella t-trattament jaf ikollu bżonn ikun pospost.
- Zolgensma jista' jżid ir-riskju ta' emboli anormali tad-demem fil-vini tad-demem (mikroangjopatija trombotika). Normalment il-każijiet seħħew fl-ewwel ġimagħtejn wara l-infuzjoni b'onasemnogene abeparvovec. Il-mikroangjopatija trombotika hija serja u tista' twassal għall-mewt. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota sinjali u sintomi bħalma huma tbengil, aċċessjonijiet jew nuqqas ta' awrina. Ibnek jew bintek se jkollhom test tad-demem b'mod regolari biex jiċċekkja kull tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, iċ-ċelluli responsabbli mit-tgħaqqid tad-demem, għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament. Skont il-valuri u sinjali u sintomi oħrajn, jaf ikun hemm bżonn ta' aktar evalwazzjonijiet.
- Zolgensma jista' jibaxxi l-għadd ta' plejtlits fid-demem (tromboċitopenija). Il-każijiet normalment seħħew fi żmien ġimagħtejn wara l-infuzjoni b'onasemnogene abeparvovec. Sinjali li jistgħu jindikaw tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demem u li trid tagħti kashom wara li ibnek jew bintek jingħataw Zolgensma jinkludi tbengil anormali jew fsada. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tinnota sinjali bħalma huma tbengil jew fsada li jdumu aktar mis-soltu meta ibnek jew bintek ikunu wegġgħu.
- Zolgensma jista' jwassal biex jiżdiedu l-enzimi (proteini misjuba fil-ġisem) prodotti mil-fwied. F'xi każijiet, Zolgensma jista' jaffettwa l-funzjoni tal-fwied u jwassal għal ħsara fil-fwied. Meta ssir ħsara fil-fwied tista' twassal għal riżultati serji, fosthom insuffiċjenza tal-fwied u mewt. Sinjali possibbli li hemm bżonn toqgħod attent għalihom wara li ibnek jew bintek jingħataw din il-medicina jinkludu rimettar, suffejra (sfurija fil-ġilda jew fl-abjad tal-għajnejn), jew ma jibqgħux daqstant pronti. Kellem minnufih lit-tabib tiegħek jekk tinnota li ibnek jew bintek jiżviluppaw xi sintomi li jħassbuk li saret xi ħsara lill-fwied. Ibnek jew bintek isirihom test tad-demem biex ikun iċċekkjat kemm il-fwied tagħhom qed jaħdem sew qabel it-tnedija tat-trattament b'Zolgensma. Ibnek jew bintek se jsirulhom ukoll testijiet tad-demem regolari għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament biex wiehed jiċċekkja ż-żidied tal-enzimi fil-fwied. Jaf ikun hemm bżonn ta' aktar evalwazzjonijiet skont il-valuri u sinjali u sintomi oħrajn.
- Ibnek jew bintek se jingħataw medicina bil-kortikosteroidi bħalma hu prednisolone qabel it-trattament b'Zolgensma, u għal madwar xahrejn jew aktar wara t-trattament b'Zolgensma. Il-medicina b'kortikosteroidi se tgħin biex tikkontrolla l-effetti ta' Zolgensma bħalma huma ż-żieda tal-enzimi fil-fwied li jistgħu jiżviluppaw ibnek jew bintek wara t-trattament b'Zolgensma.
- Għid lit-tabib tiegħek f'każ ta' rimettar qabel jew wara t-trattament b'Zolgensma, biex tkun ċert li ibnek jew bintek ma qabżux xi doża ta' kortikosteroidi.

- Qabel it-trattament b'Zolgensma u wara huwa importanti li tipprevjeni kull infezzjoni billi tevita sitwazzjonijiet li jistgħu jżidu r-riskju li ibnek jew bintek jieħdu xi infezzjoni. Dawk li jipprovdu l-kura u persuni qrib il-pazjent għandhom jimxu mal-prattiċi ta' prevenzjoni (eż. l-igene tal-idejn, jevitaw li jisogħlu/jgħattsu bla ma jgħattu ħalqhom, jillimitaw l-ammont ta' nies li jistgħu jiġu fil-qrib). Informa lit-tabib tiegħek minnufih f'każ ta' sinjali u sintomi li jissuggerixxu infezzjoni (sogħla li tindika infezzjoni respiratorja, ħarħir, għatis, flissjoni, griżem ħomor jew deni) qabel l-infużjoni minħabba li l-infużjoni jaf ikun hemm bżonn li tingħata aktar tard sakemm tgħaddi l-infezzjoni, jew it-trattament b'Zolgensma minħabba li taf twassal għal komplikazzjonijiet mediċi li jkunu jeħtieġu attenzjoni mediċa urgenti.
 - Tagħrif ieħor meħtieġ (sorsi ta' għajnuna, assoċjazzjonijiet lokali).
 - Kuntatti ta' tobbja.
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju mhux intervenzjonali dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jiġu kkaratterizzati u kkuntestwalizzati aktar ir-riżultati tal-pazjenti b'dijanjozi ta' SMA, inkluż is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Zolgensma, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' registru ta' osservazzjoni prospettiv AVXS-101-RG-001 skont protokoll li jkun sar qbil dwaru.	Rapport tal-istudju finali 2038.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – TIKKETTAR ĠENERIKU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zolgensma 2 x 10¹³ ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni onasemnogene abeparvovec

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

Kull kunjett fih onasemnogene abeparvovec ekwivalenti għal 2 x 10¹³ ġenomi tal-vettur/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll tromethamine, magnesium chloride, sodium chloride, poloxamer 188, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni

8.3 mL kunjett x 2

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 1

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 2

8.3 mL kunjett x 3

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 2

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 3

8.3 mL kunjett x 4

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 3

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 4

8.3 mL kunjett x 5

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 4

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 5

8.3 mL kunjett x 6

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 5

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 6

8.3 mL kunjett x 7

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 6

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 7

8.3 mL kunjett x 8

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 7

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 8

8.3 mL kunjett x 9

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 8

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 9

8.3 mL kunjett x 10

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 9

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 10

8.3 mL kunjett x 11

5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 10

5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 11

8.3 mL kunjett x 12
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 11
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 12
8.3 mL kunjett x 13
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 12
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 13
8.3 mL kunjett x 14

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Għal użu ġol-vini
Użu ta' darba waħda biss

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

Għandu jintuża fi żmien 14-il jum minn meta jasal

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu iffriżat waqt il-ħażna u l-garr $f^{\circ} \leq -60^{\circ}C$.
Aħżen fi frigġ $2-8^{\circ}C$ immedjament malli jasal.
Aħżen fil-kartuna oriġinali.

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

Din il-mediċina fiha organiżmi modifikati ġenetikament.
Mediċina mhux użata jew materjal tal-iskart għandu jintrema f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.

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

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

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

EU/1/20/1443/001 – 8.3 mL kunjett x 2
EU/1/20/1443/002 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 1
EU/1/20/1443/003 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 2
EU/1/20/1443/004 – 8.3 mL kunjett x 3
EU/1/20/1443/005 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 2
EU/1/20/1443/006 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 3
EU/1/20/1443/007 – 8.3 mL kunjett x 4
EU/1/20/1443/008 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 3
EU/1/20/1443/009 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 4
EU/1/20/1443/010 – 8.3 mL kunjett x 5
EU/1/20/1443/011 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 4
EU/1/20/1443/012 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 5
EU/1/20/1443/013 – 8.3 mL kunjett x 6
EU/1/20/1443/014 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 5
EU/1/20/1443/015 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 6
EU/1/20/1443/016 – 8.3 mL kunjett x 7
EU/1/20/1443/017 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 6
EU/1/20/1443/018 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 7
EU/1/20/1443/019 – 8.3 mL kunjett x 8
EU/1/20/1443/020 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 7
EU/1/20/1443/021 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 8
EU/1/20/1443/022 – 8.3 mL kunjett x 9
EU/1/20/1443/023 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 8
EU/1/20/1443/024 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 9
EU/1/20/1443/025 – 8.3 mL kunjett x 10
EU/1/20/1443/026 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 9
EU/1/20/1443/027 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 10
EU/1/20/1443/028 – 8.3 mL kunjett x 11
EU/1/20/1443/029 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 10
EU/1/20/1443/030 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 11
EU/1/20/1443/031 – 8.3 mL kunjett x 12
EU/1/20/1443/032 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 11
EU/1/20/1443/033 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 12
EU/1/20/1443/034 – 8.3 mL kunjett x 13
EU/1/20/1443/035 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 12
EU/1/20/1443/036 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 13
EU/1/20/1443/037 – 8.3 mL kunjett x 14

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARTUNA TA' BARRA – DATA VARJABBLI (għandha tiġi stampata direttament fuq il-kartuna ta' barra meta jsir l-imbagg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zolgensma 2 x 10¹³ ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni
onasemnogene abeparvovec
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

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

EU/1/20/1443/001 – 8.3 mL kunjett x 2
EU/1/20/1443/002 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 1
EU/1/20/1443/003 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 2
EU/1/20/1443/004 – 8.3 mL kunjett x 3
EU/1/20/1443/005 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 2
EU/1/20/1443/006 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 3
EU/1/20/1443/007 – 8.3 mL kunjett x 4
EU/1/20/1443/008 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 3
EU/1/20/1443/009 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 4
EU/1/20/1443/010 – 8.3 mL kunjett x 5
EU/1/20/1443/011 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 4
EU/1/20/1443/012 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 5
EU/1/20/1443/013 – 8.3 mL kunjett x 6
EU/1/20/1443/014 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 5
EU/1/20/1443/015 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 6
EU/1/20/1443/016 – 8.3 mL kunjett x 7
EU/1/20/1443/017 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 6
EU/1/20/1443/018 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 7
EU/1/20/1443/019 – 8.3 mL kunjett x 8
EU/1/20/1443/020 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 7
EU/1/20/1443/021 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 8
EU/1/20/1443/022 – 8.3 mL kunjett x 9
EU/1/20/1443/023 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 8
EU/1/20/1443/024 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 9
EU/1/20/1443/025 – 8.3 mL kunjett x 10
EU/1/20/1443/026 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 9
EU/1/20/1443/027 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 10

EU/1/20/1443/028 – 8.3 mL kunjett x 11
EU/1/20/1443/029 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 10
EU/1/20/1443/030 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 11
EU/1/20/1443/031 – 8.3 mL kunjett x 12
EU/1/20/1443/032 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 11
EU/1/20/1443/033 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 12
EU/1/20/1443/034 – 8.3 mL kunjett x 13
EU/1/20/1443/035 – 5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 12
EU/1/20/1443/036 – 5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 13
EU/1/20/1443/037 – 8.3 mL kunjett x 14

6. OHRAJN

Piž tal-Pazjent

2.6 – 3.0 kg
3.1 – 3.5 kg
3.6 – 4.0 kg
4.1 – 4.5 kg
4.6 – 5.0 kg
5.1 – 5.5 kg
5.6 – 6.0 kg
6.1 – 6.5 kg
6.6 – 7.0 kg
7.1 – 7.5 kg
7.6 – 8.0 kg
8.1 – 8.5 kg
8.6 – 9.0 kg
9.1 – 9.5 kg
9.6 – 10.0 kg
10.1 – 10.5 kg
10.6 – 11.0 kg
11.1 – 11.5 kg
11.6 – 12.0 kg
12.1 – 12.5 kg
12.6 – 13.0 kg
13.1 – 13.5 kg
13.6 – 14.0 kg
14.1 – 14.5 kg
14.6 – 15.0 kg
15.1 – 15.5 kg
15.6 – 16.0 kg
16.1 – 16.5 kg
16.6 – 17.0 kg
17.1 – 17.5 kg
17.6 – 18.0 kg
18.1 – 18.5 kg
18.6 – 19.0 kg
19.1 – 19.5 kg
19.6 – 20.0 kg
20.1 – 20.5 kg
20.6 – 21.0 kg

Data tal-Irċevuta:

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

PC

SN

NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zolgensma 2 x 10¹³ ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni
onaseknogene abeparvovec
Użu ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

5.5 mL
8.3 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Zolgensma 2×10^{13} ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni onasemnogene abeparvovec

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel il-wild tiegħek jibda jingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek.
- Jekk il-wild tiegħek ikollu xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Zolgensma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma l-wild tiegħek jingħata Zolgensma
3. Kif jingħata Zolgensma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zolgensma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Zolgensma u għalxiex jintuża

X'inhu Zolgensma

Zolgensma huwa tip ta' mediċina msejha "terapija ġenetika". Dan fih is-sustanza attiva onasemnogene abeparvovec, li fiha materjal ġenetiku tal-bniedem.

Għalxiex jintuża Zolgensma

Zolgensma jintuża biex jitratta l-atrofija muskolari tas-sinla (SMA), marda rari u serja li tintiret.

Kif jaħdem Zolgensma

SMA ssehh meta jkun hemm verżjoni nieqsa jew anormali ta' ġene meħtieġ biex jagħmel proteina essenzjali msejha proteina ta' "Sopravivenza ta' Motonewruni" (SMN). Nuqqas ta' proteina SMN jirriżulta fil-mewt tan-nervituri li jikkontrollaw il-muskoli (motonewruni). Dan jirriżulta fid-dgħufija u d-deterjorazzjoni tal-muskoli, b'telf eventwali tal-moviment.

Din il-mediċina taħdem billi tforni kopja funzjonali bis-siħ tal-ġene SMN li mbaġħad tgħin lill-ġisem jipproduċi biżżejjed proteina SMN. Il-ġene jitwassal fiċ-ċelluli fejn huwa meħtieġ permezz ta' virus modifikat li ma jikkawżax mard fil-bnedmin.

2. X'għandek tkun taf qabel ma l-wild tiegħek jingħata Zolgensma

Tużax Zolgensma

- jekk ibnek jew bintek huma allergiċi għal onasemnogene abeparvovec jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tal-wild tiegħek se jiċċekkja għall-antikorpi qabel it-trattament biex jgħinuh jiddeċiedi jekk din il-mediċina hijiex xierqa għall-wild tiegħek.

Problemi tal-fwied

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek qabel ma tingħata din il-medicina jekk il-wild tiegħek qatt kellu xi problemi bil-fwied. Din il-medicina tista' twassal għal zieda fl-enzimi (proteini misjuba fil-ġisem) li jipproduci l-fwied jew għal korriment tal-fwied. Hsara fil-fwied tista' twassal għal riżultati serji, fosthom insuffiċjenza tal-fwied u mewt. Fost is-sinjali li jista' jkun hemm u li trid tkun attent għalihom wara li ibnek jew bintek jingħataw din il-medicina nsibu rimettar, suffejra (sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn), jew nuqqas ta' luċidità mentali (ara sezzjoni 4 għal aktar taġrif). Kellem minnufih lit-tabib tiegħek jekk tinnota li ibnek jew bintek jiżviluppaw xi sintomi li jgħegħluk taħseb li setgħet saret xi hsara lill-fwied.

Il-wild tiegħek ser isirru test tad-demmm biex tiġi ċċekkjata kemm qed jaħdem sew il-fwied qabel jinbeda it-trattament b'Zolgensma. It-tifel jew it-tifla tiegħek ser isirulhom ukoll testijiet tad-demmm regolari għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament biex jimmonitorjaw għal żidiet fl-enzimi tal-fwied.

Infezzjoni

Infezzjoni (eż. riħ, influwenza jew bronkite) qabel jew wara t-trattament b'Zolgensma tista' twassal għal kumplikazzjonijiet aktar serji. Dawk li jipprovdu l-kura u persuni qrib il-pazjent għandhom jimxu mal-prattici ta' prevenzjoni (eż. l-iġene tal-idejn, jevitaw li jisogħlu/jgħattsu bla ma jgħattu haġhom, jillimitaw l-ammont ta' nies li jistgħu jiġu fil-qrib). Għandek bżonn toqgħod attent għal sinjali ta' infezzjoni bħal sogħla, tharhir, għatis, imnieher iqattar, uġiġh fil-grizmejn jew deni. Ghid lit-tabib tal-wild tiegħek minnufih jekk tinnota li l-wild tiegħek jiżviluppa xi wiehed mis-sintomi li jissuġġerixxu infezzjoni **qabel** jew **wara** t-trattament b'Zolgensma.

Testijiet tad-demmm regolari

Din il-medicina tista' tbaxxi l-għadd ta' plejtlits fid-demmm (tromboċitopenja). Trid toqgħod b'seba' ġhajnejn għal sinjali possibbli ta' għadd baxx tal-plejtlits fid-demmm wara li l-wild tiegħek jingħata Zolgensma bħal tbengil jew fsada mhux normali (ara s-sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni). Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet irrappurtati ta' għadd baxx tal-plejtlits fid-demmm seħħew fi żmien l-ewwel ġimagħtejn wara li l-wild ingħata Zolgensma.

Zolgensma jista' jżid il-livelli ta' proteina fil-qalb imsejha troponin-I li tista' tindika korriment għall-qalb. Għandek bżonn toqgħod attent għal sinjali li jista' jkun hemm ta' problemi tal-qalb wara li l-wild tiegħek jingħata din il-medicina, bħal kulur tal-ġilda griż jew blu ċar, diffikultà biex jiehu n-nifs, nefha tad-dirgħajn u r-riglejn jew taż-żaqq (ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni).

Qabel il-bidu tat-trattament b'Zolgensma, il-wild tiegħek isirru test tad-demmm biex jiġi ċċekkjat l-ammont ta' ċelluli tad-demmm (inklużi ċelluli ħomor tad-demmm u plejtlits), kif ukoll il-livell ta' troponin-I fil-ġisem tiegħu. Se jsirru wkoll test tad-demmm biex jiġi ċċekkjat il-livell ta' kreatinina, li huwa indikatur tal-mod kif qed jaħdmu l-kliwi. Il-wild tiegħek ser isirru wkoll testijiet tad-demmm regolari għal perjodu ta' żmien wara t-trattament biex jimmonitorja għal bidliet fil-plejtlits u fil-livelli ta' troponin-I.

Koagulazzjoni mhux normali tad-demmm f'vini żgħar tad-demmm (mikroangjopatija trombotika)

Kien hemm rapporti ta' pazjenti li żviluppaw mikroangjopatija trombotika normalment fi żmien l-ewwel ġimagħtejn wara t-trattament b'Zolgensma. Mikroangjopatija trombotika hija akkumpanjata minn tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm u ċ-ċelluli involuti fil-koagulazzjoni (plejtlits) u dan jista' jkun fatali. Dawn l-emboli tad-demmm jistgħu jaffettwaw il-kliwi tal-wild tiegħek. It-tabib tal-wild tiegħek jista' jkun irid jiċċekkja d-demmm tal-wild tiegħek (għadd ta' plejtlits) u l-pressjoni tad-demmm. Sinjali potenzjali li trid toqgħod attent għalihom wara li l-wild tiegħek jingħata Zolgensma jinkludu jekk jitbengilx faċilment, aċċessjonijiet jew tnaqqis fil-produzzjoni ta' awrina (ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni). Fittex attenzjoni medika urgenti jekk il-wild tiegħek jiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sinjali.

Għoti ta' demmm, organi, tessuti u ċelluli

Wara li ibnek jew bintek jingħataw it-trattament b'Zolgensma, ma jkunux jistgħu jagħtu d-demmm, l-organi, it-tessuti jew iċ-ċelluli. Dan minħabba li Zolgensma huwa medicina li toffri terapija ġenetika.

Mediċini oħra u Zolgensma

Għid lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek jekk il-wild tiegħek qed jieħu, ħa dan l-aħħar jew jista' jieħu xi mediċini oħra.

Prednisolone

Il-wild tiegħek ser jingħata wkoll mediċina bil-kortikosteroid bħal prednisolone għal madwar xahrejn jew aktar (ara wkoll sezzjoni 3) bħala parti mit-trattament b'Zolgensma. Il-mediċina bil-kortikosteroid ser tgħin biex timmaniġġja xi żieda fl-enzimi tal-fwied li l-wild tiegħek jista' jizviluppa wara li jingħata Zolgensma.

Tilqim

Peress li l-kortikosteroidi jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni (difensiva) tal-ġisem, **it-tabib tal-wild tiegħek jista' jiddeċiedi li jittardja l-ghoti ta' xi tilqim** waqt li ibnek jew bintek ikunu qed jirċievu trattament b'kortikosteroid. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.

Zolgensma fih sodium

Din il-mediċina fiha 4.6 mg sodium f'kull mL, ekwivalenti għal 0.23% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult. Kull kunjett ta' 5.5-mL fih 25.3 mg sodium, u kull kunjett ta' 8.3-mL fih 38.2 mg sodium.

Informazzjoni addizzjonali għall-ġenituri/persuni li jieħdu hsieb il-pazjent

SMA avanzata

Zolgensma jista' jsalva motonewruni ħajjin, iżda ma jistax isalva motonewruni mejtin. Tfal b'sintomi inqas severi ta' SMA (bħal riflessi nieqsa u tonar tal-muskoli mnaqqas) jista' jkollhom biżżejjed motonewruni ħajjin biex jibbenefikaw b'mod sinifikanti minn trattament b'Zolgensma. Zolgensma jista' ma jaħdimx ukoll fi tfal bi dgħufija severa tal-muskoli jew paralizi, problem bit-tehid tan-nifs jew li ma jistgħux jibilgħu, jew fi tfal li għandhom malformazzjonijiet sinifikanti (bħal difetti tal-qalb), inkluż pazjenti b'SMA tat-Tip 0, peress li jista' jkun hemm titjib potenzjali limitat wara trattament b'Zolgensma. It-tabib tal-wild tiegħek se jiddeċiedi jekk il-wild tiegħek għandux jingħata din il-mediċina.

Trattament tal-iġjene

Is-sustanza attiva f'Zolgensma tista' temporanjament tiġi eliminata mill-iskart tal-ġisem tal-wild tiegħek; dan jisejjaħ 'rimi'. Il-ġenituri u l-persuni li jindokraw għandhom isegwu iġjene tajba tal-idejn sa xahar wara li l-wild tiegħek jingħata Zolgensma. Ilbes ingwanti protettivi meta tiġi f'kuntatt dirett mal-fluwidi jew l-iskart tal-ġisem tal-wild tiegħek u aħsel idejk sew wara bis-sapun u l-ilma tal-vit shun, jew b'sanitiser tal-idejn ibbażat fuq l-alkohol. Għandhom jintużaw boroż doppji biex tarmi ħrieqi maħmuġin jew skart ieħor. Il-ħrieqi li jintużaw darba xorta jistgħu jintremew fl-iskart domestiku.

Għandek tkompli ssegwi dawn l-istruzzjonijiet għal mill-inqas xahar wara t-trattament tal-wild tiegħek b'Zolgensma. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.

3. Kif jingħata Zolgensma

Zolgensma ser jingħata minn tabib jew infermier imħarrġa fl-immaniġġar tal-kondizzjoni tal-wild tiegħek.

It-tabib se jara liema ammont ta' Zolgensma li ser jirċievi l-wild tiegħek skont il-piż ta' ibnek jew bintek. Zolgensma ser jingħata ġol-vini (go vina) permezz ta' infużjoni waħda (dripp) li ddum f'it aktar minn siegħa.

Zolgensma ser jinghata lill-wild tieghek DARBA biss.

Il-wild tieghek ser jinghata wkoll prednisolone (jew kortikosteroid ieħor) mill-ħalq, li tibda 24 siegħa qabel jinghata Zolgensma. Id-doża ta' kortikosteroid ser tiddependi wkoll mill-piż tal-wild tieghek. It-tabib tal-wild tieghek ser jikkalkula d-doża totali li għandu jagħti.

Il-wild tieghek ser jinghata trattament b'kortikosteroid kuljum għal madwar xahrejn wara d-doża ta' Zolgensma, jew sakemm l-enzimi fil-fwied tal-wild tieghek jonqsu għal livell aċċettabbli. It-tabib ser inaqqas bil-mod id-doża ta' kortikosteroid sakemm it-trattament ikun jista' jitwaqqaf kompletament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet staqsi lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk il-wild tieghek jiżviluppa xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)

- tbenġil jew fsada għal aktar mis-soltu jekk il-wild tieghek weġġa' – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd ta' plejtlits fid-demm baxx;
- kulur tal-ġilda griż jew blu ċar, diffikultà biex jieħu n-nifs (eż. nifs mgħaġġel, qtugħ ta' nifs), nefha tad-dirgħajn u r-riġlejn jew taż-zaqq – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi possibbli bil-qalb.

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

- rimettar, suffejra (sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn) jew nuqqas ta' luċidità mentali – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' korriment tal-fwied (inkluż insuffiċjenza tal-fwied);
- jitbengel faċilment, aċċessjonijiet, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' mikroangjopatija trombotika.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tieghek jekk il-wild tieghek jiżviluppa xi effetti sekondarji oħra. Dawn jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10):

- żidiet fl-enzimi tal-fwied li jidhru fit-testijiet tad-demm.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- rimettar;
- deni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk il-wild tieghek ikollu xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tieghek.

Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Zolgensma

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

L-informazzjoni li ġejja hija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li se jhejju din il-mediċina u jagħtuha.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-kunjetti ser jiġu ttrasportati ffriżati (f' -60°C jew inqas).

Malli jaslu l-kunjetti, dawn għandhom jinżammu fi friġġ f' temperatura bejn 2°C sa 8°C immedjatement, u fil-kartuna oriġinali. It-terapija b'Zolgensma għandha tinbeda fi żmien 14-il jum minn meta jaslu l-kunjetti.

Din il-mediċina fiha organismi mmodifikati ġenetikament. Mediċina li ma tintużax jew skart mediċinali għandu jintrema skont kif jitolbu l-linji gwida lokali jew ir-regolamenti dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku. Minhabba li din il-mediċina se tingħata minn tabib, it-tabib huwa responsabbli li jarmi kif jixraq il-prodott. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zolgensma

- Is-sustanza attiva hi onasemnogene abeparvovec. Kull kunjett fih onasemnogene abeparvovec b'koncentrazzjoni nominali ta' 2×10^{13} vector genomes/mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma tromethamine, magnesium chloride, sodium chloride, poloxamer 188, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Zolgensma u l-kontenut tal-pakkett

Zolgensma huwa soluzzjoni għall-infużjoni ċara għal ftit opaka, bla kulur għal abjad mitfi.

Zolgensma jista' jiġi fornut f' kunjetti li fihom volum ta' mili nominali ta' jew ta' 5.5 mL jew 8.3 mL. Kull kunjett jintuża darba waħda biss.

Kull kartuna ser ikun fiha bejn 2 sa 14-il kunjett.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Almac Pharma Services Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD
L-Irlanda

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel tużah

Kull kunjett jintuża darba waħda biss.

Dan il-prodott medicinali fih organiżmi modifikati ġenetikament. Għandhom jiġu segwiti linji gwida lokali dwar l-immaniġġar ta' skart bijoloġiku.

Immaniġġjar

- Zolgensma għandu jiġi mmaniġġjat asettikament taħt kondizzjonijiet sterili.
- Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (li jinkludi ingwanti, nuċċali tas-sigurtà, ġagaga u kmieq tal-laboratorju) waqt li jiġi mmaniġġjat jew waqt li jingħata Zolgensma. Il-persunal m'għandux jaħdem b'Zolgensma jekk ikollu qatgħat jew brix fuq il-ġilda.
- It-tixrid kollu ta' Zolgensma għandu jintmesaħ b'garża li tassorbi u ż-żona tat-tixrid għandha tiġi diżinfettata permezz ta' soluzzjoni tal-bleach segwita minn wajps tal-alkoħol. Il-materjal kollu tat-tindif għandu jitpoġġa f'żewġ boroż u għandu jintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.
- Il-materjal kollu li seta' ġie f'kuntatt ma' Zolgensma (eż. il-kunjett, il-materjali kollha użati għall-injezzjoni, inkluż biċċiet u labar sterili) għandhom jintremew skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.

Espożizzjoni aċċidentali

Espożizzjoni aċċidentali għal Zolgensma għandha tiġi evitata.

F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali għall-ġilda, il-parti affettwata għandha tinhasel sew bis-sapun u bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta. F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali għall-ghajnejn, il-parti affettwata għandha titlahlah sew bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta.

Hażna

Il-kunjetti ser jiġu ttrasportati ffrizati (f' -60°C jew inqas). Malli jaslu l-kunjetti, dawn għandhom jinżammu fi friġġ f'temperatura bejn 2°C sa 8°C immedjatement, u fil-kartuna oriġinali. It-terapija b'Zolgensma għandha tinbeda fi żmien 14-il jum minn meta jaslu l-kunjetti. Id-data ta' meta jasal għandha tiġi mmarkata fuq il-kartuna oriġinali qabel il-prodott jinħazen fil-friġġ.

Preparazzjoni

Il-kunjetti għandhom jinħallu qabel l-użu:

- Għal pakketti li fihom sa 9 kunjetti – holl għal madwar 12-il siegħa fil-frigġ (2°C sa 8°C) jew 4 sigħat f'temperatura ambjentali (20°C sa 25°C).
- Għal pakketti li fihom sa 14-il kunjett – holl għal madwar 16-il siegħa fil-frigġ (2°C sa 8°C) jew 6 sigħat f'temperatura ambjentali (20°C sa 25°C).

Tużax Zolgensma sakemm ma jkunx maħlul.

Ladarba jinħall, il-prodott mediċinali m'għandux jerġa' jiġi ffriztat.

Wara li jinħall, hawwad Zolgensma bil-mod. THAWDUX.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi frak jew telf fil-kulur ladarba l-prodott iffriztat ikun inħall u qabel l-għoti.

Wara li jinħall, Zolgensma għandu jingħata malajr kemm jista' jkun.

Għoti

Zolgensma għandu jingħata lill-pazjenti DARBA biss.

Id-doża ta' Zolgensma u n-numru eżatt ta' kunjetti meħtieġa għal kull pazjent jiġu kkalkulati skont il-piż tal-pazjent (ara SmPC sezzjonijiet 4.2 u 6.5).

Biex tagħti Zolgensma, iġbed il-volum tad-doża kollu fis-siringa. Ladarba l-volum tad-doża jingħibed fis-siringa, dan għandu jingħata fi żmien 8 sigħat. Neħhi kwalunkwe arja fis-siringa qabel l-għoti lill-pazjent permezz ta' infużjoni ġol-vini permezz ta' kateter ġol-vini. Id-dhul ta' kateter sekondarju ("back-up") huwa rakkomandat f'każ ta' imblokk tal-kateter primarju.

Zolgensma għandu jingħata bil-pompa tas-siringa bhala infużjoni ġol-vini waħda b'infużjoni bil-mod ta' madwar 60 minuta. Dan għandu jingħata bhala infużjoni ġol-vini biss. Dan m'għandux jingħata bhala injezzjoni jew bolus ġol-vini mgħaġġel. Wara li ttitlesta l-infużjoni, il-linja għandha titlaħħal bi kloru tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.

Jista' jintrema Zolgensma b'mod temporanju, primarjament permezz ta' skart tal-ġisem. Il-persuni li jieħdu hsieb il-pazjent u l-familji tiegħu għandhom jingħataw parir biex isegwu l-istruzzjonijiet għall-immaniġġjar xieraq tal-fluwidi u l-iskart tal-ġisem tal-pazjenti:

- Hija meħtieġa iġjene tajba tal-idejn (billi tilbes ingwanti protettivi u taħsel idejk sew wara bis-sapun u l-ilma tal-vit sħun, jew sanitiser tal-idejn ibbażat fuq l-alkoħol) meta tiġi f'kuntatt dirett ma' fluwidi u skart tal-ġisem tal-pazjent għal minimu ta' xahar wara trattament b'Zolgensma.
- Ħrieqi li jintużaw darba għandhom jingħalqu f'boroż tal-plastik doppji u jistgħu jintremew fl-iskart domestiku.