Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Zolgensma, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/PSUSA/00010848/202405) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

BT_1000x858pxDan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zolgensma 2 × 1013 ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni

2. GĦAMLA 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 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull mL fih onasemnogene abeparvovec b’konċentrazzjoni nominali ta’ 2 × 1013 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

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

4. TAGĦRIF 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 dijanjożi 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-għoti 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-demm (inkluż l-għadd tal-emoglobina u tal-plejtlits), u
* troponin-I.

Il-ħtieġa għal monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-fwied u l-għadd tal-plejtlits wara l‑għoti u l-ħtieġa għal trattament bil-kortikosterojdi għandha tiġi kkunsidrata meta jiġi stabbilit meta jingħata t-trattament ta’ onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.4).

Minħabba żieda fir-riskju ta’ rispons immuni sistemiku serju, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jkunu stabbli klinikament fejn tidħol 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. 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’).

Pożoloġija

Għal infużjoni ġol-vini ta’ doża waħda biss.

Il-pazjenti se jirċievu doża ta’ 1.1 x 1014 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 abbażi 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 × 1014 | 16.5 |
| 3.1 – 3.5 | 3.9 × 1014 | 19.3 |
| 3.6 – 4.0 | 4.4 × 1014 | 22.0 |
| 4.1 – 4.5 | 5.0 × 1014 | 24.8 |
| 4.6 – 5.0 | 5.5 × 1014 | 27.5 |
| 5.1 – 5.5 | 6.1 × 1014 | 30.3 |
| 5.6 – 6.0 | 6.6 × 1014 | 33.0 |
| 6.1 – 6.5 | 7.2 × 1014 | 35.8 |
| 6.6 – 7.0 | 7.7 × 1014 | 38.5 |
| 7.1 – 7.5 | 8.3 × 1014 | 41.3 |
| 7.6 – 8.0 | 8.8 × 1014 | 44.0 |
| 8.1 – 8.5 | 9.4 × 1014 | 46.8 |
| 8.6 – 9.0 | 9.9 × 1014 | 49.5 |
| 9.1 – 9.5 | 1.05 × 1015 | 52.3 |
| 9.6 – 10.0 | 1.10 × 1015 | 55.0 |
| 10.1 – 10.5 | 1.16 × 1015 | 57.8 |
| 10.6 – 11.0 | 1.21 × 1015 | 60.5 |
| 11.1 – 11.5 | 1.27 × 1015 | 63.3 |
| 11.6 – 12.0 | 1.32 × 1015 | 66.0 |
| 12.1 – 12.5 | 1.38 × 1015 | 68.8 |
| 12.6 – 13.0 | 1.43 × 1015 | 71.5 |
| 13.1 – 13.5 | 1.49 × 1015 | 74.3 |
| 13.6 – 14.0 | 1.54 × 1015 | 77.0 |
| 14.1 – 14.5 | 1.60 × 1015 | 79.8 |
| 14.6 – 15.0 | 1.65 × 1015 | 82.5 |
| 15.1 – 15.5 | 1.71 × 1015 | 85.3 |
| 15.6 – 16.0 | 1.76 × 1015 | 88.0 |
| 16.1 – 16.5 | 1.82 × 1015 | 90.8 |
| 16.6 – 17.0 | 1.87 × 1015 | 93.5 |
| 17.1 – 17.5 | 1.93 × 1015 | 96.3 |
| 17.6 – 18.0 | 1.98 × 1015 | 99.0 |
| 18.1 – 18.5 | 2.04 × 1015 | 101.8 |
| 18.6 – 19.0 | 2.09 × 1015 | 104.5 |
| 19.1 – 19.5 | 2.15 × 1015 | 107.3 |
| 19.6 – 20.0 | 2.20 × 1015 | 110.0 |
| 20.1 – 20.5 | 2.26 × 1015 | 112.8 |
| 20.6 – 21.0 | 2.31 × 1015 | 115.5 |

a NOTA: In-numru ta’ kunjetti għal kull kitt u n-numru meħtieġ 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 iseħħ rispons immuni għall-kapsida ta’ AAV9 wara l-għoti 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-kortikosterojdi. Meta jkun fattibbli, l-iskeda tat-tilqim tal-pazjent għandha tiġi aġġustata biex takkomoda l-għoti tal‑kortikosterojdi konkomitanti qabel u wara l-infużjoni ta’onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.5).

Qabel il-bidu tar-reġim immunomodulatorju u qabel l-għoti 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 jinbeda reġim immunomodulatorju billi tiġi segwita l-iskeda ta’ hawn taħt (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 rrakkomandat, li jinkludi durata itwal jew jew titwil fil-proċess tat-tnaqqis tal-kortikosterojdi (ara sezzjoni 4.4). Jekk it-terapija b’kortikosterojdi orali mhijiex tollerabbli wieħed jista’ jikkunsidra li jagħti kortikosterojdi 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 kortikosterojd ieħor) |
| Wara l-infużjoni | 30 jum (inkluż il-jum tal-għoti ta’ onasemnogene abeparvovec) | Prednisolone mill-ħalq 1 mg/kg/jum (jew ekwivalenti jekk jintuża kortikosterojd ieħor) |
| Segwit minn 28 jum:  *Għal pazjenti b’sejbiet mhux sinifikanti (eżami kliniku normali, bilirubina totali normali u li l-valuri ALT u AST tagħhom ikunu t-tnejn taħt 2 × l-ogħla limitu tan-normal (ULN)) fi tmiem il-perjodu ta’ 30 jum:*  **jew** | Il-kortikosterojdi sistemiċi għandhom jitnaqqsu bil-mod il-mod.  Tnaqqis ta’ prednisolone (jew ekwivalenti jekk jintuża kortikosterojdiieħor), eż. ġimagħtejn b’0.5 mg/kg/jum imbagħad ġimagħtejn b’0.25 mg/kg/jum prednisolone orali |
| *Għal pazjenti b’anormalitajiet fil-funzjoni tal‑fwied fi tmiem il-perjodu ta’ 30 jum: li jibqgħu sakemm il-valuri AST u ALT ikunu taħt 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.* | Kortikosterojdi sistemiċi (ekwivalenti għal prednisolone orali 1 mg/kg/jum)  Il-kortikosterojdi sistemiċi 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 sħiħ li matulu qed jitnaqqsu l-kortikosterojdi 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-agħar u/jew li għandhom sinjali jew sintomi ta’ mard akut għandhom ikunu evalwati mill-qrib minnufih klinkament (ara sezzjoni 4.4).

Jekk jintuża kortikosterojd ieħor mit-tabib minflok prednisolone, għandhom jittieħdu 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 (ħlief minħabba suffejra tat-trabi tat-twelid) ta’ >2 × ULN jew b’seroloġija pożittiva għall-epatite B jew epatite Ċ 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 0SMN1/1SMN2*

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 f uq minn 1:50 (ara sezzjoni 4.4).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ onasemnogene abeparvovec fi trabi tat-twelid prematuri qabel jilħqu l-età ta’ ġestazzjoni ta’ terminu sħiħ 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-kortikosterojdi 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-dħul 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 jħejju jew jagħtu l-prodott (ara sezzjoni 6.6).

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-immaniġġar, l-espożizzjoni aċċidentali u r-rimi (inkluż l-immaniġġjar kif suppost tal-iskart tal-ġisem) ta’ onasemnogene abeparvovec ara s-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

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità 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 rrappurtati bħala ’l fuq minn 1:50. Għadu mhux magħruf jekk u taħt 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 ogħla. 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.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u reazzjonijiet anafilattiċi

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, seħħew waqt, u/jew ftit wara, infużjoni ta’ onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Jekk isseħħ reazzjoni, l-infużjoni għandha tiġi interrotta u għandu jingħata trattament kif meħtieġ. Abbażi ta’ evalwazzjoni klinika u prattiki standard, l-għoti jista’ jerġa’ jinbeda b’kawtela.

Immunoġeniċità

Ser iseħħ 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 taħt).

Epatossiċità

L-epatossiċità minħabba s-sistema immuni tidher ġeneralment bħala livelli għoljin ta’ ALT u/jew AST. Kienu rrappurtati ħsara serja u akuta fil-fwied u insuffiċjenza gravi fil-fwied, inkluż każijiet ta’ mewt, meta ntuża onasemnogene abeparvovec, fi żmien xahrejn wara l-infużjoni u minkejja li ngħataw kortikosterojdi qabel l-infużjoni u warajha. L-epatossiċità minħabba s-sistema immuni taf tkun teħtieġ aġġustament tar-reġim immunomodulatorju li jinkludi durata itwal, jew titwil fil-proċess tat-tnaqqis tal-kortikosterojdi (ara sezzjoni 4.8).

* Ir-riskji u l-benefiċċji tat-terapija b’onasemnogene abeparvovec għandha titqies bil-għaqal 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 ogħla ta’ ħsara fil-fwied serju u akut (ara sezzjoni 4.2).
* *Data* minn studju żgħir fi tfal li jiżnu ≥8.5 kg sa ≤21 kg (minn età ta’ madwar 1.5 sa 9 snin), tindika frekwenza ogħla ta’ żidiet fl-AST jew ALT (fi 23 minn 24 pazjent) meta imqabbel mal-frekwenzi ta’ żidiet fl-AST/ALT osservati fi studji oħra f’pazjenti li jiżnu <8.5 kg (f’31 minn 99 pazjent) (ara sezzjoni 4.8).
* L-għoti ta’ vettur AAV ta’ spiss jirriżulta f’żidiet fl-aminotransferase.
* Seħħ korriment tal-fwied serju akut u insuffiċjenza akuta tal-fwied b’onasemnogene abeparvovec. Kienu rrappurtati każijiet ta’ ħsara gravi fil-fwied b’riżultati fatali (ara sezzjoni 4.8).
* Qabel l-infużjoni, 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 kortikosterojd sistemiku lill-pazjenti kollha qabel u wara infużjoni ta’ onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.2).
* Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata b’intervalli regolari għal tal-inqas 3 xhur wara l-infużjoni, 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-agħar 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’ gastroenterolgu jew epatologu pedjatriċi, isir aġġustament tar-reġim immnuomodulatorju 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-infużjoni b’onasemnogene abeparvovec u matul il-perjodu sħiħ li matulu qed jitnaqqsu l-kortikosterojdi. 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-kortikosterojdi l-pazjent jinstab stabbli klinikament 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 wħud 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 infużjoni ta’ onasemnogene abeparvovec.

Każijiet ta’ wara t-tqegħid fis-suq b’għadd tal-plejtlits ta’<25 x 109/L kienu rrappurtati li jseħħu fi żmien tliet ġimgħat wara l-għoti.

Għandu jinkiseb l-għadd tal-plejtlits qabel l-infużjoni ta’ onasemnogene aberpavovec u għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib fi żmien l-ewwel tliet ġimgħat wara l-infużjoni 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.

*Data* minn studju żgħir fi tfal li jiżnu ≥8.5 kg sa ≤21 kg (minn età ta’ madwar 1.5 sa 9 snin), tindika frekwenza ogħla ta’ tromboċitopenija (f’20 minn 24 pazjent) meta imqabbel mal-frekwenzi ta’ tromboċitopenija osservati fi studji oħra f’pazjenti li jiżnu <8.5 kg (fi 22 minn 99 pazjent) (ara sezzjoni 4.8).

Troponin-I elevat

Ġew osservati żidiet fil-livelli ta’ troponin‑I kardijaċi wara infużjoni b’onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.8). Żidiet fil-livelli ta’ troponin-I misjuba f’xi pazjenti jistgħu jindikaw korriment tat-tessut mijokardijaku potenzjali. 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 skont kif indikat klinikament. Ikkunsidra konsultazzjoni ma’ espert kardijaku kif meħtieġ.

Mikroanġjopatija trombotika

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

Tromboċitpoenija hija karatteristika ewlenija ta’ TMA, għalhekk l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib fi żmien l-ewwel tliet ġimgħat 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 mmaniġġjata 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 urġenti jekk iseħħu sintomi bħal dawn.

Rispons immuni sistemikuu

Minħabba żieda fir-riskju ta’ rispons immuni sistemiku serju, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jkunu stabbli klinikament fejn tidħol 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-trattament 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 tgħaddix 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-għoti tal-kortikosterojdi konkomitanti qabel u wara l-infużjoni ta’ onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.5).

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

Riskju ta’ tumuriġeniċità bħala riżultat tal-integrazzjoni ta’ vetturi

Hemm riskju teoretiku ta’ tumuriġeniċità minħabba l-integrazzjoni ta’ DNA tal-vettur tal-AAV fil-ġenoma.

Onasemnogene abeparvovec huma magħmul minn vettur tal-AAV li ma jirreplikax li d-DNA tiegħu jippersisti l-aktar fil-forma episomali. Każijiet rari ta’ integrazzjoni każwali ta’ vetturi fid-DNA tal-bniedem huma possibbli bl-AAV rikombinanti. Ir-rilevanza klinika ta’ avvenimenti ta’ integrazzjoni individwali mhux magħrufa, iżda huwa rikonoxxut li avvenimenti ta’ integrazzjoni individwali jistgħu potenzjalment jikkontribwixxu għal riskju ta’ tumuriġeniċità.

S’issa, ebda każ ta’ tumuri malinni assoċjat mat-trattament b’onasemnogene abeparvovec ma ġie rrapportat. Fil-każ ta’ tumur, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jiġi kkuntattjat għal gwida dwar il-ġbir ta’ kampjuni minn pazjenti għall-ittestjar.

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-immaniġġar xieraq tal-ippurgar tal-pazjent:

* hija meħtieġa iġjene tajba tal-idejn meta jiġu f’kuntatt dirett ma’ skart tal-ġisem tal-pazjent għal minimu ta’ xahar wara trattament b’onasemnogene abeparvovec.
* ħrieqi li jintużaw darba jistgħu jiġu ssiġillati f’boroż tal-plastik doppji u jintremew fl-iskart domestiku (ara sezzjoni 5.2).

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 jittieħed 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 oħra u forom oħra ta’ interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

L-esperjenza bl-użu ta’ onasemnogene abeparvovec f’pazjenti li jirċievu prodotti mediċinali epatotossiċi jew li jużaw sustanzi epatotossiċi hija limitata. Is-sigurtà ta’ onasemnogene abeparvovec f’dawn il‑pazjenti ma ġietx 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-kortikosterojdi qabel u wara l-infużjoni ta’ onasemnogene abeparvovec (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Hija rakkomandata profilassi staġjonali ta’ RSV (ara sezzjoni 4.4). Tilqim ħaj, bħal MMR u variċella, m’għandux jingħata lil pazjenti fuq doża ta’ sterojdi immunosoppressiva (jiġifieri, ≥ ġimagħtejn ta’ riċeviment kuljum ta’ 20 mg jew 2 mg/kg piż tal-ġisem ta’ prednisolone jew ekwivalenti).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Onasemnogene abeparvovec m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem 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 rrakkomandata (1.1 x 1014 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 epatiċi (24.2%), epatossiċità (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 rrakkomandata b’rabta kawżali mat-trattament huma ppreżentati 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 ħafna (≥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 ħafna (<1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull grupp ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f’ordni tal-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji.

Tabella 3 Lista f’tabella ta’ reazzjonijiet avversi għal onasemnogene abeparvovec

|  |  |
| --- | --- |
| **Reazzjonijiet Avversi skont SOC/PT tal-MedDRA u l-Frekwenza** | |
| **Disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika** | |
| Komuni | Tromboċitopenija1) |
| Mhux komuni | Mikroanġjopatija trombotika2)3) |
| **Disturbi fis-sistema immunitarja** | |
| Rari | Reazzjonijiet anafilattiċi |
| **Disturbi gastro-intestinali** | |
| Komuni | Rimettar |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | |
| Komuni | Epatossiċità4) |
| Mhux komuni | Insuffiċjenza akuta fil-fwied2)3) |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | |
| Komuni | Deni |
| Mhux komuni | Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni |
| **Investigazzjonijiet** | |
| Komuni ħafna | Żieda fl-enzimi epatiċi5) |
| Komuni | Żieda fit-troponin6 |
| 1)Tromboċitopenija tinkludi tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd ta’ plejtlits.  2)Reazzjonijiet avversi minħabba 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-epatossiċità tinkludi steatożi epatika u ipertransaminasemija.  5)L-enżima 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*

Fil-programm ta’ żvilupp kliniku (ara sezzjoni 5.1), ġiet osservata żieda fit-transaminases akbar minn > 2 × ULN (u f’xi każijiet akbar minn > 20 x ULN) f’31% tal-pazjenti ttrattati bid-doża rakkomandata. Dawn il-pazjenti kienu asintomatiċi klinikament u ħadd minnhom ma kellu żidiet qawwijin 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).

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’onasemnogence abeparvovec, minkejja li ngħataw kortikosterojdi qabel l-infużjoni u wara. Kienu rrappurtati każijiet ta’ insuffiċjenza gravi tal-fwied b’riżultati fatali.

Fi studju (COAV101A12306) li jinkludi 24 tfal li jiżnu ≥8.5 kg sa ≤21 kg (minn età ta’ madwar 1.5 sa 9 snin; 21 waqqfu trattament preċedenti ta’ SMA) kienet osservata żieda fit-transaminases fi 23 minn 24 pazjent. Il-pazjenti kienu asintomatiċi u ma kien hemm l-ebda żieda fil-bilirubin. Iż-żidiet fl-AST u ALT kienu mmaniġġjati bl-użu ta’ kortikosterojdi, tipikament b’dewmien imtawwal (f’Ġimgħa 26, 17-il pazjent kienu qed ikomplu jieħdu prednisolone, f’Ġimgħa 52, 6 pazjenti kienu għadhom qed jirċievu prednisolone) u/jew doża ogħla.

*Tromboċitopenija temporanja*

Fil-programm ta’ żvilupp kliniku (ara sezzjoni 5.1), ġiet osservata tromboċitopenija temporanja 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 x 109/L fi żmien tliet ġimgħat mill-għoti (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju (COAV101A12306) li jinkludi 24 tfal li jiżnu ≥8.5 kg sa ≤21 kg (minn età ta’ madwar 1.5 sa 9 snin), kienet osservata tromboċitopenija f’20 minn 24 pazjent.

*Żidiet fil-livelli ta’ troponin-I*

Ġew osservati żidiet fil-livelli ta’ troponin‑I kardijaċi sa 0.2 mcg/L wara infużjoni 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).

*Immunoġeniċità*

It-titri ta’ antikorpi AAV9 qabel u wara t-terapija tal-ġene tkejlu fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.4). Il‑pazjenti kollha li rċivew 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 ħlief 1 għal livelli ta’ titru tal-antikorpi għal peptide AAV9, li jirrifletti rispons normali għal antiġen virali mhux awto. Xi pazjenti esperjenzaw titri AAV9 li jaqbżu l-livell ta’ kwantifikazzjoni, madankollu ħafna minn dawn il-pazjenti ma kellhomx reazzjonijiet avversi potenzjalment klinikament sinifikanti. Għalhekk, ma ġiet 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-treddigħ u t-titri tagħhom tkejlu f’inqas minn 1:50 u t-tnejn ġew irreġistrati fl-istudju. M’hemmx informazzjoni dwar jekk it-treddigħ 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 żieda 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 rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

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’ motonewruni (*SMN1*) fiċ-ċelluli trasdotti biex tindirizza l-kawża ewlenija monoġenika tal-marda. Billi tipprovdi sors alternattiv ta’ espressjoni tal-proteina SMN fil-motonewruni, din mistennija tippromwovi s-sopravivenza u l-funzjoni ta’ motonewruni transdotti.

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 ematoenċefalika u titransduċi l-motonewruni. 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 mhuwiex magħruf li jikkawża mard fil-bniedem. It-transġene jiġi introdott liċ-ċelluli fil-mira bħala molekula ta’ fila doppja awtokumplimentari. 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*

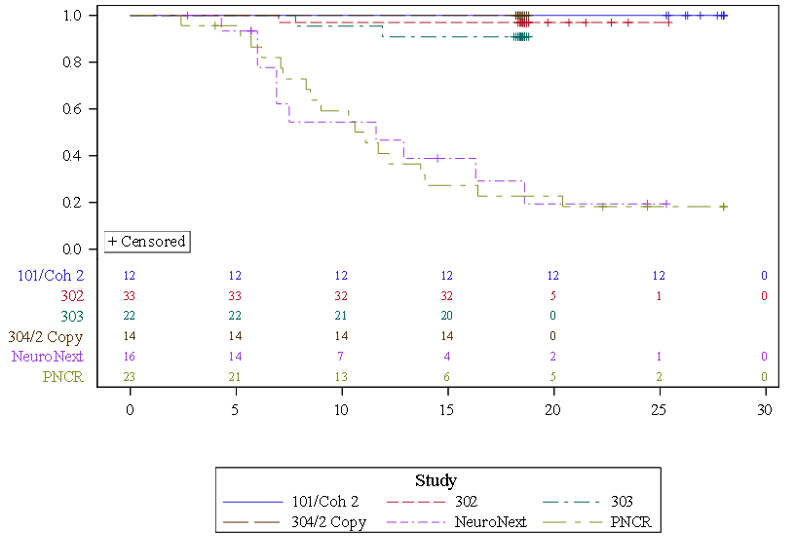
AVXS-101-CL-303 (Studju CL-303) huwa studju li ta’ Fażi 3, open-label, ta’ fergħa waħda, ta’ doża waħda ta’ għoti ġol-vini ta’ onasemnogene abeparvovec bid-doża terapewtika (1.1 × 1014 vg/kg). Ġew irreġistrati 22 pazjent b’SMA tat-Tip 1 u 2 kopji ta’ *SMN2*. Qabel it-trattament b’onasemnogene abeparvovec, ħadd 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 irreġistrati, 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%) (ħajjin 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)

Bin-numru ta’ individwi f’riskju



Probabbiltà ta’ sopravivenza mingħajr avveniment

+ Iċċensurati

Studju

Età (xhur)

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

NeuroNext = koorti tal-istorja naturali tan-Netwerk 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 ntwera 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 joqgħod bilqiegħda waħdu għal 30 sekonda fl-età ta’ 16-il xahar, iżda dan l-istadju importanti ma ġiex 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 matorika 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 wieħed (4.5%) seta’ wkoll jimxi bl-għajnuna f’12.9 xhur. Abbażi tal-istorja naturali tal-marda, il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji tad-dħul 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-għajnuna ta’ ventilatur meta kellhom 18-il xahar.

Ġie osservat ukoll titjib fil-funzjoni motorika kif imkejjel miċ--CHOP-INTEND, ara Figura 2. Wieħed 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 kważi qatt ma jiksbu punteġġ ta’ CHOP‑INTEND ta’ ≥ 40. Il-kisba tal-istadju importanti tal-funzjoni motorika ġiet osservata f’xi pazjenti minkejja l-livell kostanti ta’ CHOP‑INTEND. Ma ġiet 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)**

****

Età (xhur)

Punteġġ ta’ CHOP-INTEND

*Studju AVXS-101-CL-302 ta’ Fażi 3 f’pazjenti b’SMA tat-Tip 1*

AVXS-101-CL-302 (Studju CL-302) huwa studju ta’ Fażi 3, open-label, ta’ fergħa waħda, ta’ doża waħda ta’ għoti ġol-vini ta’ onasemnogene abeparvovec bid-doża terapewtika (1.1 × 1014 vg/kg). Ġew irreġistrati tlieta u tletin pazjent b’SMA tat-Tip 1 u 2 kopji ta’ *SMN2*. Qabel it-trattament b’onasemnogene abeparvovec, 9 pazjenti (27.3%) irrappurtaw għajnuna b’ventilatur u 9 pazjenti (27.3%) irrappurtaw għajnuna għat-tmigħ tal-ikel. Il-punteġġ 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 irreġistrati (popolazzjoni tal-Kompletaturi tal-Effikaċja), pazjent wieħed (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 wieħed (3%) miet matul l-istudju, minħabba 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). Wieħed u tletin pazjent (96.9%) fil-popolazzjoni ITT baqgħu ħajjin 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 wieħed (3%) kiseb l-istadji importanti tal-funzjoni motorja li jimxi fuq idejh u saqajh, iżomm bilwieqfa bl-għajnuna, iżomm bilwieqfa waħdu, jimxi bl-għajnuna, u jimxi waħdu kollha sal-età ta’ 18‑il xahar.

Mit-33 pazjent irreġistrati, 24 pazjent (72.7%) kisbu punteġġ ta’ CHOP-INTEND ta’ ≥ 40, 14‑il pazjent (42.4%) kisbu punteġġ ta’ CHOP-INTEND ta’ ≥ 50, u 3 pazjenti (9.1%) kisbu punteġġ ta’ CHOP-INTEND ta’ ≥ 58 (ara Figura 3). Il-pazjenti b’SMA tat-Tip 1 mhux ittrattati kważi qatt ma jiksbu punteġġ ta’ CHOP INTEND ta’ ≥ 40.

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

Chart

Description automatically generated

Età (Xhur)

Punteġġ ta’ CHOP-INTEND

\*Nota: Il-punteġġ totali kkalkulat b’mod programmatiku għal pazjent wieħed (cid:image006.png@01D72F8B.633D7290) fix-Xahar 7 (punteġġ totali=3) huwa kkunsidrat invalidu. Ma ngħatax punteġġ lill-entrati kollha kemm huma u l-punteġġ 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 waħda 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 ħajjin 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 wieħed 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 ħajjin u ħielsa minn ventilazzjoni permanenti mit-23 ta’ Mejju 2021. Il-pazjenti kollha jew żammew l-istadji importanti li kisbu preċedentement jew kisbu stadji importanti ġodda bħal li joqogħdu bilqiegħda b’sostenn, iqumu bilwieqfa bl-għajnuna u jimxu waħidhom. Ħames mill-10 pazjenti rċivew trattament konkomitanti b’nusinersen jew risdiplam f’xi punt matul l-istudju fit-tul. Il-manteniment tal-effikaċja u tal-kisba tal-istadji 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’ fażi 3 f’pazjenti b’SMA presintomatika*

Studju CL-304 huwa studju globali, ta’ Fażi 3, open-label, ta’ fergħa waħda, ta’ doża waħda dwar l-għoti a’ onasemnogene abeparvovec fil-vina f’pazjenti trabi tat-twelid presintomatiċi sa età ta’ 6 ġimgħat 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.

*Studju COAV101A12306 ta’ Fażi 3 f’pazjenti b’SMA li jiżnu ≥ 8.5 kg sa ≤ 21 kg*

L-istudju COAV101A12306 huwa studju ikkompletat, ta’ Fażi 3, open-label, ta’ fergħa waħda, b’doża waħda, u b’ħafna ċentri dwar l-għoti ġol-vini ta’ onasemnogene abeparvovec fid-doża terapewtika (1.1 × 1014 vg/kg) f’24 pazjent pedjatriku b’SMA li jiżnu ≥ 8.5 kg sa ≤ 21 kg (piż medjan: 15.8 kg). Il-pazjenti kienu jvarjaw fl-età minn madwar 1.5 sa 9 snin fil-ħin tal-għoti. Il-pazjenti kellhom 2 sa 4 kopji ta’ *SMN2* (żewġ [n=5], tliet [n=18], erba’ [n=1] kopji). Qabel it-trattament b’onasemnogene abeparvovec, 19/24 pazjent kienu rċevew nusinersen qabel għal tul medjan ta’ 2.1 snin (medda 0.17 sa 4.81 snin), u 2/24 pazjent kienu rċevew risdiplam qabel għal tul medjan ta’ 0.48 snin (medda 0.11 sa 0.85 snin). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom punteġġ medju tal-Iskala Motorja Funzjonali Hammersmith – Estiża (HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded) ta’ 28.3 u punteġġ medju tal-Modulu tad-Dirgħajn Rivedut (RULM, Revised Upper Limb Module) ta’ 22.0. Barra minn hekk, il-pazjenti kollha wrew l-istadji importanti tal-kontroll tar-ras u l-kapaċità li joqgħodu bilqiegħda b’appoġġ, wieħed u għoxrin setgħu joqogħdu bilqiegħda mingħajr appoġġ, u sitta wrew l-ogħla stadji possibbli li jistgħu jintlaħqu tal-kapaċità li joqgħodu bilwieqfa u jimxu waħedhom.

F’Ġimgħa 52, il-bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ totali globali HFMSE kienet ta’ 3.7 (18/24 pazjent). Iż-żieda medja fil-punteġġ totali globali RULM kienet ta’ 2.0 (17/24 pazjent) f’Ġimgħa 52. Erba’ pazjenti kisbu stadji ġodda ta’ żvilupp. L-istadji importanti osservati fiż-żjara tal-linja bażi nżammu sa Ġimgħa 52 għall-maġġoranza tal-pazjenti. Żewġ pazjenti li fil-passat ma kinux laħqu stadji ta’ żvilupp urew titjib fil-punteġġ HFMSE mil-linja bażi sa Ġimgħa 52.

Onasemnogene abeparvovec ma ġietx studjat f’pazjenti b’mutazzjoni biallelika tal-ġene *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-sinsla 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-bżieq, awrina, ippurgar u sekrezzjonijiet mill-imnieħer.

Id-DNA tal-vettur onasemnogene abeparvovec seta’ jiġi identifikat f’kampjuni ta’ rimi wara l-infużjoni. Ir-rimi ta’ onasemnogene abeparvovec kien primarjament mill-ippurgar. L-ogħla ammont ta’ rimi fil-maġġoranza tal-pazjenti kien osservat fi żmien 7 ijiem wara d-doża għall-ippurgar, u fi żmien jumejn wara d-doża għall-bżieq, awrina, u sekrezzjonijiet mill-imnieħer. Il-maġġoranza tal-vettur tneħħa fi żmien 30 jum wara l-għoti tad-doża.

Il-bijodistribuzzjoni ġiet evalwata f’2 pazjenti li mietu 5.7 xhur u 1.7 xhur, rispettivament, wara l‑infużjoni ta’ onasemnogene abeparvovec bid-doża ta’ 1.1 x 1014 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-sinsla tad-dahar, fil-moħħ u fit-timus. It-tbigħ immuno għall-proteina SMN wera espressjoni tas-SMN ġeneralizzata fil-motonewruni tas-sinsla 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 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Wara għoti fil-vini fil-ġrieden neonatali, il-vettur infirex ħafna, bl-ogħla livelli tal-vettur tad-DNA li ġeneralment 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 żgħażagħ mhux umani, il-vettur infirex ħafna b’espressjoni sussegwenti tat-transġene tal-mRNA, bl-ogħla konċentrazzjonijiet tal-vettur tad-DNA u t-transġene tal-mRNA għandhom it-tendenza li jseħħu 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-tossiċità identifikati kienu l-qalb u l-fwied. Sejbiet relatati ma’ onasemnogene abeparvovec fil-ventrikuli tal‑qalb kienu jinkludu infjammazzjoni, edema u fibrożi relatati mad-doża. Fl-atrija tal-qalb ġew osservati infjammazzjoni, trombożi, deġenerazzjoni/nekrożi mijokardijaka u fibroplażija. Ma ġiex identifikat Livell Bla Effett Ħażin (NoAEL) għal onasemnogene abeparvovec fl-istudji fuq il-ġurdien peress li infjammazzjoni/edema/fibrożi mijokardijaka ventrikulari u infjammazzjoni atrijali ġew osservati fl-aktar doża baxxa ttestjata (1.5 × 1014 vg/kg). Din id-doża titqies bħala d-Doża Massima Ttollerata u tirrappreżenta madwar 1.4 drabi d-doża klinika rakkomandata. Il-mortalità relatata ma’ onasemnogene abeparvovec, fil-maġġoranza tal-ġrieden, kienet assoċjata ma’ trombożi atrijali, u ġiet osservata b’2.4 × 1014 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 nekrożi epatoċellulari mifruxa. Fi studji dwar it-tossiċità fuq medda twila dwar l-għoti fil-vina u intratekali (mhux indikat għall-użu) ta’ onasemnogene abeparvovec fi primati żgħażagħ mhux umani, is-sejbiet fil-fwied, li kienu jinkludu nekrożi 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 żgħażagħ mhux umani (NHP), l-għoti ta’ doża waħda ta’ onasemnogene abeparvovec f’doża fil-vina kif irrakkomandata klinikament, bi jew mingħajr trattament bil-kortikosterojdi, irriżulta f’infjammazzjoni taċ‑ċellola mononukleari akuta, minima sa ħafifa u deġenerazzjoni newronali fil-gangliji intervertebrali (DRG) u gangliji triġeminali (TG), kif ukoll bħala deġenerazzjoni assonali u/jew glijożi tax-xewka tad-dahar. Fis-6 xahar, dawn is-sejbiet mhux progressivi wasslu għal soluzzjoni sħiħa tat-TG, u soluzzjoni parzjali (tnaqqis fl-inċidenza u/jew fil-gravità) tad-DRG u tax-xewka tad-dahar. Wara l-ogħti intratekali ta’ onasemnogene abeparvoveck (mhux indikat għall-użu), dawn is-sejbiet akuti, mhux progressivi dehru b’severità minn minima sa moderata fi primati żgħażagħ 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, għaldaqsant 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. TAGĦRIF 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 jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

*Wara li jinħall*

Ladarba jinħall, il-prodott mediċinali m’għandux jerġa’ jiġi ffriżat 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-ġarr (≤ -60°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 abeparvovec jiġi fornut f’kunjett (10 mL polymer crystal zenith) b’tapp (20 mm lasktu tal-chlorobutyl) u siġill (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 abeparvovec 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 mLa** | **Kunjett ta’ 8.3 mLb** | **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 × 1013 vg/mL u fih volum li jista’ jinġibed ta’ mhux inqas minn 5.5 mL.

b Il-kunjett fih konċentrazzjoni nominali ta’ 2 × 1013 vg/mL u fih volum li jista’ jinġibed ta’ mhux inqas minn 8.3 mL.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Riċeviment u taħlil tal-kunjetti

* Il-kunjetti ser jinġarru ffriżati (≤ -60ºC). Malli jaslu l-kunjetti, dawn għandhom jinżammu fi friġġ f’temperatura bejn 2°C sa 8°C immedjatament, u fil-kartuna oriġinali. It-terapija b’onasemnogene abeparvovec għandha tinbeda fi żmien 14-il jum minn meta jaslu l-kunjetti.
* Il-kunjetti għandhom jinħallu qabel l-użu. Tużax onasemnogene abeparvovec sakemm ma jkunx maħlul.
* 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-taħlil jista’ jsir f’temperatura ambjentali.
* Għal konfigurazzjonijiet ta’ mballaġġ li fih sa 9 kunjetti, it-taħlil 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-taħlil se jsir minn stat iffriżat wara madwar 6 sigħat f’temperatura ambjentali (20°C sa 25°C).
* Qabel jinġibed il-volum tad-doża fis-siringa, ħallat bil-mod il-prodott maħlul. TĦAWDUX.
* Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi frak jew telf fil-kulur ladarba l-prodott iffriżat ikun inħall u qabel l-għoti.
* Ladarba jinħall, il-prodott mediċinali m’għandux jerġa’ jiġi ffriżat.
* Wara li jinħall, onasemnogene abeparvovec għandu jingħata malajr kemm jista’ jkun. 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.

L-għoti ta’ onasemnogene abeparvovec lill-pazjent

Biex tagħti onasemnogene abeparvovec, iġbed il-volum tad-doża kollu fis-siringa. Neħħi kwalunkwe arja fis-siringa qabel l-infużjoni ġol-vini permezz ta’ kateter ġol-vini.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu b’rabta mal-immaniġġjar, ir-rimi u l-espożizzjoni aċċidentali tal-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi modifikati ġenetikament. Għandhom jiġu segwiti prekawzjonijiet xierqa fejn jidħol l-immaniġġjar, ir-rimi jew l-espożizzjoni aċċidentali ta’ onasemnogene abeparvovec:

* Is-siringa ta’ onasemnogene abeparvovec 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 abeparvovec. Il-ħaddiema m’għandhomx jaħdmu b’onasemnogene abeparvovec jekk il-ġilda hija maqtugħa jew migrufa.
* It-tixrid kollu ta’ onasemnogene abeparvovec 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 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.
* Il-materjal kollu li seta’ ġie f’kuntatt ma’ onasemnogene abeparvovec (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 abeparvovec 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-għajnejn, il-parti affettwata għandha titlaħlaħ sew bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta.

Rimi

Onasemnogene abeparvovec jista’ jintrema 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-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 abeparvovec.
* Ħrieqi li jintużaw darba għandhom jingħalqu f’boroż tal-plastik doppji u jistgħu jintremew fl‑iskart domestiku.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GĦAT-TQEGĦID 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 <https://www.ema.europa.eu>.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effettiv tal-prodott mediċinali**

**A.** **MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

Novartis Gene Therapies, Inc.

2512 S. TriCenter Blvd

Durham

NC 27713

L-Istati Uniti

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestraße 10

6336 Langkampfen

L-Awstrija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberg

Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS-SUQ**

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

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

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

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* 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 jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza 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 ħdan 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 jittieħdu kampjuni tad-demm regolari; l-importanza ta’ mediċini kortikosterojdi; 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 jkunu għaddew) jew għandux ikun hemm posponement;
  + Iċċekkja li t-trattament b’kortikosterojdi nbediex qabel l-infużjoni b’Zolgensma.
* Wara l-infużjoni:
  + It-trattament b’kortikosterojdi 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-agħar jew b’sintomi ta’ mard gravi;
  + Jekk il-pazjenti ma jirrispondux kif jixraq għall-kortikosterojdi, 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-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
* Gwida informattiva għall-kuraturi

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

* X’inhu SMA.
* X’inhu Zolgensma u kif jaħdem.
* Nifhem ir-riskji ta’ Zolgensma.
* Trattament b’Zolgensma: tagħrif importanti qabel, dakinhar tal-infużjoni u wara t-trattament, inkluż meta għandi nfittex għajnuna medika.
* Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jippreżentaw 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-demm fil-vini tad-demm (mikroanġjopatija trombotika). Normalment il-każijiet seħħew fl-ewwel ġimagħtejn wara l-infużjoni 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 tbenġil, aċċessjonijiet jew nuqqas ta’ awrina. Ibnek jew bintek se jkollhom test tad-demm b’mod regolari biex jiċċekkja kull tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, iċ-ċelluli responsabbli mit-tgħaqqid tad-demm, 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’ jbaxxi l-għadd ta’ plejtlits fid-demm (tromboċitopenija). Il-każijiet normalment seħħew fi żmien l-ewwel tliet ġimgħat wara l-infużjoni b’onasemnogene abeparvovec. Sinjali li jistgħu jindikaw tnaqqis fl-għadd ta’ plejtlits fid-demm u li trid tagħti kashom wara li ibnek jew bintek jingħataw Zolgensma jinkludi tbenġil anormali jew fsada. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tinnota sinjali bħalma huma tbenġil jew fsada li jdumu aktar mis-soltu meta ibnek jew bintek ikunu weġġgħu.
* 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-mediċina 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 isirilhom test tad-demm 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-demm regolari għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament biex wieħed 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 mediċina bil-kortikosterojdi bħalma hu prednisolene qabel it-trattament b’Zolgensma, u għal madwar xahrejn jew aktar wara t-trattament b’Zolgensma. Il-mediċina b’kortikosterojdi 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’ kortikosterojdi.
* 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-iġene 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 jissuġġerixxu infezzjoni (sogħla li tindika infezzjoni respiratorja, ħarħir, għatis, flissjoni, grieżem 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 medika urġenti.
* Tagħrif ieħor meħtieġ (sorsi ta’ għajnuna, assoċjazzjonijiet lokali).
* Kuntatti ta’ tobba.
* **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’dijanjożi ta’ SMA, inkluż is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta’ Zolgensma, l‑MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta’ reġistru ta’ osservazzjoni prospettiv AVXS-101-RG-001 skont protokoll li jkun sar qbil dwaru. | Rapport tal-istudju finali 2038. |

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU 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 1013ġenomi tal-vettur/mL.

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA 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 JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Għal użu ġol-vini

Użu ta’ darba waħda biss

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS:

Għandu jintuża fi żmien 14-il jum minn meta jasal

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

Żommu iffriżat waqt il-ħażna u l-ġarr f’≤-60°C.

Aħżen fi friġġ 2-8°C immedjatament malli jasal.

Aħżen fil-kartuna oriġinali.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GĦAT-TQEGĦID 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 JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

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

onasemnogene abeparvovec

IV

2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA

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. OĦRAJN

Piż 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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

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

onasemnogene abeparvovec

Użu ġol-vini

2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA

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. OĦRAJN

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Zolgensma** **2 × 1013 ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni**

**onasemnogene abeparvovec**

BT_1000x858pxDan 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, kellem 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 taħżen Zolgensma

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X’inhu Zolgensma u għalxiex jintuża

**X’inhu Zolgensma**

Zolgensma huwa tip ta’ mediċina msejħa “terapija ġenetika”. Dan fih is-sustanza attiva onasemnogene abeparvovec, li fiha materjal ġenetiku tal-bniedem.

**Għalxiex jintuża Zolgensma**

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

**Kif jaħdem Zolgensma**

SMA sseħħ meta jkun hemm verżjoni nieqsa jew anormali ta’ ġene meħtieġ biex jagħmel proteina essenzjali msejħa 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-sħiħ tal-ġene SMN li mbagħad 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 allerġiċi għal onasemnogene abeparvovec jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla 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.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u reazzjonijiet allerġiċi serji

Effetti sekondarji relatati mal-infużjoni u reazzjonijiet allerġiċi serji jistgħu jseħħu waqt, u/jew ftit wara, it-tifel/tifla tiegħek jingħata Zolgensma. Sinjali possibbli li trid toqgħod attent għalihom jinkludu raxx bil-ħakk, ġilda pallida, rimettar, nefħa fil-wiċċ, ix-xufftejn, il-ħalq jew il-griżmejn (li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibla’ jew tieħu n-nifs) u/jew bidliet fir-rata tal-qalb u fil-pressjoni tad-demm. Għid lit-tabib jew lill-infermier tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament jekk tinnota li t-tifel/tifla tiegħek jiżviluppa dawn jew xi sinjali jew sintomi ġodda oħra waqt, u/jew ftit wara, it-trattament b’Zolgensma. Qabel it-tifel/tifla tiegħek jintbagħat id-dar, it-tabib se jagħtik informazzjoni dwar x’għandek tagħmel f’każ li t-tifel/tifla tiegħek jesperjenzaw effetti sekondarji ġodda jew effetti sekondarji li jerġgħu lura ladarba titlaq mill-faċilità medika.

Problemi tal-fwied

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina jekk il-wild tiegħek qatt kellu xi problemi bil-fwied. Din il-mediċina tista’ twassal għal żieda fl-enzimi (proteini misjuba fil-ġisem) li jipproduċi l-fwied jew għal korriment tal-fwied. Ħsara 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 ghalihom wara li ibnek jew bintek jingħataw din il-mediċina nsibu rimettar, suffejra (sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn), jew nuqqas ta’ luċidità mentali (ara sezzjoni 4 għal aktar tagħrif). Kellem minnufih lit-tabib tiegħek jekk tinnota li ibnek jew bintek jiżviluppaw xi sintomi li jġegħluk taħseb li setgħet saret xi ħsara lill-fwied.

Il-wild tiegħek ser isirlu test tad-demm 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-demm 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-prattiċi ta’ prevenzjoni (eż. l-iġene tal-idejn, jevitaw li jisogħlu/jgħattsu bla ma jgħattu ħalqhom, jillimitaw l-ammont ta’ nies li jistgħu jiġu fil-qrib). Għandek bżonn toqgħod attent għal sinjali ta’ infezzjoni bħal sogħla, tħarħir, għatis, imnieħer iqattar, uġigħ fil-griżmejn jew deni. Għid lit‑tabib tal-wild tiegħek minnufih jekk tinnota li l-wild tiegħek jiżviluppa xi wieħed mis‑sintomi li jissuġġerixxu infezzjoni **qabel** jew **wara** t-trattament b’Zolgensma.

Testijiet tad-demm regolari

Din il-mediċina tista’ tbaxxi l-għadd ta' plejtlits fid-demm (tromboċitopenja). Trid toqgħod b’seba’ għajnejn għal sinjali possibbli ta’ għadd baxx tal-plejtlits fid-demm wara li l-wild tiegħek jingħata Zolgensma bħal tbenġil jew fsada mhux normali (ara s-sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni). Il-biċċa l-kbira tal-każijiet irrappurtati ta’ għadd baxx tal-plejtlits fid-demm seħħew fi żmien l-ewwel tliet ġimgħat wara li l-wild ingħata Zolgensma.

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

Livelli miżjuda ta’ troponin-I (proteina tal-qalb)

Zolgensma jista’ jgħolli l-livelli ta’ proteina tal-qalb imsejħa troponin-I. Dan jista’ jintwera f’testijiet tal-laboratorju li t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jwettaq kif meħtieġ.

Koagulazzjoni mhux normali tad-demm f’vini żgħar tad-demm (mikroanġjopatija trombotika)

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

Għoti ta’ demm, organi, tessuti u ċelluli

Wara li ibnek jew bintek jingħataw it-trattament b’Zolgensma, ma jkunux jistgħu jagħtu d-demm, l-organi, it-tessuti jew iċ-ċelluli. Dan minħabba li Zolgensma huwa mediċina 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-kortikosterojd bħal prednisolone għal madwar xahrejn jew aktar (ara wkoll sezzjoni 3) bħala parti mit-trattament b'Zolgensma. Il-mediċina bil-kortikosterojd ser tgħin biex timmaniġġja xi żieda fl-enzimi tal-fwied li l-wild tiegħek jista’ jiżviluppa wara li jingħata Zolgensma.

Tilqim

Peress li l-kortikosterojdi jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni (difensiva) tal-ġisem, **it-tabib tal-wild tiegħek jista’ jiddeċiedi li jittardja l-għoti ta’ xi tilqim** waqt li ibnek jew bintek ikunu qed jirċievu trattament b’kortikosterojd. 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 jittieħed 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 ħsieb il-pazjent**

SMA avvanzata

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 paraliżi, problem bit-teħid 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.

Riskju ta’ tumuri assoċjat mad-dħul potenzjali fid-DNA

Hemm il-possibbiltà li terapiji bħal Zolgensma jistgħu jidħlu fid-DNA taċ-ċelluli tal-ġisem tal-bniedem. Bħala konsegwenza, Zolgensma jista’ jikkontribwixxi għal riskju ta’ tumuri minħabba n-natura tal-mediċina. Inti għandek tiddiskuti dan mat-tabib tat-tifel jew tifla tiegħek. Fil-każ ta’ tumur, it-tabib tat-tifel jew tifla tiegħek jista’ jieħu kampjun għal evalwazzjoni ulterjuri.

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 sħun, jew b’sanitiser tal-idejn ibbażat fuq l-alkoħol. 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 (ġo vina) permezz ta’ infużjoni waħda (dripp) li ddum ftit aktar minn siegħa.

**Zolgensma ser jingħata lill-wild tiegħek DARBA biss.**

Il-wild tiegħek ser jingħata wkoll prednisolone (jew kortikosterojd ieħor) mill-ħalq, li tibda 24 siegħa qabel jingħata Zolgensma. Id-doża ta’ kortikosterojd ser tiddependi wkoll mill-piż tal‑wild tiegħek. It-tabib tal-wild tiegħek ser jikkalkula d-doża totali li għandu jagħti.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

**Fittex attenzjoni medika urġenti** jekk il-wild tiegħek 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 tiegħek weġġa’ – dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ għadd ta’ plejtlits fid-demm baxx.

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100)

* 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).
* jitbenġel faċilment, aċċessjonijiet, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina – dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ mikroanġjopatija trombotika.
* reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 2, “Twissijiet u prekawzjonijiet”).

**Rari** (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 1 000):

* reazzjonijiet allerġiċi serji (ara sezzjoni 2, “Twissijiet u prekawzjonijiet”).

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

**Komuni ħafna** (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.
* żidiet fil-livelli ta’ troponin-I (proteina tal-qalb) osservati fit-testijiet tad-demm.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk il-wild tiegħek ikollu xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

5. Kif taħżen 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 jħejju 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 immedjatament, 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 mmodfikati 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. Minħabba 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**

1. Is-sustanza attiva hi onasemnogene abeparvovec. Kull kunjett fih onasemnogene abeparvovec b’konċentrazzjoni nominali ta’ 2 × 1013 vector genomes/mL.
2. 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-Tqegħid fis-Suq**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

**Manifattur**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestraße 10

6336 Langkampfen

L-Awstrija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberg

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, 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 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 111 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma ‑ Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **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 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

**Sorsi oħra ta᾽ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi 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 mediċinali 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 kmiem 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 tinħasel sew bis-sapun u bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta. F’każ ta’ espożizzjoni aċċidentali għall-għajnejn, il-parti affettwata għandha titlaħlaħ sew bl-ilma għal tal-inqas 15-il minuta.

Ħażna

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 immedjatament, 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 jinħażen fil-friġġ.

Preparazzjoni

Il-kunjetti għandhom jinħallu qabel l-użu:

* Għal pakketti li fihom sa 9 kunjetti – ħoll għal madwar 12-il siegħa fil-friġġ (2°C sa 8°C) jew 4 sigħat f’temperatura ambjentali (20°C sa 25°C).
* Għal pakketti li fihom sa 14-il kunjett – ħoll għal madwar 16-il siegħa fil-friġġ (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 ffriżat.

Wara li jinħall, ħawwad Zolgensma bil-mod. TĦAWDUX.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi frak jew telf fil-kulur ladarba l-prodott iffriżat 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 jinġibed fis-siringa, dan għandu jingħata fi żmien 8 sigħat. Neħħi kwalunkwe arja fis-siringa qabel l-għoti lill-pazjent permezz ta’ infużjoni ġol-vini permezz ta’ kateter ġol-vini. Id‑dħul ta’ kateter sekondarju (“back-up”) huwa rakkomandat f’każ ta’ imblokk tal-kateter primarju.

Zolgensma għandu jingħata bil-pompa tas-siringa bħala infużjoni ġol-vini waħda b’infużjoni bil-mod ta’ madwar 60 minuta. Dan għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini biss. Dan m’għandux jingħata bħala injezzjoni jew bolus ġol-vini mgħaġġel. Wara li titlesta l-infużjoni, il-linja għandha titlaħlaħ 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 ħsieb il-pazjent u l-familji tiegħu għandhom jingħataw parir biex isegwu l-istruzzjonijiet għall‑immaniġġar 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.