

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  φορείς γονιδιώματος/mL διαλύματος για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2.1 Γενική περιγραφή

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

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

### 2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

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

#### Έκδοχο με γνωστή δράση

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαφανές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως απαλό λευκό διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zolgensma ενδείκνυται για τη θεραπεία:

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Πριν τη χορήγηση του onasemnogene aberavonoc, απαιτούνται εργαστηριακές εξετάσεις στη γραμμική βάσης, συμπεριλαμβανοντας:

- εξέταση των αντισωμάτων AAV9 χρησιμοποιώντας έναν κατάλληλα επικυρωμένο προσδιορισμό,
- ηπατική λειτουργία: αλανινική αμινοτρανσφεράση (AST), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT), και ολική χολερυθρίνη,
- κρεατινίνη,
- πλήρη εξέταση αίματος (συμπεριλαμβανομένης αιμοσφαιρίνης και αριθμού αιμοπεταλίων), και
- τροπονίνη-I.

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

Σε περίπτωση οξείων ή χρόνιων μη ελεγχόμενων ενεργών λοιμώξεων, η θεραπεία θα πρέπει να αναβληθεί μέχρι η λοίμωξη να επιλυθεί ή να ελέγχεται (βλ. υποπαραγράφους 4.2 και 4.4. ανοσορρυθμιστικό σχήμα).

#### Δοσολογία

Για εφάπαξ δόση ενδοφλέβιας έγχυσης μόνο.

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

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

**Πίνακας 1 Συνιστώμενη δοσολογία με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς**

Εύρος βάρους ασθενούς (kg)	Δόση (vg)	Συνολικός όγκος δόσης <sup>a</sup> (mL)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

<sup>a</sup> ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ο αριθμός των φιαλιδίων ανά κιτ και ο απαιτούμενος αριθμός κιτ είναι εξαρτώμενα από το βάρος. Ο όγκος δόσης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το ανώτατο όριο του εύρους βάρους του ασθενούς.

#### Ανοσορρυθμιστικό σχήμα

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

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

Ξεκινώντας 24 ώρες πριν από την έγχυση του onasemnogene aberavonoc συνιστάται να ξεκινά το ανοσορρυθμιστικό σχήμα ακολουθώντας το χρονοδιάγραμμα παρακάτω (Πίνακας 2). Αποκλίσεις από αυτές τις συστάσεις είναι στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Πριν την έγχυση	24 ώρες πριν το onasemnogene aberavonoc	Πρεδνιζολόνη από του στόματος 1 mg/kg/ημέρα (ή ισοδύναμο εάν χρησιμοποιείται κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές)
Μετά την έγχυση	30 ημέρες (συμπεριλαμβάνοντας την ημέρα χορήγησης του onasemnogene aberavonoc)	Πρεδνιζολόνη από του στόματος 1 mg/kg/ημέρα (ή ισοδύναμο εάν χρησιμοποιείται κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές)
	Ακολουθούμενη από 28 ημέρες:  <i>Για ασθενείς με ασήμαντα ευρήματα (φυσιολογική κλινική εξέταση, φυσιολογική ολική χολερυθρίνη, και των οποίων οι τιμές των ALT και AST είναι αμφότερες κάτω από 2 × ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)) στο τέλος της περιόδου των 30 ημερών:</i>  <b>ή</b>  <i>Για ασθενείς με ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας στο τέλος της περιόδου των 30 ημερών: συνέχιση έως ότου οι τιμές των AST και ALT είναι κάτω από 2 × ULN και όλες οι άλλες αξιολογήσεις επιστρέφουν στο φυσιολογικό εύρος, ακολουθούμενη από σταδιακή μείωση επί 28 ημέρες ή περισσότερο εάν απαιτείται.</i>	Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά.  Σταδιακή μείωση της πρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμου εάν χρησιμοποιείται κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές), π.χ. 2 εβδομάδες στα 0,5 mg/kg/ημέρα και κατόπιν 2 εβδομάδες στα 0,25 mg/kg/ημέρα από του στόματος πρεδνιζολόνη  Συστηματικά κορτικοστεροειδή (ισοδύναμα με από του στόματος πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/ημέρα)  Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά.
	<b>Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 3 μήνες έπειτα από την έγχυση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.4).</b>	

Θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ενός παιδο-γαστρεντερολόγου ή παιδο-ηπατολόγου εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στο ισοδύναμο του 1 mg/kg/ημέρα από του στόματος πρεδνιζολόνης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η θεραπεία με από στόματος κορτικοστεροειδές δεν είναι ανεκτή, μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδούς καθώς ενδείκνυται κλινικά.

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Γονότυπος OSMN1/ISMN2*

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

#### *Αντισώματα αντι-AAV9*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

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

#### Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

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

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

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

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

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Ιχνηλασιμότητα

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

##### Προϋπάρχουσα ανοσία έναντι του AAV9

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

##### Προχωρημένη SMA

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

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

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

##### Ανοσογονικότητα

Μια ανοσοαπόκριση στο καψίδιο του AAV9 θα συμβεί μετά από την έγχυση του onasemnogene aberavonoc, συμπεριλαμβάνοντας το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι του καψιδίου AAV9 παρά το ανοσορρυθμιστικό σχήμα που συστήθηκε στην παράγραφο 4.2, και ανοσοαπάντηση μεσολαβούμενη από T-κύτταρα.

Συστηματική ανοσοαπόκριση, συμπεριλαμβανομένης της ανοσομεσολαβούμενης ηπατοτοξικότητάς, η οποία γενικά εκδηλώνεται με αυξημένα επίπεδα ALT ή/και AST και ορισμένες φορές ως οξεία σοβαρή ηπατική βλάβη ή οξεία ηπατική ανεπάρκεια, έχει αναφερθεί με την χρήση του onasemnogene aberavonoc. Η ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατοτοξικότητα ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή του ανοσορρυθμιστικού σχήματος συμπεριλαμβάνοντας μεγαλύτερη διάρκεια, αυξημένη δόση ή παράταση της σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 για το ανοσορρυθμιστικό σχήμα, και στις υποπαραγράφους «Ηπατοτοξικότητα» και «ανοσορρυθμιστικό σχήμα» παρακάτω για λεπτομέρειες.

### Ηπατοτοξικότητα

- Η χορήγηση του φορέα AAV ενδέχεται να καταλήξει σε αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών, το οποίο μπορεί να είναι σοβαρό.
- Έχουν παρουσιαστεί οξεία, βαριά ηπατική βλάβη και οξεία ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8).
- Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή οξεία ηπατική ιογενή λοίμωξη ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο οξείας σοβαρής ηπατικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4.2).
- Πριν από την έγχυση, η ηπατική λειτουργία όλων των ασθενών θα πρέπει να αξιολογείται μέσω κλινικής εξέτασης και εργαστηριακών εξετάσεων (π.χ. ηπατικές αμινοτρανσφεράσες AST και ALT, και ολική χολερυθρίνη (βλ. παράγραφο 4.2)).
- Προκειμένου να μετριάσουν οι πιθανές αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών, θα πρέπει να χορηγηθεί ένα συστηματικό κορτικοστεροειδές σε όλους τους ασθενείς πριν και μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.2).
- Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την έγχυση.
- Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της έγχυσης με onasemnogene aberavonoc σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι των κινδύνων από τη μη χορήγηση θεραπείας στον ασθενή.

Οι AST/ALT/χολερυθρίνη θα πρέπει να αξιολογούνται εβδομαδιαίως για 30 ημέρες και κάθε δύο εβδομάδες για 60 επιπλέον ημέρες μετά τη χορήγηση του onasemnogene aberavonoc έως το τέλος της περιόδου σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών, ή για μεγαλύτερο διάστημα εάν χρειάζεται. Η σταδιακή μείωση της πρεδνιζολόνης δεν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μέχρι τα επίπεδα των AST/ALT να είναι μικρότερα από  $2 \times \text{ULN}$ .

### Θρομβοκυτοπενία

Παροδικές μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων, ορισμένες από τις οποίες πληρούσαν τα κριτήρια για θρομβοκυτοπενία, παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με το onasemnogene aberavonoc. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η χαμηλότερη τιμή αιμοπεταλίων εμφανίστηκε την πρώτη εβδομάδα μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να λαμβάνεται πριν την έγχυση του onasemnogene aberavonoc και θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την εβδομάδα που ακολουθεί την έγχυση και σε τακτική βάση μετέπειτα, εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα και κάθε δεύτερη εβδομάδα για τον δεύτερο και τον τρίτο μήνα έως ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων επιστρέψει στη γραμμή βάσης.

### Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πρόκλησης θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) περίπου μία εβδομάδα μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc (βλ. Παράγραφο 4.8). Η TMA είναι μία οξεία και απειλητική για την ζωή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από θρομβοκυτοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία. Έχει παρατηρηθεί επίσης οξεία νεφρική βλάβη. Σε μερικές περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ταυτόχρονη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. λοιμώξεις, εμβολιασμοί) (βλ. Παραγράφους 4.2 και 4.5 για πληροφορίες στη χορήγηση των εμβολιασμών).

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



### Αυξημένη τροπονίνη-I

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης-I μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.8). Τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης-I που βρέθηκαν σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να υποδεικνύουν πιθανή βλάβη στον ιστό του μυοκαρδίου. Βάσει αυτών των ευρημάτων και της παρατηρούμενης καρδιακής τοξικότητας σε ποντικούς, τα επίπεδα της τροπονίνης-I θα πρέπει να λαμβάνονται πριν την έγχυση του onasemnogene aberavonoc και να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc ή μέχρι τα επίπεδα να επιστρέψουν εντός του φυσιολογικού εύρους αναφοράς για τους ασθενείς με SMA. Μελετήστε το ενδεχόμενο διαβούλευσης με ειδικό καρδιολόγο όπως απαιτείται.

### Ανοσορρυθμιστικό σχήμα

Η ανοσορρυθμιστική θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά ταυτόχρονα με ενεργές λοιμώξεις, είτε οξείες (όπως οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις ή οξεία ηπατίτιδα) ή μη ελεγχόμενες χρόνιες (όπως χρόνια ενεργός ηπατίτιδα B) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το ανοσορρυθμιστικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2) ενδέχεται επίσης να έχει επίδραση στην ανοσοαπόκριση σε ταυτόχρονες λοιμώξεις (π.χ. αναπνευστικές), καταλήγοντας ενδεχομένως σε πιο βαριάς μορφής κλινική πορεία της ταυτόχρονης λοίμωξης. Συνιστάται επιπλέον προσοχή σχετικά με το χρόνο χορήγησης της δόσης του onasemnogene aberavonoc παρουσία πρόδρομου ή υπό επίλυση λοίμωξης. Συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση στη διάγνωση και την ενεργή διαχείριση της λοίμωξης. Εποχικές προφυλακτικές θεραπείες οι οποίες αποτρέπουν λοιμώξεις από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) συνιστώνται και θα πρέπει να είναι επικαιροποιημένες. Όταν είναι εφικτό, το πρόγραμμα εμβολιασμών του ασθενούς θα πρέπει να ρυθμίζεται προκειμένου να πραγματοποιείται ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν και μετά την έγχυση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.5).

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

### Αποβολή

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

- Απαιτείται καλή υγιεινή των χεριών όταν έρχονται σε άμεση επαφή με σωματικές απεκκρίσεις του ασθενούς για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη θεραπεία με το onasemnogene aberavonoc.
- Οι πάνες μίας χρήσης μπορούν να σφραγίζονται σε διπλές πλαστικές σακούλες και να απορρίπτονται στα οικιακά απορρίμματα.

### Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

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

### Περιεκτικότητα σε νάτριο

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

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

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

##### Εμβολιασμοί

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

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

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

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

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

**Πίνακας 3 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του opasemnogene aberarvonec σε μορφή πίνακα**

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά MedDRA SOC/PT και συχνότητα</b>	
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές	Θρομβοκυτοπενία
Μη γνωστές	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια <sup>1)</sup>
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Συχνές	Έμετος
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές	Ηπατοτοξικότητα <sup>2)</sup>
Μη γνωστές	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια <sup>1)</sup>
Μη γνωστές	Οξεία ηπατική βλάβη <sup>1)</sup>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	Πυρεξία
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	Αυξημένο ηπατικό ένζυμο <sup>3)</sup>
Συχνές	Αυξημένη τροπονίνη <sup>4)</sup>
Συχνές	Αυξημένη τροπονίνη T
Συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
<sup>1)</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία οι οποίες αναφέρθηκαν εκτός των κλινικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων των αναφορών μετά την κυκλοφορία. <sup>2)</sup> Η ηπατοτοξικότητα περιλαμβάνει ηπατική στεάτωση και υπερτρανσαμιναμία. <sup>3)</sup> Το αυξημένο ηπατικό ένζυμο περιλαμβάνει: αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αμμωνία, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γαμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένο ηπατικό ένζυμο, αυξημένη δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας και αυξημένες τρανσαμινάσες. <sup>4)</sup> Η αυξημένη τροπονίνη περιλαμβάνει αυξημένη τροπονίνη και αυξημένη τροπονίνη-I.	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

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

Εκτός των κλινικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων των αναφορών μετά την κυκλοφορία, έχουν υπάρξει αναφορές για παιδιά που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (π.χ. ίκτερο, διαταραχές πήξης, εγκεφαλοπάθεια) εντός 2 μηνών από τη θεραπεία με το opasemnogene aberarvonec, παρά τη λήψη κορτικοστεροειδών πριν και μετά την έγχυση. Σύμφωνα με τις αναφορές περιστατικών, χορηγήθηκε ένα τροποποιημένο θεραπευτικό σχήμα με κορτικοστεροειδή όταν διαγνώστηκε η ηπατική ανεπάρκεια. Αυτά τα παιδιά ανέκαμψαν.

*Παροδική θρομβοκυτοπενία*

Σε κλινικές μελέτες, παροδικές μειώσεις από τη γραμμή βάσης στο μέσο αριθμό των αιμοπεταλίων (4,0%) παρατηρήθηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία μετά τη δόση και συνήθως επιλύθηκαν εντός δύο εβδομάδων. Οι μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων ήταν πιο έντονες κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Αυξήσεις στα επίπεδα της τροπονίνης-I*

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης-I (3,0%) έως και 0,2 mcg/L έπειτα από έγχυση του onasemnogene aberavonoc. Στο πρόγραμμα κλινικής μελέτης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς εμφανή καρδιακά ευρήματα έπειτα από χορήγηση του onasemnogene aberavonoc (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ανοσογονικότητα*

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

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

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

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

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Μηχανισμός δράσης

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

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

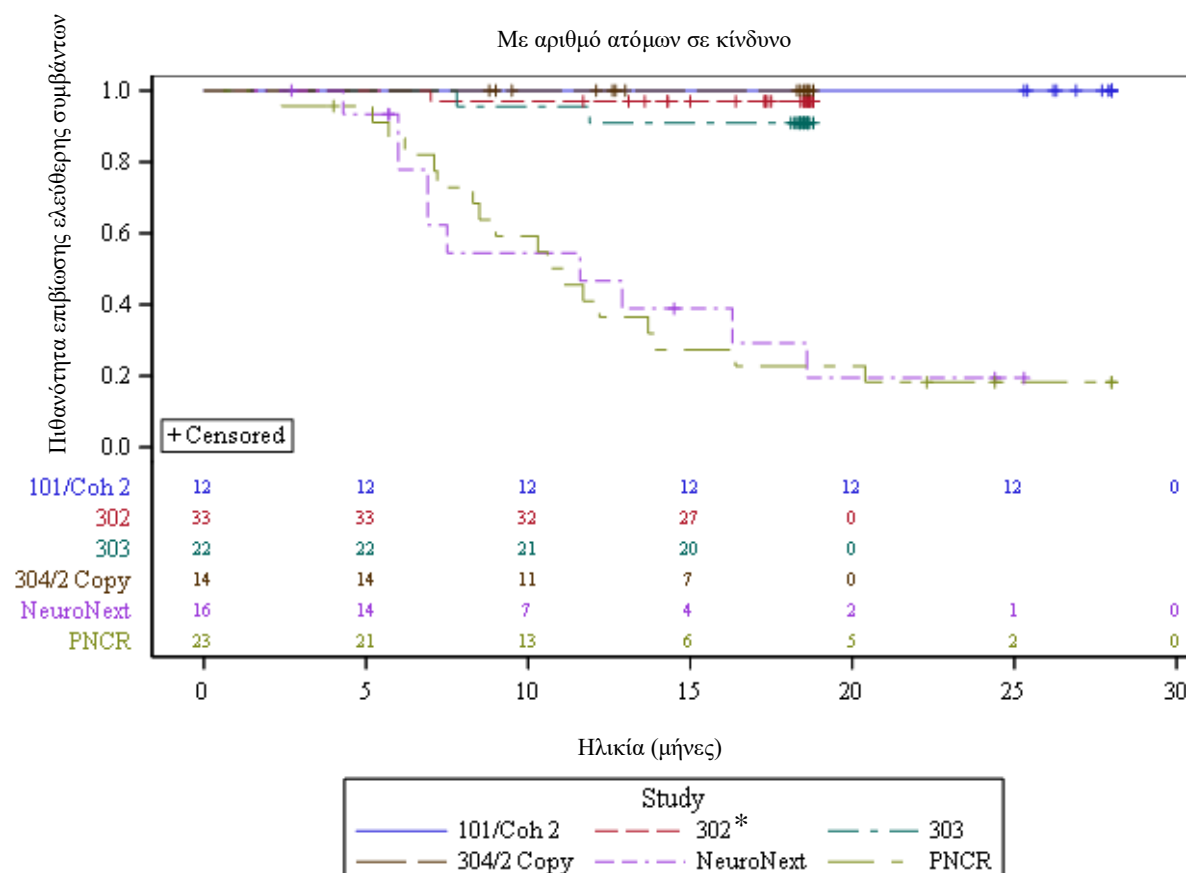
##### *Μελέτη AVXS-101-CL-303, φάσης 3, σε ασθενείς με SMA Τύπου 1*

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

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

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

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



PNCR = Δίκτυο Παιδιατρικής Νευρομυϊκής Κλινικής Έρευνας - κοόρτη φυσική ιστορίας

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

\* Η AVXS-101-CL-302 είναι μια συνεχιζόμενη, φάσης 3, πολυκεντρική, ανοικτή, μονού σκέλους, μίας δόσης μελέτη του AVXS-101 (γονιδιακή θεραπεία υποκατάστασης) σε ασθενείς με SMA Τύπου 1 με 1 ή 2 αντίγραφα του γονιδίου *SMN2* παρόμοια με τη μελέτη AVXS-101-CL-303. Κατά την αποκοπή δεδομένων στις 11 Ιουνίου 2020, οι 33 εγγεγραμμένοι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συμμετείχαν στη μελέτη για 13,07 μήνες κατά μέσο όρο (εύρος: 1,8 έως 16,4 μήνες).

101/Coh 2	101/Κοόρτη 2
304/2 Copy	304/2 Αντιγράφων
+ Censored	+ Αποκόπηκαν
Study	Μελέτη

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

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

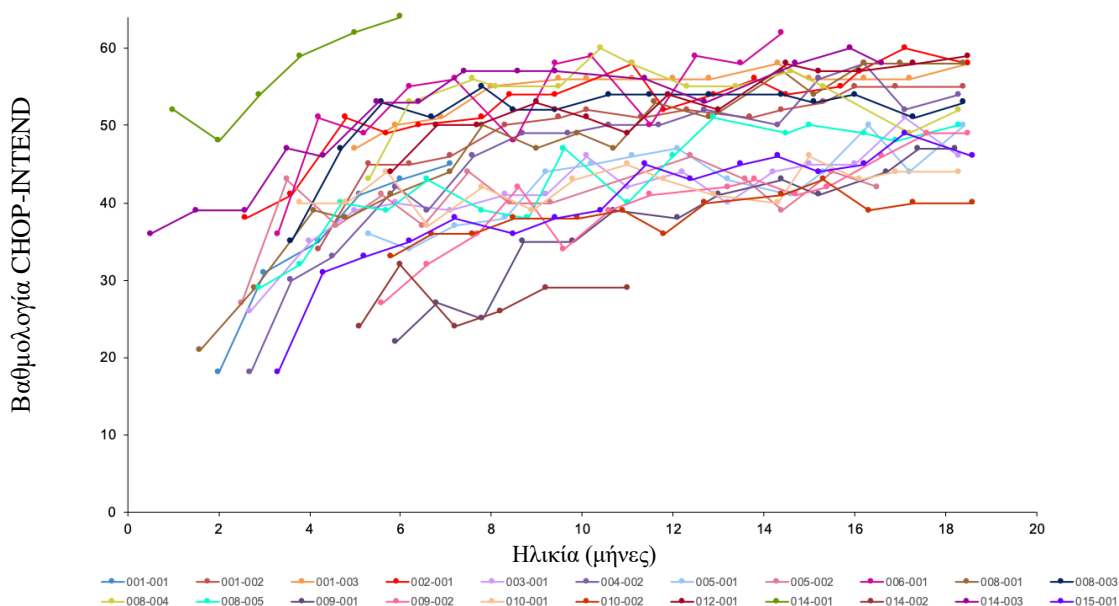
Ορόσημο τεκμηριωμένο μέσω βίντεο	Αριθμός ασθενών που πέτυχαν το ορόσημο n/N (%)	Διάμεση ηλικία έως την επίτευξη του οροσίου (μήνες)	95% διάστημα εμπιστοσύνης
Έλεγχος κεφαλής	17/20* (85,0)	6,8	(4,77, 7,57)
Κύλιση από τη ράχη προς το πλάι	13/22 (59,1)	11,5	(7,77, 14,53)
Κάθισμα χωρίς υποστήριξη για 30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

\* 2 ασθενείς αναφέρθηκε ότι είχαν έλεγχο της κεφαλής μέσω κλινικής αξιολόγησης στη γραμμική βάση.

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

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

**Εικόνα 2 Βαθμολογίες CHOP-INTEND κινητικής λειτουργίας - Μελέτη CL-303**



### *Μελέτη AVXS-101-CL-101, φάσης 1, σε ασθενείς με SMA Τύπου 1*

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

Στους 24 μήνες παρακολούθησης μετά τη δόση, 10 από τους 12 ασθενείς ήταν σε θέση να κάθονται χωρίς υποστήριξη για  $\geq 10$  δευτερόλεπτα, 9 ασθενείς ήταν σε θέση να κάθονται χωρίς υποστήριξη για  $\geq 30$  δευτερόλεπτα και 2 ασθενείς ήταν σε θέση να στέκονται και να περπατούν χωρίς βοήθεια. Ένας από τους 12 ασθενείς δεν πέτυχε έλεγχο της κεφαλής ως το μέγιστο κινητικό ορόσημο πριν την ηλικία των 24 μηνών. Δέκα από τους 12 ασθενείς από τη Μελέτη CL-101 συνέχισαν να παρακολουθούνται σε μια μακροπρόθεσμη μελέτη (για έως και 5,5 χρόνια μετά τη χορήγηση δόσεων) και όλοι είτε διατήρησαν τα προηγούμενα επιτευχθέντα ορόσημα ή κατέκτησαν νέα ορόσημα όπως κάθισμα με υποστήριξη, ικανότητα να στέκονται με βοήθεια και να περπατούν μόνοι τους. Τέσσερις από τους 10 ασθενείς έλαβαν συγχρηγούμενη θεραπεία με νουσινερσένη κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας μελέτης. Η διατήρηση της αποτελεσματικότητας και η επίτευξη οροσίων δεν μπορεί επομένως να αποδοθεί αποκλειστικά στο onasemnogene aberavonoc σε όλους τους ασθενείς. Το ορόσημο της ικανότητας να στέκονται με βοήθεια ήταν νεοαποκτηθέν από 2 ασθενείς οι οποίοι δεν λάμβαναν νουσινερσένη.

### *Μελέτη AVXS-101-CL-304, φάσης 3, σε προσυμπτωματικούς ασθενείς με SMA*

Η Μελέτη CL-304 είναι μια συνεχιζόμενη, διεθνής, φάσης 3, ανοικτή, μονού σκέλους, μίας δόσης, πολυκεντρική μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης AVXS-101 σε προσυμπτωματικούς νεογέννητους ασθενείς ηλικίας έως και 6 εβδομάδων με 2 (κοόρτη 1, n=14) ή 3 (κοόρτη 2, n=15) αντίγραφα του *SMN2*.

#### **Κοόρτη 1**

Κατά το χρόνο της τελευταίας επίσκεψης στη μελέτη πριν από τις 11 Ιουνίου 2020, οι 14 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 αντίγραφα του *SMN2* είχαν διάμεση ηλικία 15,6 μηνών (εύρος: 8,8 έως 18,8 μήνες) και συμμετείχαν στη μελέτη για ένα διάμεσο χρόνο 14,9 μηνών (εύρος: 8,0 έως 18,4 μήνες). Όλοι οι ασθενείς ήταν ζωντανοί και χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής από την τελευταία επίσκεψή τους στη μελέτη πριν τις 11 Ιουνίου 2020.

Έντεκα ασθενείς πέτυχαν ανεξάρτητο κάθισμα για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα, σε ηλικίες που κυμαίνονταν από 5,7 έως 11,8 μήνες, με 10 από τους 11 ασθενείς να επιτυγχάνουν ανεξάρτητο κάθισμα στην ηλικία των 9,2 μηνών ή νωρίτερα, το 99<sup>ο</sup> εκατοστημόριο για την ανάπτυξη αυτού του οροσίου. Τέσσερις ασθενείς πέτυχαν το ορόσημο να περπατούν μόνοι τους (28,6%). Δεκατρείς ασθενείς (92,9%) πέτυχαν βαθμολογία στην CHOP-INTEND  $\geq 58$  κατά την αποκοπή δεδομένων στις 11 Ιουνίου 2020.



## Κοόρτη 2

Κατά το χρόνο της τελευταίας επίσκεψης στη μελέτη πριν από τις 11 Ιουνίου 2020, οι 15 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 3 αντίγραφα του *SMN2* είχαν διάμεση ηλικία 15,2 μηνών (εύρος: 3,3 έως 21,1 μήνες) και συμμετείχαν στη μελέτη για ένα διάμεσο χρόνο 14,5 μηνών (εύρος: 2,0 έως 19,9 μήνες). Όλοι οι ασθενείς ήταν ζωντανοί και χωρίς μόνιμη μηχανική υποστήριξη αναπνοής από την τελευταία επίσκεψή τους στη μελέτη πριν τις 11 Ιουνίου 2020.

Δεκατρείς από τους 15 ασθενείς ήταν ικανοί να κάθονται χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα, οι 8 ασθενείς ήταν ικανοί να στέκονται μόνοι τους χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα, και 6 ασθενείς ήταν ικανοί να κάνουν ανεξάρτητοι τουλάχιστον πέντε βήματα.

Κατά το χρόνο της αποκοπής δεδομένων στις 11 Ιουνίου 2020, οι ασθενείς με 3 αντίγραφα του *SMN2*, οι οποίοι δεν είχαν ακόμη επιτύχει το κύριο καταληκτικό σημείο της Κοόρτης 2, το αναπτυξιακό ορόσημο του καθίσματος χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα, ήταν ηλικίας 3,3 έως 16,4 μηνών στην τελευταία επίσκεψη. Με βάση την ηλικία κατά το χρόνο της τελευταίας επίσκεψης, αυτοί οι ασθενείς παραμένουν εντός του φυσιολογικού χρονικού πλαισίου ανάπτυξης για αυτά τα ορόσημα. Λόγω της μεγάλης ετερογένειας στην κλινική παρουσίαση των ασθενών με 3 αντίγραφα *SMN2*, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με το όφελος σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών με βάση τα στοιχεία της ενδιάμεσης παρακολούθησης.

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Το *onasemnogene aberavonoc* ήταν ανιχνεύσιμο σε δείγματα αποβολής μετά την έγχυση. Η κάθαρση του *onasemnogene aberavonoc* ήταν κυρίως μέσω κοπράνων και η πλειονότητα καθαρίστηκε εντός 30 ημερών μετά τη χορήγηση της δόσης.

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

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση σε νεογνικούς ποντικούς, ο φορέας και το διαγονίδιο κατανεμήθηκαν ευρέως με την υψηλότερη έκφραση να παρατηρείται γενικά στην καρδιά και στο ήπαρ, και με σημαντική έκφραση στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Σε βασικές 3-μηνες τοξικολογικές μελέτες σε ποντικούς, τα κύρια όργανα-στόχοι τοξικότητας ήταν η καρδιά και το ήπαρ. Ευρήματα σχετιζόμενα με το *opasempnogene aberarvonoc* στις κοιλίες της καρδιάς περιλάμβαναν φλεγμονή, οίδημα και ίνωση που σχετίζονται με τη δόση. Στους κόλπους της καρδιάς παρατηρήθηκε φλεγμονή, θρόμβωση, εκφύλιση/νέκρωση του μυοκαρδίου και ινοπλασία. Τα ηπατικά ευρήματα περιλάμβαναν ηπατοκυτταρική υπερτροφία, ενεργοποίηση κυττάρων του Kupffer, και διάχυτη ηπατοκυτταρική νέκρωση. Επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NoAEL) δεν προσδιορίστηκε για το *opasempnogene aberarvonoc* σε μελέτες σε ποντικό καθώς κοιλιακή μυοκαρδιακή φλεγμονή/οίδημα/ίνωση και κοιλιακή φλεγμονή παρατηρήθηκαν στη χαμηλότερη δόση ( $1,5 \times 10^{14}$  vg/kg). Αυτή η δόση θεωρείται η μέγιστη ανεκτή δόση και αντιπροσωπεύει περίπου 1,4 φορά τη συνιστώμενη κλινική δόση του *opasempnogene aberarvonoc*. Η σχετιζόμενη με το *opasempnogene aberarvonoc* θνησιμότητα σχετιζόταν, στην πλειονότητα των ποντικών, με κοιλιακή θρόμβωση, και παρατηρήθηκε στα  $2,4 \times 10^{14}$  vg/kg. Το αίτιο της θνησιμότητας στα υπόλοιπα ζώα ήταν ακαθόριστο, παρόλο που βρέθηκε μικροσκοπική εκφύλιση/αναγέννηση στις καρδιές αυτών των ζώων.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας, καρκινογένεσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με το *opasempnogene aberarvonoc*.

Σε μια τοξικολογική μελέτη που διεξάχθηκε σε νεογνά ενήλικα πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου (NHP), η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης  $3 \times 10^{13}$  vg/NHP (διάμεση δόση  $1,08 \times 10^{13}$  vg/kg) του *opasempnogene aberarvonoc* ενδορραχιαίως με θέση Trendelenburg, χωρίς θεραπεία με κορτικοστεροειδή, κατέληξε σε ελάχιστη έως σημαντική φλεγμονή μονοπύρηνων κυττάρων (κυρίως λεμφοκυττάρων στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας από τα εξεταζόμενα επίπεδα νωτιαίου μυελού, με νευρωνική συσσώρευση κυττάρων (satellitosis), νευρωνική νέκρωση, ή πλήρη νευρωνική απώλεια με σπάνια ανοργανοποίηση. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

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

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

1 χρόνος

*Μετά την απόψυξη*

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

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

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

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

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

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί.

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

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

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

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

Η δόση του onasemnogene aberavonoc και ο ακριβής αριθμός φιαλιδίων που απαιτούνται για κάθε ασθενή υπολογίζεται σύμφωνα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2 και Πίνακα 5 παρακάτω).

**Πίνακας 5 Διαμορφώσεις κουτιού/κιτ**

<b>Βάρος ασθενούς (kg)</b>	<b>φιαλίδιο των 5,5 mL<sup>α</sup></b>	<b>φιαλίδιο των 8,3 mL<sup>β</sup></b>	<b>Συνολικός αριθμός φιαλιδίων ανά κουτί</b>
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

<sup>α</sup> Η ονομαστική συγκέντρωση του φιαλιδίου είναι  $2 \times 10^{13}$  vg/mL και περιέχει εξαγωγίμο όγκο όχι λιγότερο από 5,5 mL.

<sup>β</sup> Η ονομαστική συγκέντρωση του φιαλιδίου είναι  $2 \times 10^{13}$  vg/mL και περιέχει εξαγωγίμο όγκο όχι λιγότερο από 8,3 mL.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Παραλαβή και απόψυξη φιαλιδίων

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

### Χορήγηση του onasemnogene aberavonoc στον ασθενή

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

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

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

- Ο χειρισμός της σύριγγας με το onasemnogene aberavonoc θα πρέπει να γίνεται με άσηπτο τρόπο υπό στείρες συνθήκες.
- Μέσα ατομικής προστασίας (περιλαμβάνονται γάντια, γυαλιά ασφαλείας, εργαστηριακή ποδιά και μανίκια) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά το χειρισμό ή τη χορήγηση του onasemnogene aberavonoc. Το προσωπικό δεν θα πρέπει να χειρίζεται το onasemnogene aberavonoc εάν υπάρχουν εκδορές ή αμυχές στο δέρμα.
- Όλες οι διαρροές του onasemnogene aberavonoc πρέπει να σκουπίζονται με επίθεμα απορροφητικής γάζας και η περιοχή της διαρροής πρέπει να απολυμαίνεται με διάλυμα χλωρίνης και στη συνέχεια με μαντηλάκια οινόπνευματος. Όλα τα υλικά καθαρισμού πρέπει να τοποθετούνται σε διπλή σακούλα και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Όλα τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το onasemnogene aberavonoc (π.χ. φιαλίδιο, όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την ένεση, συμπεριλαμβανομένων των αποστειρωμένων καλυμμάτων και των βελόνων) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Η τυχαία έκθεση στο onasemnogene aberavonoc πρέπει να αποφεύγεται. Σε περίπτωση έκθεσης στο δέρμα, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Σε περίπτωση έκθεσης στα μάτια, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να εκπλυθεί σχολαστικά με νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά.

## Αποβολή

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

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Gene Therapies EU Limited  
Block B, The Crescent Building  
Northwood, Santry  
Dublin 9  
D09 C6X8  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1443/001  
EU/1/20/1443/002  
EU/1/20/1443/003  
EU/1/20/1443/004  
EU/1/20/1443/005  
EU/1/20/1443/006  
EU/1/20/1443/007  
EU/1/20/1443/008  
EU/1/20/1443/009  
EU/1/20/1443/010  
EU/1/20/1443/011  
EU/1/20/1443/012  
EU/1/20/1443/013  
EU/1/20/1443/014  
EU/1/20/1443/015  
EU/1/20/1443/016  
EU/1/20/1443/017  
EU/1/20/1443/018  
EU/1/20/1443/019  
EU/1/20/1443/020  
EU/1/20/1443/021  
EU/1/20/1443/022  
EU/1/20/1443/023  
EU/1/20/1443/024  
EU/1/20/1443/025  
EU/1/20/1443/026  
EU/1/20/1443/027  
EU/1/20/1443/028  
EU/1/20/1443/029  
EU/1/20/1443/030  
EU/1/20/1443/031  
EU/1/20/1443/032  
EU/1/20/1443/033  
EU/1/20/1443/034  
EU/1/20/1443/035  
EU/1/20/1443/036  
EU/1/20/1443/037

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαΐου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαΐου 2021

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**



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

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

Novartis Gene Therapies, Inc.

1940 USG Drive

Libertyville

IL 60048

Ηνωμένες Πολιτείες

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Ιρλανδία

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

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

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

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

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

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

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

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<b>Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES):</b> Προκειμένου να χαρακτηριστούν περαιτέρω και να θέσουν σε εννοιολογικό πλαίσιο τις εκβάσεις των ασθενών με διάγνωση SMA, συμπεριλαμβανομένης της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Zolgensma, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα ενός προοπτικού μητρώου παρατήρησης AVXS-101-RG-001 σύμφωνα με ένα συμφωνηθέν πρωτόκολλο.	Οι ενδιάμεσες αναφορές θα υποβάλλονται με την ετήσια ανανέωση. Τελική έκθεση μελέτης: 2038.
Ο αιτών θα πρέπει να πραγματοποιήσει περαιτέρω αξιολόγηση των προδιαγραφών του τελικού προϊόντος όταν τα δεδομένα για το πρωτεύον τελικό σημείο και τα κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία από επιπρόσθετους ασθενείς με 2 αντίγραφα του SMN2 είναι διαθέσιμα (δηλ. ολοκλήρωση της CL-302 και της κούρτης 1 της CL-304). Βάσει αυτής της αξιολόγησης, θα πρέπει να καθοριστεί εάν χρειάζεται καθιέρωση αυστηρότερων ορίων προδιαγραφής αποδέσμευσης προκειμένου να βελτιωθεί η συνοχή των παρτίδων και να διασφαλιστεί η βέλτιστη κλινική έκβαση.	Δεκ. 2021 με ολοκλήρωση της Μελέτης CL-302 και την Κούρτης 1 στη Μελέτη CL-304

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α (4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια και η ανεκτικότητα μιας μεμονωμένης δόσης Zolgensma σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών με νωτιαία μυϊκή ατροφία Τύπου 1 με ένα ή δύο αντίγραφα SMN2, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει ενδιάμεσα και τελικά δεδομένα για τη μελέτη AVXS-101-CL-302	Ενδιάμεσα αποτελέσματα: σε κάθε ετήσια ανανέωση  Τελικά αποτελέσματα: Αυγ 2021
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα μιας μεμονωμένης δόσης Zolgensma σε ασθενείς με γενετική διάγνωση και προσυμπτωματικούς ασθενείς με SMA, ηλικίας ίσης ή μικρότερης των 6 εβδομάδων κατά το χρόνο θεραπείας, με διαλληλική διαγραφή του SMN1 και 2 ή 3 αντίγραφα του SMN2, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει ενδιάμεσα και τελικά δεδομένα για τη μελέτη AVXS-101-CL-304	Ενδιάμεσα αποτελέσματα: σε κάθε ετήσια ανανέωση  Τελικά αποτελέσματα: Αυγ 2026

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ –ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> φορείς γονιδιώματος/ml διαλύματος για έγχυση  
onasemnogene aberparvovect

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει onasemnogene aberparvovect ισοδύναμο με 2 x 10<sup>13</sup> φορείς γονιδιώματος/ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

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

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση

φιαλίδιο των 8,3 mL x 2

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 3

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 4

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 5

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 6

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 7

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 8

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 9

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 10

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 11

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

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

φιαλίδιο των 8,3 mL x 12

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

## 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

## 8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

### ΛΗΞΗ:

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 14 ημερών από την παραλαβή

## 9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

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

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

## 11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Gene Therapies EU Limited  
Block B, The Crescent Building  
Northwood, Santry  
Dublin 9  
D09 C6X8  
Ιρλανδία

## 12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

## 14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

## 15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

## 16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

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

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

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> φορείς γονιδιώματος/ml διαλύματος για έγχυση  
onasemnogene aberparnonvec  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

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

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

EU/1/20/1443/028 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 11  
EU/1/20/1443/020 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 10  
EU/1/20/1443/030 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 11  
EU/1/20/1443/031 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 12  
EU/1/20/1443/032 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 11  
EU/1/20/1443/033 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 12  
EU/1/20/1443/034 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 13  
EU/1/20/1443/035 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 2, φιαλίδιο των 8,3 mL x 12  
EU/1/20/1443/036 – φιαλίδιο των 5,5 mL x 1, φιαλίδιο των 8,3 mL x 13  
EU/1/20/1443/037 – φιαλίδιο των 8.3 mL x 14

## 6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Βάρος ασθενούς

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

Ημερομηνία παραλαβής:

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

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

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

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> φορείς γονιδιώματος/ml διαλύματος για έγχυση  
onasemnogene aберarnonvec  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

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

5,5 mL

8,3 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

### Zolgensma $2 \times 10^{13}$ φορείς γονιδιώματος/ml διαλύματος για έγχυση onasemnogene aberavonvec

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

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

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

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

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

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

##### Τι είναι το Zolgensma

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

##### Ποια είναι η χρήση του Zolgensma

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

##### Πώς λειτουργεί το Zolgensma

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

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

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

##### ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το Zolgensma

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

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

### Ηπατικά προβλήματα

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

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

### Λοίμωξη

Μία λοίμωξη (π.χ. κρύωμα, γρίπη ή βρογχίτιδα) πριν ή μετά τη θεραπεία με το Zolgensma μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές επιπλοκές. Χρειάζεται να προσέξετε για σημεία λοίμωξης όπως βήχας, συριγμός, παρμύς, ρινική καταρροή, ερεθισμός του φάρυγγα ή πυρετός. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε ότι το παιδί σας αναπτύσσει οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### Τακτικές αιματολογικές εξετάσεις

Αυτό το φάρμακο μπορεί να μειώσει τον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοκυτοπενία). Χρειάζεται να προσέξετε για πιθανά σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα αφότου χορηγηθεί στο παιδί σας το Zolgensma όπως μη φυσιολογικός μωλωπισμός ή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες).

Το Zolgensma μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα μιας πρωτεΐνης της καρδιάς που ονομάζεται «τροπονίνη-I» η οποία ενδέχεται να υποδείξει βλάβη στην καρδιά. Χρειάζεται να προσέξετε για πιθανά σημεία καρδιακών προβλημάτων αφότου χορηγηθεί στο παιδί σας αυτό το φάρμακο, όπως ανοικτό γκρι ή μπλε χρώμα του δέρματος, δυσκολία στην αναπνοή, διόγκωση των χεριών και των ποδιών ή της κοιλιάς (βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες).

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

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

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

### Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

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

### **Άλλα φάρμακα και Zolgensma**

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

### Πρεδνιζολόνη

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

### Εμβολιασμοί

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

### **Το Zolgensma περιέχει νάτριο**

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

### **Επιπλέον πληροφορίες για γονείς/φροντιστές**

#### Προχωρημένη SMA

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

#### Φροντίδα υγιεινής

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

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



### 3. Πώς χορηγείται το Zolgensma

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

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

#### **Το Zolgensma θα χορηγηθεί στο παιδί σας ΜΙΑ ΦΟΡΑ μόνο.**

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

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

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

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

- μωλωπισμός ή αιμορραγία για μεγαλύτερο διάστημα από το σύνηθες εάν το παιδί σας τραυματιστεί – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα,
- ανοικτό γκρι ή μπλε χρώμα του δέρματος, δυσκολία στην αναπνοή (π.χ. γρήγορη αναπνοή, δυσκολία στην αναπνοή), διόγκωση των χεριών και των ποδιών ή της κοιλιάς – αυτά μπορεί να είναι σημεία πιθανών προβλημάτων με την καρδιά.

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- έμετος, ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών) ή μειωμένη εγρήγορση - αυτά μπορεί να είναι σημεία βλάβης του ήπατος.
- εύκολος μωλωπισμός, επιληπτικοί σπασμοί (κρίσεις), μείωση στην παραγωγή ούρων – αυτά μπορεί να είναι σημεία θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.

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

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

- αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα που φαίνονται σε αιματολογικές εξετάσεις.

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

- έμετος,
- πυρετός.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Zolgensma**

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

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

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

Τα φιαλίδια θα μεταφέρονται κατεψυγμένα (θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των  $-60^{\circ}\text{C}$ ).

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

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

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Zolgensma**

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

### **Εμφάνιση του Zolgensma και περιεχόμενα της συσκευασίας**

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

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

Κάθε κουτί θα περιέχει από 2 έως 14 φιαλίδια.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Novartis Gene Therapies EU Limited  
Block B, The Crescent Building  
Northwood, Santry  
Dublin 9  
D09 C6X8  
Ιρλανδία  
Τηλ: +353 (1) 566-2364

**Παρασκευαστής**

Almac Pharma Services Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk, Co. Louth  
A91 P9KD  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

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

---

## Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

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

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

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

### Χειρισμός

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

### Τυχαία έκθεση

Η τυχαία έκθεση στο Zolgensma πρέπει να αποφεύγεται.

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

### Φύλαξη

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

### Προετοιμασία

Τα φιαλίδια θα πρέπει να αποψύχονται πριν τη χρήση:

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

Μην χρησιμοποιήσετε το Zolgensma εάν δεν έχει αποψυχθεί.

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

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

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

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

### Χορήγηση

Το Zolgensma πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ΜΙΑ ΦΟΡΑ μόνο.

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

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

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

### Απόρριψη

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

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

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