

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> genomas do vetor/ml solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrição geral

Onasemnogene abeparvovec é um medicamento de terapia genética que expressa a proteína humana de sobrevivência do neurónio motor (SMN). É um vetor baseado num vírus adeno-associado, serotipo 9 (AAV9) recombinante não-replicante contendo o DNAc do gene humano SMN sob o controlo do promotor híbrido de potenciador do citomegalovírus/promotor de beta-actina de galinha.

Onasemnogene abeparvovec é produzido nas células renais embrionárias humanas por tecnologia de DNA recombinante.

### 2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada ml contém onasemnogene abeparvovec com uma concentração nominal de 2 × 10<sup>13</sup> genomas do vetor (vg). Os frascos para injetáveis conterão um volume extraível não inferior a 5,5 ml ou 8,3 ml. O número total de frascos para injetáveis e a combinação de volumes de enchimento em cada embalagem final serão personalizados para satisfazer as exigências posológicas de cada doente dependendo do seu peso (ver secções 4.2 e 6.5).

#### Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,2 mmol de sódio por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Uma solução transparente a ligeiramente opaca, incolor a esbranquiçada.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Zolgensma é indicado para o tratamento de:

- doentes com atrofia muscular espinal (AME) 5q com uma mutação bialélica no gene *SMN1* e um diagnóstico clínico de AME de Tipo 1, ou
- doentes com AME 5q com uma mutação bialélica no gene *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*.

## 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e administrado em centros clínicos e supervisionado por um médico experiente no tratamento de doentes com AME.

Antes da administração de onasemnogene abeparvovec, é necessário realizar exames laboratoriais no ponto basal, incluindo, mas não limitado a:

- testes aos anticorpos AAV9 usando um ensaio devidamente validado,
- função hepática: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total, albumina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), e índice internacional normalizado (INR),
- creatinina,
- hemograma completo (incluindo hemoglobina e contagem de plaquetas), e
- troponina-I.

Devem ser consideradas a necessidade de uma monitorização atenta da função hepática, contagem de plaquetas e troponina-I após a administração e a necessidade de um tratamento com corticosteroides, quando se estabelecer o momento do tratamento com onasemnogene abeparvovec (ver secção 4.4).

Devido ao risco de aumento de resposta imune sistémica grave, é recomendado que os doentes estejam clinicamente estáveis no seu estado geral de saúde (por exemplo, estado de hidratação e nutricional, ausência de infeção) antes da perfusão de onasemnogene abeparvovec. Em caso de infeções ativas não controladas agudas ou crónicas, o tratamento deve ser adiado até a infeção estar resolvida e o doente estar clinicamente estável (ver subsecções 4.2 ‘Regime imunomodulador’ e 4.4 – ‘Resposta imune sistémica’).

### Posologia

Apenas para perfusão intravenosa de dose única.

Os doentes receberão uma dose nominal de  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg de onasemnogene abeparvovec. O volume total é determinado pelo peso corporal do doente.

A Tabela 1 apresenta a posologia recomendada aos doentes com 2,6 kg a 21,0 kg de peso.

**Tabela 1 Posologia recomendada com base no peso corporal do doente**

Intervalo de peso do doente (kg)	Dose (vg)	Volume total da dose <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

Intervalo de peso do doente (kg)	Dose (vg)	Volume total da dose <sup>a</sup> (ml)
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> NOTA: O número de frascos para injetáveis por conjunto e o número necessário de conjuntos dependem do peso. O volume da dose é calculado usando o limite superior do intervalo de peso do doente.

#### Regime imunomodulador

Ocorrerá uma resposta imunológica ao capsídeo do AAV9 após administração de onasemnogene abeparvovec (ver secção 4.4). Isto pode levar a aumentos nas aminotransferases hepáticas, elevações da troponina-I ou diminuição na contagem de plaquetas (ver secções 4.4 e 4.8). Para diminuir a resposta imunológica, é recomendada uma imunomodulação com corticosteroides. Quando possível, o plano de vacinação do doente deve ser ajustado para acomodar a administração concomitante com corticosteroides antes e após a perfusão com onasemnogene abeparvovec (ver secção 4.5).

Antes do início do regime imunomodulador e antes da administração de onasemnogene abeparvovec, o doente tem de ser examinado para detetar sinais e sintomas de uma doença infecciosa ativa de qualquer natureza.

Começando 24 horas antes da perfusão com onasemnogene abeparvovec, é recomendado iniciar um regime imunomodulador de acordo com o calendário abaixo (ver Tabela 2). Se em qualquer momento os doentes não responderem adequadamente ao equivalente a 1 mg/kg/dia de prednisolona oral, com base na evolução clínica do doente, devem ser considerados uma consulta imediata com um gastroenterologista ou hepatologista pediátricos e o ajuste para o regime imunomodulador recomendado, incluindo aumento de dose, maior duração ou prolongamento da redução gradual de corticosteroide (ver secção 4.4). Caso o tratamento oral com corticosteroide não seja tolerado podem ser considerados corticosteroides intravenosos conforme indicação clínica.

**Tabela 2: Regime imunomodulador pré- e pós-perfusão**

Pré-perfusão	24 horas antes de onasemnogene abeparvovec	Prednisolona oral numa dose de 1 mg/kg/dia (ou equivalente, se for usado outro corticosteroide)
Pós-perfusão	30 dias (incluindo o dia de administração de onasemnogene abeparvovec)	Prednisolona oral numa dose de 1 mg/kg/dia (ou equivalente, se for usado outro corticosteroide)
	Seguidos por 28 dias:  <i>No caso de doentes com resultados normais (exame clínico normal, bilirrubina total e cujos valores ALT e AST sejam ambos inferiores 2 x o limite superior da normalidade (LSN)) no fim do período de 30 dias.</i>  <b>ou</b>  <i>No caso de doentes com anomalias na função hepática no fim do período de 30 dias: continuar até os valores ALT e AST serem inferiores a 2 × LSN e todas as outras avaliações (por exemplo, bilirrubina total) regressarem ao intervalo normal, seguido de uma redução gradual ao longo de 28 dias ou mais se necessário.</i>	Corticosteroides sistémicos devem ser reduzidos gradualmente.  Redução gradual da prednisolona (ou equivalente, se for usado outro corticosteroide), por exemplo, 2 semanas com uma dose de 0,5 mg/kg/dia e, depois, 2 semanas com uma dose de prednisolona oral de 0,25 mg/kg/dia  Corticosteroides sistémicos (equivalentes a prednisolona oral numa dose de 1 mg/kg/dia)  Corticosteroides sistémicos devem ser reduzidos gradualmente.

A função hepática (ALT, AST, bilirrubina total) deve ser monitorizada em intervalos regulares durante pelo menos 3 meses após a perfusão de onasemnogene abeparvovec (semanalmente no primeiro mês e durante todo o período de redução gradual de corticosteroides, seguindo a cada duas semanas durante outro mês), e noutros momentos conforme clinicamente indicado. Os doentes com agravamento dos testes de função hepática e/ou sinais ou sintomas de doença aguda devem ser clinicamente avaliados de imediato e monitorizados de perto (ver secção 4.4).

Se o médico utilizar outro corticosteroide em vez da prednisolona, devem ser feitas considerações semelhantes e adotada uma abordagem para reduzir gradualmente a dose após 30 dias, como necessário.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

A segurança e a eficácia de onasemnogene abeparvovec não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal e a terapêutica com onasemnogene abeparvovec deve ser cuidadosamente considerada. Não deve ser considerado um ajuste posológico.

#### *Compromisso hepático*

Doentes com níveis de ALT, AST, bilirrubina total (exceto devido a icterícia neonatal)  $>2 \times$  LSN ou serologia positiva para hepatite B ou hepatite C não foram estudados nos estudos clínicos com onasemnogene abeparvovec. A terapêutica com onasemnogene abeparvovec deve ser cuidadosamente considerada em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 4.8). Não deve ser considerado um ajuste posológico.

#### *Genótipo OSMN1/ISMN2*

Não deve ser considerado qualquer ajuste posológico em doentes com uma mutação bialélica no gene *SMN1* e apenas uma cópia do gene *SMN2* (ver secção 5.1).

### *Anticorpos anti-AAV9*

Não deve ser considerado qualquer ajuste posológico em doentes com títulos de anticorpos anti-AAV9 superiores a 1:50 no ponto basal (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de onasemnogene abeparvovec em neonatos prematuros antes de atingirem idade gestacional a termo completo não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. A administração de onasemnogene abeparvovec deve ser cuidadosamente considerada porque o tratamento concomitante com corticosteroides pode afetar adversamente o desenvolvimento neurológico.

A experiência em doentes com idade igual e superior a 2 anos ou com um peso corporal superior a 13,5 kg é limitada. A segurança e eficácia de onasemnogene abeparvovec nestes doentes não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1. Não deve ser considerado um ajuste posológico (ver Tabela 1).

### Modo de administração

Para via intravenosa.

Onasemnogene abeparvovec é administrado como uma perfusão intravenosa de dose única. Deve ser administrada com uma bomba de seringa como uma perfusão intravenosa única com uma perfusão lenta de aproximadamente 60 minutos. Não pode ser administrado como injeção IV rápida ou bólus intravenoso.

É recomendada a inserção de um cateter secundário (“suplente”), para o caso de ocorrer um bloqueio no cateter principal. Após a conclusão da perfusão, a via deve ser lavada com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

### *Precauções a tomar antes do manuseamento ou administração do medicamento*

Este medicamento contém um organismo geneticamente modificado. Os profissionais de saúde devem, assim, tomar as precauções apropriadas (uso de luvas, óculos de proteção, bata de laboratório e mangas) quando manuseiam ou administram o produto (ver secção 6.6).

Para instruções detalhadas sobre a preparação, manuseamento, exposição acidental e eliminação (incluindo o manuseamento apropriado de excrementos corporais) do onasemnogene abeparvovec, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Imunidade pré-existente contra AAV9

Pode ocorrer formação de anticorpos anti-AAV9 após exposição natural. Houve vários estudos sobre a prevalência de anticorpos AAV9 na população geral que demonstra baixos índices de exposição anterior a AAV9 na população pediátrica. Os doentes devem ser testados para detetar a presença de anticorpos AAV9 antes da perfusão com onasemnogene abeparvovec. Pode ser necessário repetir os testes se os títulos de anticorpos AAV9 forem notificados como sendo superiores a 1:50. Ainda não é conhecido se, ou em que condições, onasemnogene abeparvovec pode ser administrado de forma segura e eficaz na presença de anticorpos anti-AAV9 superiores a 1:50 (ver secções 4.2 e 5.1).

### AME avançada

Como a AME resulta em danos progressivos e irreversíveis nos neurónios motores, o benefício de onasemnogene abeparvovec em doentes sintomáticos depende do nível do peso da doença aquando do tratamento, sendo que um tratamento mais precoce resulta num potencial benefício mais elevado. Embora os doentes com AME sintomática avançada não atinjam o mesmo desenvolvimento motor em bruto que os pares saudáveis não afetados, podem beneficiar clinicamente da terapêutica de substituição genética, dependendo do avanço da doença no momento do tratamento (ver secção 5.1).

O médico responsável deve considerar que o benefício é seriamente reduzido em doentes com fraqueza muscular profunda e insuficiência respiratória, doentes sob ventilação permanente e doentes que não conseguem engolir.

O perfil de benefício/risco de onasemnogene abeparvovec em doentes com AME avançada e sem capacidade para se desenvolverem, mantidos vivos através de ventilação permanente, não foi estabelecido.

### Imunogenicidade

Ocorrerá uma resposta imunológica ao capsídeo do AAV9 após perfusão de onasemnogene abeparvovec, incluindo a formação de anticorpos contra o capsídeo de AAV9 e a resposta imunológica mediada por células T, apesar do regime imunomodulador recomendado na secção 4.2 (ver também a subsecção '*Resposta imune sistémica*' abaixo).

### Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade imunomediada é geralmente manifestada como níveis aumentados de ALT e/ou AST. Foram notificadas lesão hepática aguda grave e insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com o tratamento com onasemnogene abeparvovec, tipicamente dentro de 2 meses após a perfusão e apesar de receber corticosteroides antes e após a perfusão. Hepatotoxicidade imunomediada pode requerer um ajuste do regime imunomodulador, incluindo maior duração, aumento de dose ou prolongamento da redução gradual do corticosteroide (ver secção 4.8).

- Os riscos e benefícios da terapêutica com onasemnogene abeparvovec devem ser claramente considerados em doentes com compromisso hepático preexistente.
- Os doentes com compromisso hepático preexistente ou infeção viral hepática aguda podem ter um risco acrescido de lesão hepática aguda grave (ver secção 4.2).
- Os dados de um pequeno estudo em crianças com peso entre  $\geq 8,5$  kg a  $\leq 21$  kg (com aproximadamente 1,5 a 9 anos de idade), indicam uma maior frequência de aumento de AST ou ALT (em 23 dos 24 doentes) em comparação com a frequência de aumento de AST/ALT observada em outros estudos em doentes com peso  $< 8,5$  kg (em 31 dos 99 doentes) (ver secção 4.8).
- A administração do vetor AAV resulta frequentemente em aumentos das aminotransferases.
- Ocorreram lesões hepáticas agudas graves e insuficiência hepática aguda com onasemnogene abeparvovec. Foram notificados casos de insuficiência hepática aguda com resultado fatal (ver secção 4.8).
- Antes da perfusão, a função hepática de todos os doentes deve ser avaliada através de exame clínico e análises laboratoriais (ver secção 4.2).
- De modo a atenuar potenciais aumentos das aminotransferases, deve ser administrado um corticosteroide sistémico a todos os doentes antes e depois da perfusão com onasemnogene abeparvovec (ver secção 4.2).
- A função hepática deve ser monitorizada em intervalos regulares durante pelo menos 3 meses após a perfusão e em outros momentos conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).
- Os doentes com agravamento dos resultados dos testes da função hepática e/ou sinais ou sintomas de doença aguda devem ser clinicamente avaliados de imediato e monitorizados de perto.

- Em caso de suspeita de lesão hepática, é recomendada uma consulta imediata com um gastroenterologista ou hepatologista pediátricos, o ajuste do regime imunomodulador recomendado e análises adicionais (por exemplo, albumina, tempo de protrombina, TTPa e INR).

AST/ALT/bilirrubina total devem ser avaliadas semanalmente durante o primeiro mês após perfusão de onasemnogene abeparvovec e durante todo o período de redução gradual de corticosteroide. A redução gradual de prednisolona não deve ser considerada até os níveis de AST/ALT serem inferiores a  $2 \times$  LSN e outras avaliações (por exemplo, bilirrubina total) regressarem ao intervalo normal (ver secção 4.2). Se o doente está clinicamente estável com resultados normais no final do período de redução gradual de corticosteroide, a função hepática deve continuar a ser monitorizada a cada duas semanas durante outro mês.

#### Trombocitopenia

Foram observadas diminuições transitórias na contagem de plaquetas, sendo que algumas cumprem os critérios de trombocitopenia, nos estudos clínicos com onasemnogene abeparvovec. Na maioria dos casos, o valor mais baixo de plaquetas ocorreu na primeira semana após a perfusão de onasemnogene abeparvovec.

No período pós-comercialização foram notificados casos com contagem de plaquetas  $<25 \times 10^9/l$  que ocorreram nas três semanas após a administração.

A contagem de plaquetas deve ser obtida antes da perfusão com onasemnogene abeparvovec e deve ser cuidadosamente monitorizada nas primeiras três semanas após a perfusão e regularmente depois, pelo menos semanalmente no primeiro mês e a cada duas semanas no segundo e terceiro meses, até a contagem de plaquetas regressar ao valor no ponto basal.

Os dados de um pequeno estudo em crianças com peso entre  $\geq 8,5$  kg a  $\leq 21$  kg (com aproximadamente 1,5 a 9 anos de idade), indicam uma maior frequência de trombocitopenia (em 20 dos 24 doentes) em comparação com a frequência de trombocitopenia observada em outros estudos em doentes com peso  $<8,5$  kg (em 22 dos 99 doentes) (ver secção 4.8).

#### Microangiopatia trombótica

Foram notificados vários casos de microangiopatia trombótica (MAT) com onasemnogene abeparvovec (ver secção 4.8). Os casos ocorreram geralmente nas primeiras duas semanas após a perfusão de onasemnogene abeparvovec. A MAT é uma condição aguda e que põe em risco a vida, que é caracterizada por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. Foram notificados desfechos fatais. Foi também observada lesão renal aguda. Em alguns casos, foi reportada ativação concomitante do sistema imunitário (por exemplo, infeções, vacinação) (ver secções 4.2 e 4.5 para informação sobre administração de vacinas).

A trombocitopenia é uma característica chave de MAT, pelo que a contagem de plaquetas deve ser cuidadosamente monitorizada nas primeiras três semanas após a perfusão e regularmente depois (ver subsecção 'Trombocitopenia'). Em caso de trombocitopenia, deve ser efetuada imediatamente uma avaliação mais abrangente, incluindo testes de diagnóstico para anemia hemolítica e insuficiência renal. Se os doentes apresentarem sinais, sintomas ou dados laboratoriais sugestivos de MAT, deve ser consultado imediatamente um especialista para gerir a MAT, conforme clinicamente indicado. Os cuidadores devem ser informados sobre os sinais e sintomas de MAT e devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos urgentes, caso tais sintomas surjam.

### Troponina I elevada

Foram observados aumentos nos níveis de troponina I cardíaca, após perfusão com onasemnogene abeparvovec (ver secção 4.8). Os níveis elevados de troponina I detetados em alguns doentes podem indicar uma potencial lesão no tecido miocárdico. Com base nestes resultados e na toxicidade cardíaca observada nos murganhos, os níveis de troponina I devem ser obtidos antes da perfusão de onasemnogene abeparvovec e monitorizados durante pelo menos 3 meses, após a perfusão com onasemnogene abeparvovec, ou até os níveis voltarem a situar-se no intervalo de referência normal nos doentes com AME. Considere a consulta de um cardiologista, se for necessário.

### Resposta imune sistémica

Devido ao risco aumentado de resposta imune sistémica grave, é recomendado que os doentes estejam clinicamente estáveis no seu estado geral de saúde (por exemplo, estado de hidratação e nutricional, ausência de infeção) antes da perfusão de onasemnogene abeparvovec. O tratamento não deve ser iniciado concomitantemente com infeções ativas, quer agudas (tais como infeções respiratórias agudas ou hepatite aguda) quer crónicas não controladas (tais como hepatite B ativa crónica) até que a infeção esteja resolvida e o doente esteja clinicamente estável (ver secções 4.2 e 4.4).

O regime imunomodulador (ver secção 4.2) também pode ter impacto na resposta imunológica às infeções (por exemplo, respiratórias), resultando potencialmente em ciclos clínicos mais graves da infeção. Doentes com infeção foram excluídos de participar nos ensaios clínicos com onasemnogene abeparvovec. Antes e depois da perfusão de onasemnogene abeparvovec é recomendada vigilância acrescida na prevenção, monitorização e gestão de uma infeção. São recomendados tratamentos profiláticos sazonais, que previnam as infeções causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e que estejam atualizados. Quando possível, o plano de vacinação do doente deve ser ajustado para acomodar o tratamento concomitante com corticosteroides antes e após a perfusão com onasemnogene abeparvovec (ver secção 4.5).

Se a duração do tratamento com corticosteroides for prolongada ou se a dose for aumentada, o médico responsável pelo tratamento deve estar ciente da possibilidade de insuficiência suprarrenal.

### Risco de tumorigenicidade resultante da integração do DNA do vetor

Existe um risco teórico de tumorigenicidade devida à integração do DNA contido no vetor AAV no genoma.

Onasemnogene abeparvovec é composto por um vetor de AAV9 não-replicante cujo DNA entregue às células persiste na forma episomal. São possíveis ocorrências raras de integração aleatória do DNA recombinante do vetor no DNA humano. A relevância clínica dos eventos individuais de integração é desconhecida, mas é reconhecido que eventos individuais de integração possam potencialmente contribuir para um risco de tumorigenicidade.

Até ao momento, não foi notificado nenhum caso de neoplasia maligna associada ao tratamento com onasemnogene abeparvovec. No caso de um tumor, o titular da autorização de introdução no mercado deve ser contactado para orientação sobre a colheita de amostras do doente para testagem.

### Eliminação

Pode ocorrer uma eliminação temporária de onasemnogene abeparvovec, principalmente através de excrementos corporais. Os cuidadores e famílias do doente devem ser instruídos sobre as seguintes instruções para o manuseamento adequado das fezes do doente:

- é necessária uma correta higiene das mãos, quando estiver em contacto direto com os excrementos corporais do doente, durante um período mínimo de 1 mês após o tratamento com onasemnogene abeparvovec.
- As fraldas descartáveis podem ser seladas em dois sacos de plástico e eliminadas no lixo doméstico.

### Doação de sangue, órgãos, tecido e células

Os doentes tratados com Zolgensma não devem doar sangue, órgãos, tecidos ou células para transplantação.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém 4,6 mmol de sódio por ml, equivalente a 0,23% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Cada frasco para injetáveis de 5,5 ml contém 25,3 mg de sódio e cada frasco para injetáveis de 8,3 ml contém 38,2 mg de sódio.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

A experiência com a utilização de onasemnogene abeparvovec em doentes a receberem medicamentos hepatotóxicos ou usando substâncias hepatotóxicas é limitada. A segurança de onasemnogene abeparvovec nestes doentes não foi estabelecida.

A experiência com a utilização de agentes concomitantes destinados à AME 5q é limitada.

#### Vacinas

Quando possível, o plano de vacinação do doente deve ser ajustado para acomodar o tratamento concomitante com corticosteroides antes e após a perfusão de onasemnogene abeparvovec (ver secções 4.2 e 4.4). É recomendada uma profilaxia sazonal do VSR (ver secção 4.4). As vacinas vivas, como a VASPR e a da varicela, não devem ser administradas a doentes tratados com uma dose de esteroides imunossupressora (isto é,  $\geq 2$  semanas de receção diária de 20 mg ou de 2 mg/kg de peso corporal de prednisolona ou equivalente).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Não estão disponíveis dados humanos sobre a utilização durante a gravidez ou aleitamento e não foram realizados estudos sobre a fertilidade ou reprodução em animais.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de onasemnogene abeparvovec sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A segurança de onasemnogene abeparvovec foi avaliada em 99 doentes que receberam onasemnogene abeparvovec na dose recomendada ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg) em 5 estudos clínicos abertos. As reações adversas mais frequentemente notificadas após a administração foram enzimas hepáticas aumentadas (24,2%), hepatotoxicidade (9,1%), vômitos (8,1%) trombocitopenia (6,1%), troponina aumentada (5,1%) e pirexia (5,1%) (ver secção 4.4).

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas identificadas com onasemnogene abeparvovec, em todos os doentes tratados com perfusão intravenosa na dose recomendada, com uma associação causal ao tratamento, são apresentadas na Tabela 3. As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e convenção da MedDRA sobre a frequência. As categorias de frequência são calculadas de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 3 Lista tabelada de reações adversas ao onasemnogene abeparvec**

<b>Reações adversas, segundo SOC/PT do MedDRA e frequência</b>	
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Frequentes	Trombocitopenia <sup>1)</sup>
Pouco frequentes	Microangiopatia trombótica <sup>2)3)</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Vómitos
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Frequentes	Hepatotoxicidade <sup>4)</sup>
Pouco frequentes	Insuficiência hepática aguda <sup>2)3)</sup>
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Enzimas hepáticas aumentadas <sup>5)</sup>
Frequentes	Troponina aumentada <sup>6)</sup>
<sup>1)</sup> Trombocitopenia inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída <sup>2)</sup> Reações adversas relacionadas com o tratamento notificadas fora dos estudos clínicos pré-comercialização, incluindo no período pós-comercialização. <sup>3)</sup> Inclui casos fatais. <sup>4)</sup> Hepatotoxicidade inclui esteatose hepática e hipertransaminasemia. <sup>5)</sup> Enzimas hepáticas aumentadas inclui: alanina aminotransferase aumentada, amónia aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gama-glutamiltransferase aumentada, enzima hepática aumentada, testes de função hepática aumentados e transaminases aumentadas. <sup>6)</sup> Troponina aumentada inclui troponina aumentada, troponina-T aumentada, e troponina-I aumentada (notificada fora dos estudos clínicos, incluindo no período pós-comercialização).	

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Afeções hepatobiliares*

No programa de desenvolvimento clínico (ver secção 5.1), foram observados aumentos das transaminases  $> 2 \times \text{LSN}$  (e em alguns casos  $> 20 \times \text{LSN}$ ) em 31% dos doentes tratados com a dose recomendada. Estes doentes foram clinicamente assintomáticos e nenhum deles teve aumentos da bilirrubina clinicamente significativos. Os aumentos das transaminases séricas normalmente resolveram com tratamento com prednisolona e os doentes recuperaram sem sequelas clínicas (ver secções 4.2 e 4.4).

No período pós-comercialização, existiram notificações de crianças que desenvolveram sinais e sintomas de insuficiência hepática aguda (por exemplo, icterícia, coagulopatia, encefalopatia) tipicamente nos primeiros 2 meses de tratamento com onasemnogene abeparvec, apesar de terem recebido corticosteroides antes e após a perfusão. Foram notificados casos de insuficiência hepática aguda com desfecho fatal.

Num estudo (COAV101A12306) incluindo 24 crianças com peso entre  $\geq 8,5$  kg a  $\leq 21$  kg (com aproximadamente 1,5 a 9 anos de idade; 21 interromperam tratamento prévio para AME) foram observados aumentos das transaminases em 23 dos 24 doentes. Os doentes foram assintomáticos e não houve aumentos da bilirrubina. Os aumentos de AST e ALT foram geridos com o uso de corticosteroides, tipicamente com duração prolongada (à Semana 26, 17 doentes continuaram prednisolona, à Semana 52, 6 doentes ainda estavam a receber prednisolona) e/ou uma dose superior.

##### *Trombocitopenia transitória*

No programa de desenvolvimento clínico (ver secção 5.1), foi observada trombocitopenia transitória em múltiplos pontos no tempo pós-dose e resolvidas normalmente no espaço de duas semanas. As diminuições na contagem de plaquetas foram mais acentuadas durante a primeira semana de tratamento. No período pós-comercialização foram notificados casos com diminuição transitória na contagem de plaquetas para níveis  $< 25 \times 10^9/l$  nas três semanas após a administração (ver secção 4.4).

Num estudo (COAV101A12306) incluindo 24 doentes com peso entre  $\geq 8,5$  kg a  $\leq 21$  kg (com aproximadamente 1,5 a 9 anos de idade), foi observada trombocitopenia em 20 dos 24 doentes.

#### *Aumentos nos níveis de troponina-I*

Foram observados aumentos nos níveis de troponina I cardíaca até 0,2  $\mu\text{g/l}$  após perfusão com onasemnogene abeparvovec. No programa do estudo clínico, não foram observados quaisquer resultados cardíacos clinicamente aparentes após a administração de onasemnogene abeparvovec (ver secção 4.4).

#### *Imunogenicidade*

Os títulos de anticorpos anti-AAV9 pré- e pós-terapia genética foram medidos nos estudos clínicos (ver secção 4.4). Todos os doentes que receberam onasemnogene abeparvovec tinham títulos anti-AAV9 iguais ou inferiores a 1:50 antes do tratamento. Foram observados aumentos médios desde o ponto basal do título AAV9 em todos os doentes, em todos os pontos no tempo exceto 1 relativamente a níveis do título anticorpo ao peptídeo AAV9, refletindo uma resposta normal ao antigénio viral não próprio. Alguns doentes experienciaram títulos AAV9 excedendo o nível de quantificação, contudo, a maioria destes doentes não tiveram potenciais reações adversas clinicamente significativas. Por conseguinte, não foi estabelecida qualquer relação entre títulos de anticorpos anti-AAV9 elevados e o potencial de reações adversas ou parâmetros de eficácia.

No estudo clínico AVXS-101-CL-101, 16 doentes foram avaliados em termos de título de anticorpos anti-AAV9: 13 tinham títulos inferiores a 1:50 e foram inscritos no estudo; três doentes tinham títulos superiores a 1:50, sendo que dois deles voltaram a ser testados depois da cessação da amamentação e os títulos medidos foram inferiores a 1:50, pelo que ambos foram inscritos no estudo. Não existe informação se a amamentação deve ser restringida em mães que possam ser seropositivas a anticorpos anti-AAV9. Os doentes tinham todos um título de anticorpos AAV9 inferior ou igual a 1:50 antes do tratamento com onasemnogene abeparvovec e demonstraram subsequentemente um aumento nos títulos de anticorpos anti-AAV9 de pelo menos 1:102.400 e até superior a 1:819.200.

A deteção de formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) num ensaio pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo metodologia do ensaio, manuseamento das amostras, momento da recolha de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente.

Nenhum doente tratado com onasemnogene abeparvovec demonstrou uma resposta imunológica ao transgene.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos relativamente a sobredosagem de onasemnogene abeparvovec. É recomendado que se proceda ao ajuste da dose de prednisolona, à observação clínica e monitorização atentas dos parâmetros laboratoriais (incluindo química e hematologia) em relação a uma resposta imunológica sistémica (ver secção 4.4).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para distúrbios do sistema músculo-esquelético, código ATC: M09AX09

#### Mecanismo de ação

Onasemnogene abeparvovec é uma terapia genética concebida para introduzir uma cópia funcional do gene de sobrevivência do neurónio motor (*SMN1*) nas células transduzidas para abordar a causa monogénica da doença. Ao proporcionar uma fonte alternativa de expressão da proteína SMN em neurónios motores, é esperado que promova a sobrevivência e a função de neurónios motores transduzidos.

Onasemnogene abeparvovec é um vetor de AAV recombinante não-replicante que utiliza um capsídeo de AAV9 para fornecer um transgene da SMN humano estável totalmente funcional. Foi demonstrada a capacidade do capsídeo de AAV9 de atravessar a barreira hematoencefálica e transduzir neurónios motores. O gene *SMN1* presente em onasemnogene abeparvovec está concebido para residir como um episómo do DNA no núcleo das células transduzidas e é esperado que seja estavelmente expresso durante um longo período de tempo em células pós-mitóticas. O vírus AAV9 não é conhecido por causar doença nos seres humanos. O transgene é apresentado às células alvo como uma molécula de cadeia dupla autocomplementar. A expressão do transgene é ativada por um promotor constitutivo (híbrido de beta-actina de galinha potenciada por citomegalovírus), o que resulta numa expressão da proteína SMN contínua e sustentada. A prova do mecanismo de ação tem sido sustentada por estudos não clínicos e por dados de biodistribuição humana.

#### Eficácia e segurança clínicas

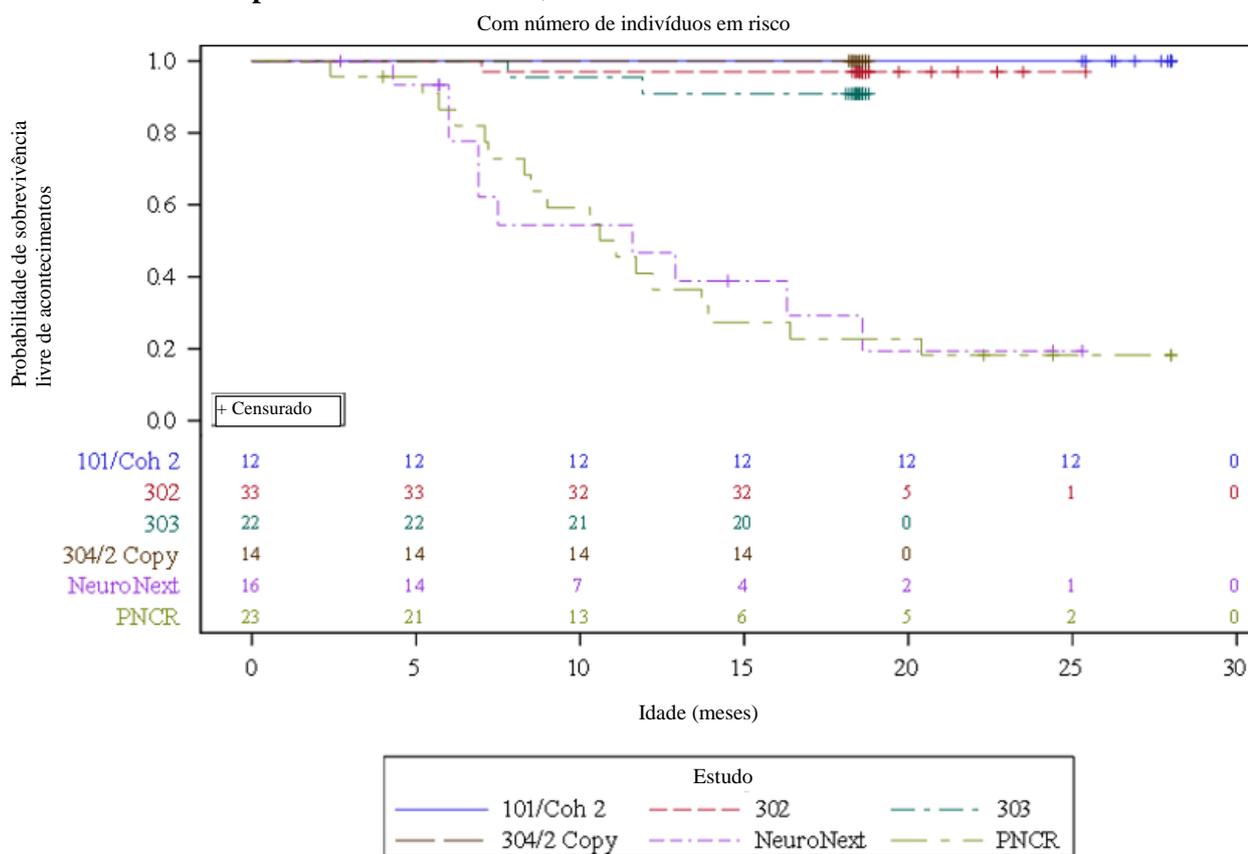
##### *Estudo de Fase 3 AVXS-101-CL-303 em doentes com AME de Tipo 1*

AVXS-101-CL-303 (Estudo CL-303) é um estudo de Fase 3 aberto, de braço único e de dose única sobre a administração de onasemnogene abeparvovec na dose terapêutica de  $(1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Foram inscritos 22 doentes com AME de Tipo 1 e 2 cópias de *SMN2*. Antes do tratamento com onasemnogene abeparvovec, nenhum dos 22 doentes necessitou de apoio de ventilador não invasivo (VNI) e todos os doentes conseguiam alimentar-se exclusivamente oralmente (i.e. não necessitaram de nutrição não oral). A pontuação média basal do Teste Pediátrico de Doenças Neuromusculares do Hospital Pediátrico de Filadélfia (CHOP-INTEND) foi 32,0 (intervalo, 18 a 52). A idade média dos 22 doentes na altura do tratamento foi 3,7 meses (0,5 a 5,9 meses).

Dos 22 doentes incluídos, 21 doentes sobreviveram sem ventilação permanente (i.e., sobrevivência livre de acontecimentos) até  $\geq 10,5$  meses de idade, 20 doentes sobreviveram até  $\geq 14$  meses de idade (objetivo coprimário de eficácia), e 20 doentes sobreviveram livres de acontecimentos até 18 meses de idade.

Três doentes não completaram o estudo, dos quais 2 doentes tiveram um acontecimento (morte ou ventilação permanente) levando a 90,9% (IC a 95%: 79,7%; 100,0%) de sobrevivência livre de acontecimentos (vivos sem ventilação permanente) aos 14 meses de idade; ver Figura 1.

**Figura 1 Tempo (meses) até à morte ou ventilação permanente agrupados de estudos com onasemnogene abeparvovec IV (Estudos CL-101, CL-302, CL-303 e coorte de 2 cópias do Estudo CL-304)**



PNCR = Coorte da história natural da Investigação Clínica Neuromuscular Pediátrica

NeuroNext = Rede para excelência na coorte da história natural dos ensaios clínicos de Neurociência

Em relação aos 14 doentes no Estudo CL-303 que atingiram o marco de se sentar sem apoio funcional durante pelo menos 30 segundos em qualquer visita durante o estudo, a idade mediana quando este marco foi atingido pela primeira vez foi de 12,6 meses (intervalo de 9,2 a 18,6 meses). Treze doentes (59,1%) confirmaram o marco de se sentar sem apoio funcional durante pelo menos 30 segundos na visita do estudo dos 18 meses de idade (objetivo coprimário,  $p < 0,0001$ ). Um doente atingiu o marco de se sentar sem apoio funcional durante pelo menos 30 segundos aos 16 meses de idade, mas este marco não foi confirmado na visita dos 18 meses. Os marcos de desenvolvimento confirmados por vídeo dos doentes no Estudo CL-303 estão resumidos na Tabela 4. Três doentes não atingiram quaisquer marcos motores (13,6%) e outros 3 doentes (13,6%) atingiram o controlo da cabeça como o marco motor máximo antes da última visita do estudo dos 18 meses.

**Tabela 4 Tempo mediano para a conquista documentada em vídeo dos marcos motores – Estudo CL-303**

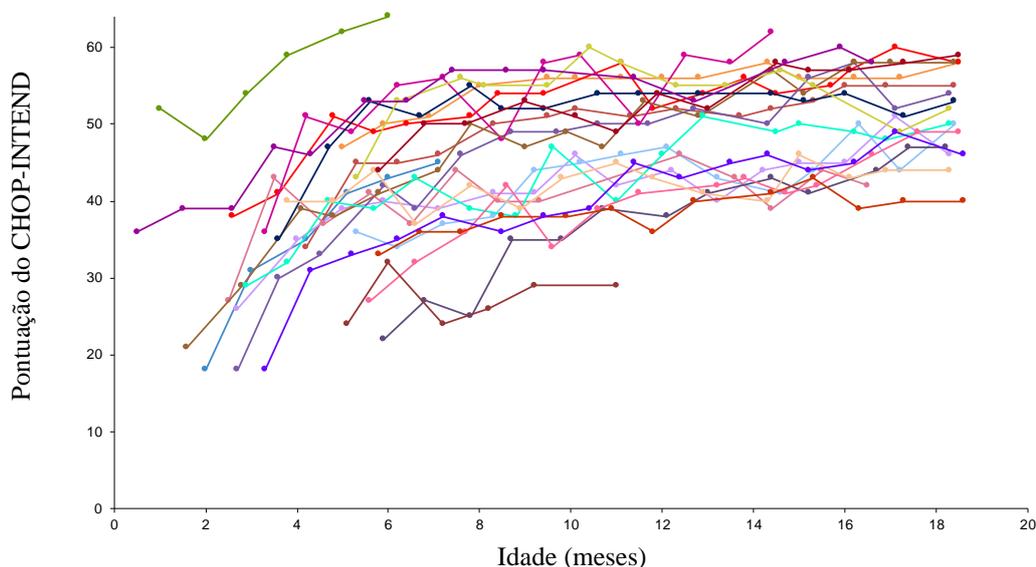
Marco documentado a em vídeo	Número de doentes que atingiram os marcos n/N (%)	Idade mediana até à aquisição do marco (meses)	Intervalo de confiança de 95%
Controlo da cabeça	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Rebolar de costas para os lados	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Sentar-se sem apoio funcional durante 30 segundos (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Sentar-se sem apoio funcional durante pelo menos 10 segundos (OMS)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

\* 2 doentes foram notificados como tendo controlo de cabeça na avaliação clínica no ponto basal.

Um doente (4,5%) também conseguia andar com ajuda aos 12,9 meses. Com base na história natural da doença, não era esperado que os doentes que cumpriam os critérios de admissão no estudo obtivessem a capacidade de se sentar sem apoio. Adicionalmente, 18 dos 22 doentes eram independentes de suporte de ventilador aos 18 meses de idade.

Também foram observadas melhorias da função motora, como medido pelo CHOP-INTEND, ver Figura 2. Vinte e um doentes (95,5%) atingiram uma pontuação  $\geq 40$  do CHOP-INTEND, 14 doentes (63,6%) tinham atingido uma pontuação  $\geq 50$  do CHOP-INTEND e 9 doentes (40,9%) tinham atingido uma pontuação  $\geq 58$  do CHOP-INTEND. Os doentes com AME de Tipo 1 não tratada quase nunca atingiram uma pontuação  $\geq 40$  do CHOP-INTEND. Foi observado a conquista de marcos motores em alguns doentes apesar da estabilização das pontuações do CHOP-INTEND. Não foi observada qualquer correlação clara entre as pontuações do CHOP-INTEND e a conquista de marcos motores.

**Figura 2 Pontuações da função motora do CHOP-INTEND - Estudo CL-303 (N=22)**



*Estudo de Fase 3 AVXS-101-CL-302 em doentes com AME de Tipo 1*

AVXS-101-CL-302 (Estudo CL-302) é um estudo de Fase 3, aberto, de braço único e de dose única de administração intravenosa de onasemnogene abeparvovec na dose terapêutica ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Foram incluídos trinta e três doentes com AME de Tipo 1 e 2 cópias de *SMN2*. Antes do tratamento com onasemnogene abeparvovec, 9 doentes (27,3%) reportaram apoio de ventilador e 9 doentes (27,3%) reportaram apoio na alimentação. A pontuação média do CHOP-INTEND dos 33 doentes na *baseline* foi 27,9 (intervalo; 14 a 55). A idade média dos 33 doentes na altura do tratamento foi 4,1 meses (intervalo de 1,8 a 6,0 meses).

Dos 33 doentes incluídos (população que completou a análise de eficácia), um doente (3%) foi tratado fora do intervalo de idades previsto no protocolo, pelo que não foi incluído na população que se pretende tratar (*intent-to-treat* - ITT). Dos 32 doentes na população ITT, um doente (3%) morreu durante o estudo, devido a progressão da doença.

Dos 32 doentes na população ITT, 14 doentes (43,8%) atingiram o marco de se sentar sem apoio durante pelo menos 10 segundos em qualquer visita até e incluindo a visita dos 18 meses (objetivo primário de eficácia). A idade mediana quando este marco foi atingido pela primeira vez foi de 15,9 meses (intervalo de 7,7 a 18,6 meses). Trinta e um doentes (96,9%) na população ITT sobreviveram sem ventilação permanente (i.e., sobrevivência livre de acontecimentos) até  $\geq 14$  meses de idade (objetivo secundário de eficácia).

Os marcos de desenvolvimento, adicionalmente confirmados por vídeo para os doentes da população que completou a análise de eficácia no Estudo CL-302 em qualquer visita até e incluindo a visita dos 18 meses estão resumidos na Tabela 5.

**Tabela 5 Tempo mediano para a aquisição documentada em vídeo dos marcos motores no Estudo CL-302 (população que completou a análise de eficácia)**

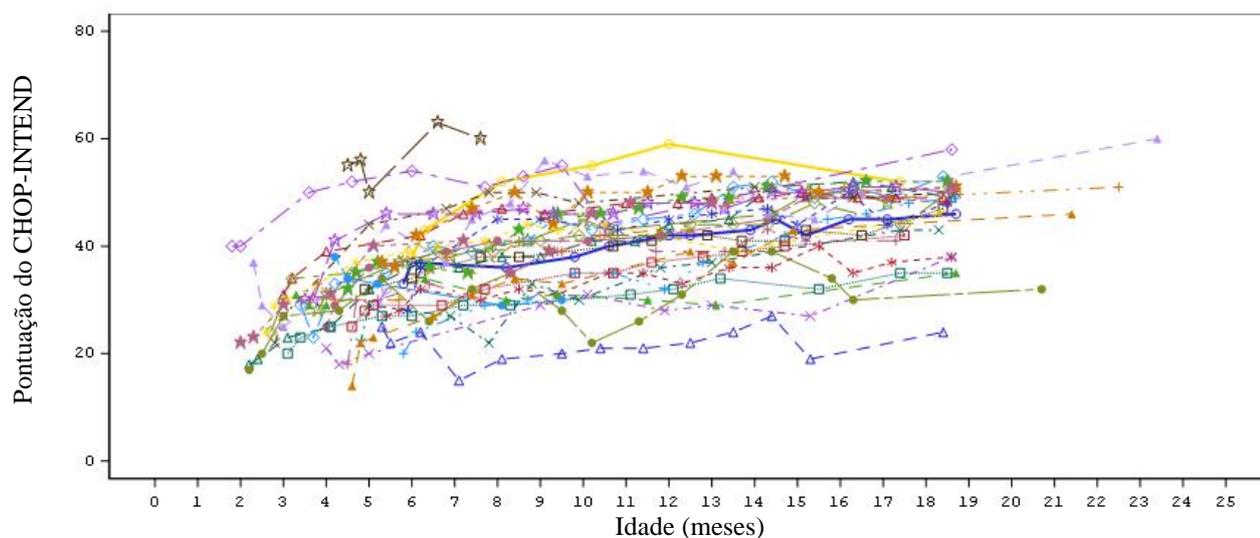
Marco documentado em vídeo	Número de doentes que atingiram o marco n/N (%)	Idade mediana até à aquisição do marco (meses)	Intervalo de confiança de 95%
Controlo da cabeça	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Rebolar de costas para os lados	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Sentar-se sem apoio durante pelo menos 30 segundos	16/33 (48,5)	14,3	(8,3; 18,3)

\* 3 doentes foram notificados como tendo controlo de cabeça na avaliação clínica no ponto basal.

Um doente (3%) atingiu os marcos motores de gatinhar, levantar-se com apoio, levantar-se sozinho, andar com assistência e andar sozinho aos 18 meses de idade.

Dos 33 doentes incluídos, 24 doentes (72,7%) atingiram uma pontuação  $\geq 40$  do CHOP-INTEND, 14 doentes (42,4%) atingiram uma pontuação  $\geq 50$  do CHOP-INTEND e 3 doentes (9,1%) atingiram uma pontuação  $\geq 58$  do CHOP-INTEND (ver Figura 3). Doentes com AME de Tipo 1 não tratada quase nunca atingem uma pontuação  $\geq 40$  do CHOP-INTEND.

**Figura 3 Pontuações da função motora do CHOP-INTEND no Estudo CL-302 (população que completou a análise de eficácia; N=33)\***



\*Nota: A pontuação total programaticamente calculada para um doente (---▲---) ao Mês 7 (pontuação total =3) é considerada inválida. Todos os itens não foram pontuados e a pontuação total deveria ter sido considerada “em falta” (i.e. não calculado).

#### *Estudo de Fase 1 AVXS-101-CL-101 em doentes com AME de Tipo 1*

Os resultados observados no Estudo CL-303 são sustentados pelo estudo AVXS-101-CL-101 (Estudo CL-101), um estudo de Fase 1 em doentes com AME Tipo 1, no qual onasemnogene abeparvovec foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa única em 12 doentes com um peso corporal situado entre 3,6 e 8,4 kg (0,9 a 7,9 meses de idade). Aos 14 meses de idade, todos os doentes tratados estavam livres de acontecimentos, isto é, sobreviveram sem ventilação permanente, comparativamente aos 25% na coorte da história natural. No final do estudo (24 meses pós-dose), todos os doentes tratados estavam livres de acontecimentos, comparativamente a menos de 8% na história natural; ver Figura 1.

Aos 24 meses de seguimento pós-dose, 10 dos 12 doentes conseguiam sentar-se sem apoio durante  $\geq 10$  segundos, 9 doentes conseguiam sentar-se sem apoio durante  $\geq 30$  segundos e 2 doentes conseguiam sentar-se sem apoio e levantar-se e andar sozinhos. Um dos 12 doentes não atingiu o controlo de cabeça como o marco motor máximo antes da idade dos 24 meses. Dez dos 12 doentes do Estudo CL-101 continuam a ser seguidos num estudo a longo prazo (até 6,6 anos após a administração) e todos os 10 doentes estavam vivos e livres de ventilação permanente à data de 23 de maio de 2021. Todos os doentes mantiveram os marcos atingidos anteriormente ou conquistaram novos marcos, como sentarem-se com apoio, levantarem-se com apoio e andarem sozinhos. Cinco dos 10 doentes receberam um tratamento concomitante com nusinersen ou risdiplam a certa altura durante o estudo a longo prazo. Por conseguinte, a manutenção da eficácia e da conquista de marcos não pode ser apenas atribuído a onasemnogene abeparvovec em todos os doentes. O marco de levantarem-se com ajuda foi recentemente adquirido por 2 doentes que não tinham recebido nusinersen ou risdiplam em qualquer altura antes do momento em que o marco foi atingido.

#### *Estudo de Fase 3 AVXS-101-CL-304 em doentes com AME pré-sintomática*

O Estudo CL-304 é um estudo de Fase 3 global, aberto, de braço único e dose única de administração intravenosa de onasemnogene abeparvovec realizado em doentes recém-nascidos pré-sintomáticos até 6 semanas de idade com 2 (coorte 1, n=14) ou 3 (coorte 2, n=15) cópias de *SMN2*.

### Coorte 1

Os 14 doentes com 2 cópias de *SMN2* tratados foram seguidos até aos 18 meses de idade. Todos os doentes sobreviveram livres de acontecimentos até  $\geq 14$  meses de idade sem ventilação permanente.

Todos os 14 doentes conseguiram sentar-se sozinhos durante pelo menos 30 segundos em qualquer visita até aos 18 meses de idade (objetivo primário de eficácia), em idades que variaram entre 5,7 e 11,8 meses, sendo que 11 desses 14 doentes conseguiram sentar-se sem apoio funcional aos ou antes dos 279 dias de idade, o 99º percentil para o desenvolvimento deste marco. Nove doentes conseguiram andar sozinhos (64,3%). Todos os 14 doentes atingiram uma pontuação  $\geq 58$  do CHOP-INTEND em qualquer visita até à visita dos 18 meses de idade. Nenhum doente necessitou de qualquer suporte ventilatório ou qualquer suporte alimentar durante o estudo.

### Coorte 2

Os 15 doentes com 3 cópias de *SMN2* tratados foram seguidos até aos 24 meses de idade. Todos os doentes sobreviveram livres de acontecimentos até aos 24 meses de idade sem ventilação permanente.

Todos os 15 doentes conseguiram levantar-se sozinhos sem apoio durante pelo menos 3 segundos (objetivo primário de eficácia), em idades que variaram entre 9,5 e 18,3 meses, sendo que 14 dos 15 doentes conseguiram levantar-se sozinhos aos ou antes dos 514 dias de idade, o 99º percentil para o desenvolvimento deste marco. Quatorze doentes (93,3%) eram capazes de dar pelo menos cinco passos sozinhos. Todos os 15 doentes atingiram uma pontuação  $\geq 4$  nos subtestes de motricidade geral e motricidade fina da escala Bayley-III dentro de dois desvios padrão da média para a idade em qualquer visita após o ponto inicial até aos 24 meses de idade. Nenhum doente necessitou de qualquer suporte ventilatório ou qualquer suporte alimentar durante o estudo.

Onasemnogene abeparvovec não foi estudado em doentes com mutação bialélica no gene *SMN1* e apenas uma cópia do *SMN2* em estudos clínicos.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com onasemnogene abeparvovec em um ou mais subgrupos da população pediátrica em atrofia muscular espinal, para a indicação concedida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foram realizados estudos de eliminação do vetor de onasemnogene abeparvovec que avaliam a quantidade de vetor excretada do corpo através da saliva, urina e fezes.

Onasemnogene abeparvovec foi detetável em amostras excretadas pós-perfusão. A depuração de onasemnogene abeparvovec foi principalmente através das fezes e a maioria foi eliminada em 30 dias depois da administração da dose.

A biodistribuição foi avaliada em 2 doentes que morreram 5,7 meses e 1,7 meses, respetivamente, após a perfusão de onasemnogene abeparvovec, com uma dose de  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg. Ambos os casos demonstraram que foram detetados os níveis mais elevados de DNA do vetor no fígado. Também foi detetado DNA do vetor no baço, coração, pâncreas, nódulo linfático inguinal, músculos esqueléticos, nervos periféricos, rim, pulmão, intestinos, gónadas, medula espinal, cérebro e timo. A imunocoloração para a proteína de SMN demonstrou uma expressão generalizada de SMN em neurónios motores espinais, células neuronais e gliais do cérebro, e no coração, fígado, músculos esqueléticos e noutros tecidos avaliados.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Após a administração intravenosa em murganhos neonatais, o vetor foi amplamente distribuído, com níveis mais elevados de DNA do vetor detetados geralmente no coração, fígado, pulmões e músculo esquelético. A expressão do transgene ARNm mostrou padrões similares. Após a administração intravenosa em primatas não humanos juvenis, o vetor foi amplamente distribuído com subsequente expressão do transgene ARNm, com concentrações mais elevadas de DNA do vetor e transgene ARNm a ocorrer tendencialmente no fígado, músculos e coração. Em ambas as espécies o DNA do vetor e o transgene ARNm foram detetados na medula espinal, cérebro e gónadas.

Em estudos principais de toxicologia realizados durante 3 meses em murganhos, os principais órgãos alvo da toxicidade identificados foram o coração e o fígado. Os resultados relacionados com onasemnogene abeparvovec, observados a nível dos ventrículos do coração, incluíram inflamação, edema e fibrose. Nas aurículas do coração, observou-se inflamação, trombose, degeneração/necrose do miocárdio e fibroplasia. Não foi identificado um Nível Sem Efeitos Adversos (NsEA) para onasemnogene abeparvovec em estudos com murganhos, uma vez que foram observados inflamação/edema/fibrose do miocárdio ventricular e inflamação atrial com a dose mais baixa testada ( $1,5 \times 10^{14}$  vg/kg). Esta dose é considerada como a dose máxima tolerada e representa aproximadamente 1,4 vezes a dose clínica recomendada. A mortalidade relacionada com onasemnogene abeparvovec esteve, na maioria dos murganhos, associada a trombose atrial e foi observada com  $2,4 \times 10^{14}$  vg/kg. A causa da mortalidade no resto dos animais foi indeterminada, apesar de ter sido detetada degeneração/regeneração microscópica nos corações destes animais.

Os resultados ao nível do fígado no murganho incluíram hipertrofia hepatocelular, ativação das células de Kupffer e necrose hepatocelular dispersa. Em estudos de toxicidade a longo prazo com administração intravenosa e intratecal (sem indicação para utilização) de onasemnogene abeparvovec em primatas não humanos juvenis, os resultados ao nível do fígado, incluindo necrose unicelular dos hepatócitos e hiperplasia de células ovais, demonstraram reversibilidade parcial (IV) ou completa (IT).

Num estudo toxicológico de 6 meses realizado em primatas não humanos juvenis, a administração de uma dose única de onasemnogene abeparvovec na dose intravenosa clinicamente recomendada, com ou sem tratamento com corticosteroides, resultou em inflamação aguda, mínima a ligeira de células mononucleares e degeneração neuronal nos gânglios das raízes dorsais (GRD) e gânglios trigeminais (GT), bem como degeneração axonal e/ou gliose na medula espinal. Aos 6 meses, estes resultados não progressivos resultaram em resolução completa nos GT, e resolução parcial (diminuição da incidência e/ou gravidade) nos GRD e medula espinal. Após administração intratecal de onasemnogene abeparvovec (sem indicação para utilização), estes resultados agudos, não progressivos, foram observados com gravidade mínima a moderada em primatas não humanos juvenis com resolução parcial a completa aos 12 meses. Estes resultados em primatas não humanos não tiveram quaisquer observações de correlação clínica, pelo que se desconhece a relevância clínica em seres humanos.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva com onasemnogene abeparvovec.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Trometamina  
Cloreto de magnésio  
Cloreto de sódio  
Poloxamer 188  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

## 6.3 Prazo de validade

2 anos

### *Após o descongelamento*

Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado e pode ser conservado no frigorífico a 2°C - 8°C na embalagem de origem durante 14 dias.

Assim que o volume da dose for retirado para a seringa, tem de ser perfundido em 8 horas. Elimine a seringa contendo o vetor, se não for perfundida no prazo de 8 horas.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar congelado ( $\leq -60^{\circ}\text{C}$ ).

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C) imediatamente após a receção.

Conservar na embalagem de origem.

Para condições de conservação após o descongelamento do medicamento, ver secção 6.3.

A data da receção deve ser registada na embalagem original antes de o medicamento ser conservado no frigorífico.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Onasemnogene abeparvovec é fornecido num frasco para injetáveis (polímero de cristal Zenith de 10 ml) com rolha (de borracha de clorobutilo de 20 mm) e selo (de alumínio, *flip-off*) com uma cápsula de fecho colorida (de plástico), em dois tamanhos diferentes de volume de enchimento: 5,5 ml ou 8,3 ml.

A dose de onasemnogene abeparvovec e o número exato de frascos para injetáveis necessários para cada doente são calculados de acordo com o peso do doente (ver secção 4.2 e Tabela 6 abaixo).

**Tabela 6** Configurações da embalagem/conjunto

Peso do doente (kg)	Frasco para injetáveis de 5,5 ml <sup>a</sup>	Frasco para injetáveis de 8,3 ml <sup>b</sup>	Total de frascos para injetáveis por embalagem
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

Peso do doente (kg)	Frasco para injetáveis de 5,5 ml <sup>a</sup>	Frasco para injetáveis de 8,3 ml <sup>b</sup>	Total de frascos para injetáveis por embalagem
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>a</sup> O frasco para injetáveis contém uma concentração nominal de  $2 \times 10^{13}$  vg/ml e um volume extraível não inferior a 5,5 ml.

<sup>b</sup> O frasco para injetáveis contém uma concentração nominal de  $2 \times 10^{13}$  vg/ml e contém um volume extraível não inferior a 8,3 ml.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Receber e descongelar os frascos para injetáveis

- Os frascos para injetáveis serão transportados congelados ( $\leq -60^{\circ}\text{C}$ ). Após receção, os frascos para injetáveis devem ser refrigerados imediatamente a  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$  e conservados na embalagem de origem. A terapêutica com onasemnogene abeparvovec deve ser iniciada em 14 dias após a receção dos frascos para injetáveis.
- Os frascos para injetáveis têm de ser descongelados antes de utilizar. Não utilize onasemnogene abeparvovec sem estar descongelado.
- Para apresentações contendo até 9 frascos para injetáveis, o medicamento será descongelado após aproximadamente 12 horas no frigorífico. Para apresentações contendo até 14 frascos para injetáveis, o medicamento será descongelado após aproximadamente 16 horas no frigorífico. Como alternativa, e para utilização imediata, o descongelamento deve ser feito a temperatura ambiente.

- Para apresentações contendo até 9 frascos para injetáveis, o descongelamento do medicamento, desde o seu estado congelado, ocorrerá após aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente (20°C - 25°C). Para apresentações contendo até 14 frascos para injetáveis, o descongelamento do medicamento, desde o seu estado congelado, ocorrerá após aproximadamente 6 horas a temperatura ambiente (20°C - 25°C).
- Antes de retirar o volume da dose para a seringa, envolva suavemente o medicamento descongelado. NÃO agite.
- Não utilize este medicamento se observar partículas ou descoloração, assim que o medicamento descongelar e antes da administração.
- Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado.
- Após o descongelamento, onasemnogene abeparvovec deve ser administrado o mais rápido possível. Assim que o volume da dose for retirado para a seringa, tem de ser perfundido em 8 horas. Elimine a seringa contendo o vetor, se não for perfundida no prazo de 8 horas.

#### Administração de onasemnogene abeparvovec ao doente

Para administrar onasemnogene abeparvovec, retire o volume total da dose para a seringa. Retire qualquer ar existente na seringa e prepare o saco de perfusão antes da perfusão intravenosa através de um cateter venoso.

#### Precauções a tomar para o manuseamento, eliminação e exposição acidental ao medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Devem ser seguidas as precauções adequadas para o manuseamento, eliminação ou exposição acidental de onasemnogene abeparvovec:

- A seringa de onasemnogene abeparvovec deve ser manuseada de forma asséptica em condições estéreis.
- Deve usar-se equipamento de proteção pessoal (que inclua luvas, óculos de proteção, bata de laboratório e mangas) durante o manuseamento ou administração de onasemnogene abeparvovec. O pessoal não deve trabalhar com onasemnogene abeparvovec, se tiver cortes ou arranhões na pele.
- Todos os derramamentos de onasemnogene abeparvovec têm de ser limpos com gaze absorvente e a área do derramamento tem de ser desinfetada com uma solução de lixívia seguida de toalhetes embebidos em álcool. Todos os materiais usados na limpeza têm de ser acondicionados em dois sacos e eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.
- Todos os materiais que possam ter estado em contacto com onasemnogene abeparvovec (por exemplo, frasco para injetáveis, todos os materiais usados para a injeção, incluindo campos estéreis e agulhas) têm de ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.
- A exposição acidental a onasemnogene abeparvovec tem de ser evitada. Em caso de contacto com a pele, a zona afetada tem de ser limpa minuciosamente com sabão e água durante, pelo menos, 15 minutos. Em caso de contacto com os olhos, a zona afetada tem de ser minuciosamente lavada com água durante, pelo menos, 15 minutos.

## Eliminação

Pode ocorrer uma eliminação temporária de onasemnogene abeparvovec, principalmente através de excrementos corporais. Os cuidadores e famílias do doente devem ser instruídos sobre as seguintes instruções para o manuseamento adequado das fezes e líquidos corporais do doente:

- É necessária uma correta higiene das mãos (com a utilização de luvas de proteção e a posterior lavagem cuidadosa das mãos com sabão e água tépida corrente, ou com um desinfetante para as mãos à base de álcool), quando estiver em contacto direto com fezes e líquidos corporais do doente, durante um período mínimo de 1 mês após o tratamento com onasemnogene abeparvovec.
- As fraldas descartáveis devem ser seladas em dois sacos de plástico e podem ser eliminadas no lixo doméstico.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

EU/1/20/1443/033  
EU/1/20/1443/034  
EU/1/20/1443/035  
EU/1/20/1443/036  
EU/1/20/1443/037

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 18 de maio de 2020

Data da última renovação: 17 de maio de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Novartis Gene Therapies, Inc.  
2512 S. TriCenter Blvd  
Durham  
NC 27713  
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Áustria

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberga  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes de utilizar Zolgensma em cada Estado-Membro o Titular de AIM (TAIM) tem de acordar com a Autoridade Nacional Competente (ANC) o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo vias de comunicação, modalidades de distribuição, e quaisquer outros aspetos do programa.

O TAIM deve assegurar que em cada Estado-Membro onde é comercializado Zolgensma, os profissionais de saúde (PS) que se espera virem a prescrever, dispensar ou administrar Zolgensma recebem o seguinte Conjunto de Informação para o Profissional de Saúde:

- RCM
- Guia para o profissional de saúde

O guia para o profissional de saúde deverá conter as seguintes mensagens chave:

- Antes do início do tratamento:
  - O profissional de saúde deve avaliar o calendário vacinal do doente;
  - Informar o(s) cuidador(es) acerca dos principais riscos com Zolgensma e os seus sinais e sintomas, incluindo MAT, insuficiência hepática e trombocitopenia; acerca da necessidade de colher sangue regularmente; a importância da medicação corticosteroide; conselhos práticos sobre a eliminação de resíduos corporais;
  - Informar o(s) cuidador(es) da necessidade de vigilância acrescida na prevenção, monitorização e gestão de uma infeção antes e após a perfusão de Zolgensma;
  - Os doentes devem ser testados para detetar a presença de anticorpos AAV9;
- No momento da perfusão:
  - Verificar se o estado geral de saúde do doente é adequado para a perfusão (por exemplo, resolução de infeções) ou se um adiamento é justificado;
  - Verificar que o tratamento com corticosteroide foi iniciado antes da perfusão de Zolgensma.
- Após a perfusão:
  - O tratamento com corticosteroide deve continuar durante pelo menos 2 meses; e não ser gradualmente reduzido até a ALT e a AST serem inferiores a 2 x LSN, e todas as outras análises, por exemplo bilirrubina total, regressarem ao intervalo normal;
  - Monitorização próxima e regular (clínica e laboratorial) da evolução individual do doente deve ser realizada durante pelo menos 3 meses;
  - Avaliação imediata de doentes com agravamento dos testes de função hepática e/ou sinais ou sintomas de doença aguda;
  - Se os doentes não respondem adequadamente aos corticosteroides, ou se há suspeita de lesão hepática, o profissional de saúde deve consultar um gastroenterologista ou hepatologista pediátricos;
  - Se há suspeita de MAT, deve ser consultado um especialista.

O TAIM deve assegurar que em cada Estado-Membro onde é comercializado Zolgensma, todos os cuidadores de doentes para quem esteja planeado tratamento com Zolgensma ou que tenham recebido Zolgensma recebem a seguinte Informação para o Doente:

- Folheto Informativo
- Guia para o cuidador

A informação para o doente irá conter as seguintes mensagens chave:

- O que é a AME.
- O que é Zolgensma e como funciona.
- Compreender os riscos de Zolgensma.
- Tratamento com Zolgensma: informação importante prévia, para o dia da perfusão e após o tratamento, incluindo quando procurar atenção médica.
- É recomendado que os doentes apresentem um estado geral de saúde adequado (por exemplo, estado de hidratação e nutricional, ausência de infeção) antes do tratamento com Zolgensma, caso contrário o tratamento poderá ter de ser adiado.
- Zolgensma pode aumentar o risco de coagulação sanguínea anormal nos pequenos vasos (microangiopatia trombótica). Os casos ocorreram geralmente dentro das primeiras duas semanas após a perfusão de onasemnogene abeparvovec. A microangiopatia trombótica é grave e pode levar à morte. Informe o seu médico imediatamente se notar sinais e sintomas tais como ocorrência de nódos negros, convulsões ou diminuição na quantidade de urina. A sua criança fará análises sanguíneas regulares para verificar qualquer diminuição de plaquetas, as células responsáveis pela coagulação, durante pelo menos 3 meses após tratamento. Dependendo dos valores e outros sinais e sintomas, poderão ser necessárias análises adicionais.
- Zolgensma pode diminuir a contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia). Os casos geralmente ocorreram durante as primeiras três semanas após a perfusão de onasemnogene abeparvovec. Após Zolgensma ser dado à sua criança deverá estar atento a possíveis sinais de uma baixa contagem de plaquetas no sangue, que incluem ocorrência de nódos negros ou sangramento anormais. Fale com o seu médico se vir sinais como ocorrência de nódos negros ou sangramento durante mais tempo do que é normal quando a sua criança se magoar.
- Zolgensma pode levar a um aumento nas enzimas (proteínas encontradas no corpo) produzidas pelo fígado. Em alguns casos, Zolgensma pode afetar a função do fígado e levar a lesão hepática. A lesão hepática pode levar a desfechos graves, incluindo insuficiência hepática ou morte. Após este medicamento ser dado à sua criança deverá estar atento a possíveis sinais incluindo vómitos, icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos) ou estado de alerta reduzido. Informe imediatamente o médico da sua criança se notar que a sua criança desenvolve qualquer sinal sugestivo de lesão hepática. Será feita uma análise sanguínea à sua criança para verificar o funcionamento do fígado antes do início do tratamento com Zolgensma. Também serão feitas análises sanguíneas regulares à sua criança durante pelo menos 3 meses após o tratamento para monitorizar aumentos nas enzimas hepáticas. Dependendo dos valores e outros sinais e sintomas, poderão ser necessárias análises adicionais.
- Antes do tratamento com Zolgensma e durante cerca de 2 meses ou mais após o tratamento, irá ser dado um medicamento corticosteroide à sua criança tal como prednisolona. O medicamento corticosteroide irá ajudar a gerir os efeitos de Zolgensma tais como o aumento das enzimas hepáticas que a sua criança poderá desenvolver após o tratamento com Zolgensma.
- Informe o seu médico no caso de ocorrência de vómitos antes e após o tratamento com Zolgensma, para ter a certeza que a sua criança não falha uma dose de corticosteroide.
- Antes e após o tratamento com Zolgensma é importante prevenir infeções ao evitar situações que possam aumentar o risco da criança contrair infeções. Os cuidadores e contactos próximos do doente deverão seguir práticas de prevenção de infeções (por exemplo, higiene das mãos, etiqueta de tosse/espírito, limitar potenciais contactos). Informe o médico imediatamente no caso de sinais e sintomas sugestivos de infeção, tais como infeção respiratória (tosse, pieira, espirros, nariz a pingar, dor de garganta ou febre) antes da perfusão pois a perfusão poderá ter de ser atrasada até a infeção estar resolvida, ou após o tratamento com Zolgensma pois pode levar a complicações médicas que podem necessitar de atenção médica urgente.
- Informação útil adicional (cuidados de suporte, associações locais)
- Contactos do médico/prescritor

- **Obrigaçãõ de concretizar as medidas de pós-autorizaçãõ**

O Titular da Autorizaçãõ de Introduçãõ no Mercado deverã completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descriçãõ</b>	<b>Data limite</b>
<b>Estudo de eficácia pós-autorizaçãõ (PAES):</b>	
De modo a caracterizar mais e a contextualizar os resultados finais de doentes com um diagnõstico de AME, incluindo a segurança e eficácia a longo prazo de Zolgensma, o Titular da AIM deve processar e submeter os resultados de um registo observacional prospetivo AVXS-101-RG001 de acordo com um protocolo acordado.	Relatõrio final do estudo: 2038

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### EMBALAGEM EXTERIOR – ROTULAGEM GENÉRICA

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> genomas do vetor/ml solução para perfusão  
onasemnogene abeparvovec

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém onasemnogene abeparvovec equivalente a 2 x 10<sup>13</sup> genomas do vetor/ml.

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém trometamina, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, poloxamer 188, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 2

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 1

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 2

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 3

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 2

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 3

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 4

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 3

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 4

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 5

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 4

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 5

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 6

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 5

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 6

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 7

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 6

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 7

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 8

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 7

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 8

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 9

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 8

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 9

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 10

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 9

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 10

Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 11

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 10

Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 11  
Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 12  
Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 11  
Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 12  
Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 13  
Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 12  
Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 13  
Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 14

## **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via intravenosa  
Apenas para uma única utilização

## **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

## **8. PRAZO DE VALIDADE**

**VAL:**

Tem de ser utilizado no período de 14 dias após a receção

## **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar e transportar congelados a  $\leq -60^{\circ}\text{C}$ .  
Conservar no frigorífico a  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$  imediatamente após a receção.  
Conservar na embalagem de origem.

## **10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.  
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos têm de ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – DADOS VARIÁVEIS (a serem impressos diretamente na embalagem exterior no momento do acondicionamento)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> genomas do vetor/ml solução para perfusão  
onasemnogene abeparvovec  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

EU/1/20/1443/001 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 2  
EU/1/20/1443/002 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 1  
EU/1/20/1443/003 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 2  
EU/1/20/1443/004 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 3  
EU/1/20/1443/005 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 2  
EU/1/20/1443/006 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 3  
EU/1/20/1443/007 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 4  
EU/1/20/1443/008 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 3  
EU/1/20/1443/009 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 4  
EU/1/20/1443/010 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 5  
EU/1/20/1443/011 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 4  
EU/1/20/1443/012 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 5  
EU/1/20/1443/013 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 6  
EU/1/20/1443/014 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 5  
EU/1/20/1443/015 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 6  
EU/1/20/1443/016 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 7  
EU/1/20/1443/017 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 6  
EU/1/20/1443/018 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 7  
EU/1/20/1443/019 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 8  
EU/1/20/1443/020 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 7  
EU/1/20/1443/021 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 8  
EU/1/20/1443/022 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 9  
EU/1/20/1443/023 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 8  
EU/1/20/1443/024 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 9  
EU/1/20/1443/025 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 10  
EU/1/20/1443/026 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 2, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 9  
EU/1/20/1443/027 – Frasco para injetáveis de 5,5 ml x 1, frasco para injetáveis de 8,3 ml x 10  
EU/1/20/1443/028 – Frasco para injetáveis de 8,3 ml x 11

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

## 6. OUTROS

Peso do doente

2,6 – 3,0 kg

3,1 – 3,5 kg

3,6 – 4,0 kg

4,1 – 4,5 kg

4,6 – 5,0 kg

5,1 – 5,5 kg

5,6 – 6,0 kg

6,1 – 6,5 kg

6,6 – 7,0 kg

7,1 – 7,5 kg

7,6 – 8,0 kg

8,1 – 8,5 kg

8,6 – 9,0 kg

9,1 – 9,5 kg

9,6 – 10,0 kg

10,1 – 10,5 kg

10,6 – 11,0 kg

11,1 – 11,5 kg

11,6 – 12,0 kg

12,1 – 12,5 kg

12,6 – 13,0 kg

13,1 – 13,5 kg

13,6 – 14,0 kg

14,1 – 14,5 kg

14,6 – 15,0 kg

15,1 – 15,5 kg

15,6 – 16,0 kg

16,1 – 16,5 kg

16,6 – 17,0 kg

17,1 – 17,5 kg

17,6 – 18,0 kg

18,1 – 18,5 kg

18,6 – 19,0 kg

19,1 – 19,5 kg

19,6 – 20,0 kg

20,1 – 20,5 kg

20,6 – 21,0 kg

Data da receção:

Código de barras 2D com identificador único incluído.

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> genomas do vetor/ml solução para perfusão  
onasemnogene abeparvovec  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5,5 ml  
8,3 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Zolgensma $2 \times 10^{13}$ genomas do vetor/ml solução para perfusão onasemnogene abeparvovec

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que a sua criança tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de este medicamento começar a ser administrado à sua criança pois contém informação importante.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico da sua criança ou enfermeiro.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico da sua criança ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Zolgensma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de ser administrado Zolgensma à sua criança
3. Como é administrado Zolgensma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zolgensma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Zolgensma e para que é utilizado**

##### **O que é Zolgensma**

Zolgensma é um tipo de medicamento chamado de “terapia genética”. Contém a substância ativa onasemnogene abeparvovec, que contém material genético humano.

##### **Para que é utilizado Zolgensma**

Zolgensma é utilizado para tratar a atrofia muscular espinal (AME), uma doença rara, grave e hereditária.

##### **Como funciona Zolgensma**

A AME ocorre quando o gene que é necessário para produzir uma proteína essencial chamada proteína de “sobrevivência do neurónio motor” (SMN) está em falta ou apresenta uma versão anormal. A falta da proteína SMN faz com que os nervos que controlam os músculos (neurónios motores) morram. Isto resulta em fraqueza muscular e definhamento com uma eventual perda de movimentos.

Este medicamento funciona ao fornecer uma cópia totalmente funcional do gene SMN que, então, ajuda o corpo a produzir proteína SMN suficiente. O gene é introduzido nas células onde é necessário, através de um vírus modificado que não causa doenças nos seres humanos.

#### **2. O que precisa de saber antes de ser administrado Zolgensma à sua criança**

##### **NÃO utilize Zolgensma**

- se a sua criança tiver alergia ao onasemnogene abeparvovec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

O médico da sua criança irá avaliar anticorpos antes do tratamento para ajudar a decidir se este medicamento é adequado para a sua criança.

### Problemas de fígado

Fale com o médico da sua criança ou enfermeiro antes de este medicamento ser administrado à sua criança, se esta tiver tido quaisquer problemas de fígado. Este medicamento pode levar a um aumento nas enzimas (proteínas que se encontram no organismo) produzidas pelo fígado ou lesão do fígado. A lesão do fígado pode levar a desfechos graves, incluindo insuficiência hepática e morte. Após este medicamento ser dado à sua criança deverá estar atento a possíveis sinais incluindo vômitos, icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos), ou estado de alerta reduzido (ver secção 4 para mais informação). Informe imediatamente o médico da sua criança se notar que a sua criança desenvolve qualquer sintoma sugestivo de lesão hepática.

A sua criança fará uma análise ao sangue para verificar o funcionamento do fígado antes de iniciar o tratamento com Zolgensma. A sua criança também fará análises ao sangue regulares durante pelo menos 3 meses depois do tratamento para vigiar eventuais aumentos nas enzimas hepáticas.

### Infeção

Uma infeção (por exemplo, constipação, gripe ou bronquiolite) antes ou depois do tratamento com Zolgensma pode levar a outras complicações mais graves. Os cuidadores e contactos próximos do doente deverão seguir práticas de prevenção de infeções (por exemplo, higiene das mãos, etiqueta de tosse/espirro, limitar potenciais contactos). Deverá estar atento a sinais de uma infeção, tais como tosse, pieira, espirros, nariz a pingar, dor de garganta ou febre. Informe imediatamente o médico da sua criança se notar que a sua criança desenvolve quaisquer sintomas sugestivos de infeção **antes** e **após** o tratamento com Zolgensma.

### Análises ao sangue regulares

Este medicamento pode reduzir a contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia). Deve estar atento para possíveis sinais de uma baixa contagem de plaquetas no sangue depois de ter sido administrado Zolgensma à sua criança, tais como ocorrência de nódos negros ou hemorragia (ver secção 4 para mais informação). A maioria dos casos notificados de baixas contagens de plaquetas ocorreram nas primeiras três semanas após a criança receber Zolgensma.

Zolgensma pode elevar os níveis de uma proteína específica do coração chamada troponina I que pode indicar danos no coração. Deverá estar atento a possíveis sinais de problemas cardíacos depois de este medicamento ter sido administrado à sua criança, tais como cor de pele acinzentada pálida ou azulada, dificuldade em respirar, inchaço dos braços e pernas ou do abdómen (ver secção 4 para mais informação).

Antes de iniciar o tratamento com Zolgensma, a sua criança fará uma análise ao sangue para verificar a quantidade de células sanguíneas (incluindo glóbulos vermelhos e plaquetas), bem como o nível de troponina-I no seu organismo. A criança fará também uma análise ao sangue para verificar os níveis de creatinina, que é um indicador da forma como os rins estão a funcionar. A sua criança também fará análises ao sangue regulares durante um período de tempo depois do tratamento para monitorizar eventuais alterações nos níveis de plaquetas e de troponina I.

### Coagulação do sangue anormal em pequenos vasos sanguíneos (microangiopatia trombótica)

Existiram relatos de doentes que desenvolveram microangiopatia trombótica geralmente durante as primeiras duas semanas após o tratamento com Zolgensma. A microangiopatia trombótica é acompanhada por uma diminuição dos glóbulos vermelhos e das células envolvidas na coagulação (plaquetas) e pode ser fatal. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os rins da sua criança. O médico da sua criança pode querer avaliar o sangue (contagem de plaquetas) e a tensão arterial da sua criança. Após Zolgensma ser dado à sua criança deverá estar atento a possíveis sinais incluindo ocorrência de nódos negros com facilidade, convulsões ou diminuição da quantidade de urina (ver secção 4 para mais informação). Procure cuidados médicos urgentes se a sua criança desenvolver estes sinais.

### Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Após a sua criança ter sido tratada com Zolgensma, não poderá doar sangue, órgãos, tecidos ou células. Isto é porque Zolgensma é um medicamento de terapia genética.

## **Outros medicamentos e Zolgensma**

Informe o médico da sua criança ou enfermeiro se a sua criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

### Prednisolona

Também será administrado um medicamento corticosteroide, como a prednisolona, à sua criança durante cerca de 2 meses ou um período mais prolongado (ver também secção 3) como parte do tratamento com Zolgensma. Este medicamento corticosteroide ajudará a tratar qualquer aumento nas enzimas hepáticas que a sua criança pode desenvolver depois de lhe ter sido administrado Zolgensma.

### Vacinas

Como os corticosteroides podem afetar o sistema imunitário (defesas) do corpo, **o médico pode decidir adiar a administração de algumas vacinas** enquanto a sua criança estiver a receber o tratamento com corticosteroide. Fale com o médico da sua criança ou enfermeiro, caso ainda tenha dúvidas.

### **Zolgensma contém sódio**

Este medicamento contém 4,6 mg de sódio por ml, equivalente a 0,23% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Cada frasco para injetáveis de 5,5 ml contém 25,3 mg de sódio e cada frasco para injetáveis de 8,3 ml contém 38,2 mg de sódio.

## **Informação adicional para pais/cuidador**

### AME avançada

Zolgensma pode salvar neurónios motores vivos, mas não salva neurónios motores mortos. As crianças com sintomas menos graves de AME (tais como reflexos ausentes ou tónus muscular reduzido) podem ter neurónios motores vivos suficientes para beneficiarem significativamente do tratamento com Zolgensma. Zolgensma pode não funcionar tão bem em crianças com fraqueza muscular grave ou paralisia, problemas respiratórios ou que não conseguem engolir, ou em crianças que têm malformações significativas (tais como defeitos cardíacos), incluindo doentes com AME de Tipo 0, uma vez que pode haver uma potencial melhoria limitada depois do tratamento com Zolgensma. O médico da sua criança decidirá se este medicamento deve ser administrado à sua criança.

### Risco de tumores associado com a potencial inserção no DNA

Existe a possibilidade de que terapias como Zolgensma consigam inserir material genético no DNA de células do corpo humano. Consequentemente, Zolgensma pode contribuir para um risco de tumores devido à natureza do medicamento. Deve discutir isto com o médico da sua criança. No evento de um tumor, o médico da sua criança poderá tirar amostras para avaliação adicional.

### Cuidados de higiene

A substância ativa de Zolgensma pode ser eliminada temporariamente através dos excrementos corporais da sua criança; a isto chama-se “derramamento”. Os pais e cuidadores devem assegurar uma boa higiene das mãos até 1 mês depois de ter sido administrado Zolgensma à criança. Use luvas de proteção quando estiver em contacto direto com os líquidos corporais ou fezes da criança e depois lave cuidadosamente as mãos com sabão e água tépida corrente, ou um desinfetante para as mãos à base de álcool. Devem ser utilizados dois sacos para proceder à eliminação de fraldas sujas e de outros resíduos. As fraldas descartáveis ainda poderão ser eliminadas no lixo doméstico.

Deve continuar a seguir estas instruções durante pelo menos 1 mês depois do tratamento da sua criança com Zolgensma. Fale com o médico ou enfermeiro da sua criança, caso ainda tenha dúvidas.

### 3. Como é administrado Zolgensma

Zolgensma será administrado por um médico ou enfermeiro com experiência no tratamento da doença da sua criança.

O médico irá calcular a quantidade de Zolgensma que a sua criança receberá de acordo com o peso da sua criança. Zolgensma é administrado por via intravenosa (numa veia) através de uma perfusão (gota-a-gota) única durante cerca de 1 hora.

#### **Zolgensma será administrado apenas UMA VEZ à sua criança.**

Também será administrado prednisolona (ou outro corticosteroide) por via oral (pela boca), que começará 24 horas antes de ser administrado Zolgensma à sua criança. A dose de corticosteroide também depende do peso da criança. O médico da sua criança calculará a dose total a administrar.

A sua criança receberá diariamente um tratamento com corticosteroide durante cerca de 2 meses depois da dose de Zolgensma, ou até as enzimas hepáticas da sua criança baixarem até um nível aceitável. O médico irá reduzir lentamente a dose de corticosteroide até o tratamento poder ser totalmente suspenso.

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico da sua criança ou enfermeiro.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode ter efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Procure cuidados médicos urgentes** se a sua criança desenvolver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

#### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- ocorrência de nódoas negras ou hemorragia durante mais tempo do que o habitual, se a sua criança se tiver magoado – podem ser sinais de uma baixa contagem de plaquetas no sangue;
- cor de pele acinzentada pálida ou azulada, dificuldade em respirar (por exemplo, respiração rápida, falta de ar), inchaço dos braços e pernas ou do abdómen – podem ser sinais de possíveis problemas de coração.

#### **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- vômitos, icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos) ou estado de alerta reduzido – estes podem ser sinais de lesão no fígado (incluindo insuficiência hepática).
- ocorrência de nódoas negras com facilidade, convulsões, diminuição da quantidade de urina – estes podem ser sinais de microangiopatia trombótica.

Fale com o médico da sua criança ou enfermeiro se a sua criança desenvolver quaisquer outros efeitos. Estes podem incluir:

#### **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- aumentos nas enzimas hepáticas observados nas análises ao sangue.

#### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- vômitos;
- febre.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico da sua criança ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Zolgensma**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde que irão preparar e administrar este medicamento.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os frascos para injetáveis serão transportados congelados (a uma temperatura de -60°C ou inferior).

Após receção, os frascos para injetáveis devem ser refrigerados imediatamente a 2°C – 8°C e conservados na embalagem de origem. A terapêutica com Zolgensma deve ser iniciada no período de 14 dias após a receção dos frascos para injetáveis.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos têm que ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos. Uma vez que este medicamento será administrado por um médico, o médico é responsável pela correta eliminação do produto. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Zolgensma**

- A substância ativa é onasemnogene abeparvovec. Cada frasco para injetáveis contém onasemnogene abeparvovec com uma concentração nominal de  $2 \times 10^{13}$  genomas do vetor/ml.
- Os outros componentes são trometamina, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, poloxamer 188, ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Zolgensma e conteúdo da embalagem**

Zolgensma é uma solução para perfusão transparente a ligeiramente opaca, incolor a esbranquiçada.

Zolgensma pode ser fornecido em frascos para injetáveis contendo um volume de enchimento nominal de 5,5 ml ou de 8,3 ml. Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Cada embalagem exterior conterá entre 2 a 14 frascos para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Áustria

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberga  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de utilizar.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. As orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos devem ser seguidas.

**Manuseamento**

- Zolgensma deve ser manuseado de forma assética em condições estéreis.
- Deve usar-se equipamento de proteção pessoal (que inclua luvas, óculos de proteção, bata de laboratório e mangas) durante o manuseamento ou administração de Zolgensma. O pessoal não deve trabalhar com Zolgensma, se tiver cortes ou arranhões na pele.
- Todos os derramamentos de Zolgensma têm de ser limpos com gaze absorvente e a área do derramamento tem de ser desinfetada com uma solução de lixívia seguida de toalhetes embebidos em álcool. Todos os materiais usados na limpeza têm de ser acondicionados em dois sacos e eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.

- Todos os materiais que possam ter estado em contacto com Zolgensma (por exemplo, frasco para injetáveis, todos os materiais usados para a injeção, incluindo campos estéreis e agulhas) têm de ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.

#### Exposição acidental

A exposição acidental a Zolgensma tem de ser evitada.

Em caso de contacto acidental com a pele, a zona afetada tem de ser limpa minuciosamente com sabão e água durante, pelo menos, 15 minutos. Em caso de contacto com os olhos, a zona afetada tem de ser minuciosamente lavada com água durante, pelo menos, 15 minutos.

#### Conservação

Os frascos para injetáveis serão transportados congelados (a uma temperatura de  $-60^{\circ}\text{C}$  ou inferior). Após receção, os frascos para injetáveis devem ser refrigerados imediatamente a  $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$  e conservados na embalagem de origem. A terapêutica com Zolgensma deve ser iniciada em 14 dias após a receção dos frascos para injetáveis. A data da receção deve ser registada na embalagem original antes de o medicamento ser conservado no frigorífico.

#### Preparação

Os frascos para injetáveis devem ser descongelados antes de utilizar:

- Para apresentações contendo até 9 frascos para injetáveis - descongelar aproximadamente durante 12 horas no frigorífico ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ) ou durante 4 horas a temperatura ambiente ( $20^{\circ}\text{C}$  -  $25^{\circ}\text{C}$ ).
- Para apresentações contendo até 14 frascos para injetáveis - descongelar aproximadamente durante 16 horas no frigorífico ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ) ou durante 6 horas a temperatura ambiente ( $20^{\circ}\text{C}$  -  $25^{\circ}\text{C}$ ).

Não utilize Zolgensma sem estar descongelado.

Uma vez descongelado, o medicamento não deve ser novamente congelado.

Após o descongelamento, envolva suavemente Zolgensma. NÃO agite.

Não utilize este medicamento se observar partículas ou descoloração, assim que o medicamento descongelar e antes da administração.

Após o descongelamento, Zolgensma deve ser administrado o mais rápido possível.

#### Administração

Zolgensma deve ser administrado apenas UMA VEZ aos doentes.

A dose de Zolgensma e o número exato de frascos para injetáveis necessários para cada doente são calculados de acordo com o peso do doente (ver secções 4.2 e 6.5 do RCM).

Para administrar Zolgensma, retire o volume total da dose para a seringa. Depois de o volume da dose ter sido recolhido para a seringa, o medicamento tem de ser administrado em 8 horas. Retire qualquer ar existente na seringa antes da administração ao doente através de perfusão intravenosa realizada com a inserção de um cateter venoso. É recomendada a inserção de um cateter secundário (“suplente”), para o caso de ocorrer um bloqueio no cateter principal.

Zolgensma deve ser administrado com a bomba de seringa, sob a forma de perfusão intravenosa única, com uma perfusão lenta durante aproximadamente 60 minutos. Deve ser administrado apenas como perfusão intravenosa. Não deve ser administrado como uma injeção intravenosa rápida ou um bólus. Após a conclusão da perfusão, a via deve ser lavada com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos biológicos.

Pode ocorrer uma eliminação temporária de Zolgensma, principalmente através de excrementos corporais. Os cuidadores e famílias do doente devem ser instruídos sobre as seguintes instruções para o manuseamento adequado dos líquidos corporais e fezes do doente:

- É necessária uma correta higiene das mãos (com a utilização de luvas de proteção e a posterior lavagem cuidadosa das mãos com sabão e água tépida corrente, ou com um desinfetante para as mãos à base de álcool), quando estiver em contacto direto com os líquidos corporais e fezes do doente, durante um período mínimo de 1 mês após o tratamento com Zolgensma.
- As fraldas descartáveis devem ser seladas em dois sacos de plástico e podem ser eliminadas no lixo doméstico.

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS  
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para onasemnogene abeparvovec, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

À luz dos dados disponíveis sobre hepatotoxicidade, MAT e trombocitopenia de estudos clínicos, da literatura, e de notificações espontâneas, o PRAC concluiu que a informação do medicamento de produtos que contêm onasemnogene abeparvovec deve ser alterada em concordância.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a onasemnogene abeparvovec, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) onasemnogene abeparvovec se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.