

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  genomi vettoriali/mL soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrizione generale

Onasemnogene abeparvovec è un medicinale per terapia genica che esprime la proteina umana di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN). È un vettore basato su un virus adeno-associato di sierotipo 9 (AAV9) ricombinante, incompetente per la replicazione, contenente il cDNA per il gene umano SMN posto sotto il controllo di un promotore ibrido tra l'enhancer del citomegalovirus e il promotore della  $\beta$ -actina di pollo.

Onasemnogene abeparvovec è prodotto in cellule di rene embrionale umano mediante tecnologia del DNA ricombinante.

### 2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni mL contiene onasemnogene abeparvovec con una concentrazione nominale di  $2 \times 10^{13}$  genomi vettoriali (vg). I flaconcini conterranno un volume estraibile non inferiore a 5,5 mL o 8,3 mL. Il numero totale di flaconcini e la combinazione di volumi di riempimento in ogni confezione finita saranno personalizzati in base alle necessità posologiche dei singoli pazienti in funzione del peso corporeo (vedere paragrafi 4.2 e 6.5).

#### Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,2 mmol di sodio per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Una soluzione da trasparente a leggermente opaca, da incolore a bianco pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zolgensma è indicato per il trattamento di:

- pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene *SMN1* e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure
- pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene *SMN1* e fino a 3 copie del gene *SMN2*.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e somministrato in centri clinici e supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti con SMA.

Prima di somministrare onasemnogene abeparvovec occorre effettuare esami di laboratorio al basale che comprendono, ma non si limitano a:

- test degli anticorpi AAV9 mediante un test appropriatamente validato,
- funzionalità epatica: alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), bilirubina totale, albumina, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale (PTT) e rapporto internazionale normalizzato (INR),
- creatinina,
- emocromo completo (inclusi emoglobina e conta piastrinica), e
- troponina I.

Nel definire la tempistica del trattamento con onasemnogene abeparvovec si devono valutare la necessità di un attento monitoraggio della funzionalità epatica, della conta piastrinica e della troponina I dopo la somministrazione e la necessità di un trattamento corticosteroide (vedere paragrafo 4.4).

A causa dell'aumentato rischio di grave risposta immunitaria sistemica, si raccomanda che i pazienti siano clinicamente stabili nel loro stato di salute generale (ad es. stato di idratazione e nutrizione, assenza di infezione) prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec. Nel caso di infezioni attive acute o croniche non controllate, il trattamento deve essere rinviato fino alla risoluzione dell'infezione e alla stabilizzazione clinica del paziente (vedere i sottoparagrafi 4.2 'Regime immunomodulante' e 4.4 'Risposta immunitaria sistemica').

### Posologia

Solo per infusione endovenosa di una singola dose.

I pazienti riceveranno una dose di  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg nominale di onasemnogene abeparvovec. Il volume totale è determinato in base al peso corporeo del paziente.

Nella tabella 1 è riportato il dosaggio raccomandato per pazienti con peso compreso tra 2,6 kg e 21,0 kg.

**Tabella 1 Dosaggio raccomandato in funzione del peso corporeo del paziente**

Intervallo di peso del paziente (kg)	Dose (vg)	Volume totale della 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
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: il numero di flaconcini per kit e il numero di kit necessario variano in funzione del peso. Il volume della dose è calcolato utilizzando il limite superiore dell'intervallo di peso del paziente.

#### Regime immunomodulante

Dopo la somministrazione di onasemnogene abeparvovec si verifica una risposta immunitaria al capsid AAV9 (vedere paragrafo 4.4). Ciò può portare ad aumenti delle aminotransferasi epatiche, aumenti della troponina I o riduzioni delle conte piastriniche (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per attenuare la risposta immunitaria, si raccomanda l'immunomodulazione con corticosteroidi. Laddove possibile, la schedula vaccinale del paziente deve essere aggiustata in funzione della somministrazione concomitante di corticosteroidi prima e dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafo 4.5).

Prima dell'inizio del regime immunomodulante e della somministrazione di onasemnogene abeparvovec, il paziente deve essere controllato per verificare la presenza di segni e sintomi di malattie infettive attive di qualunque natura.

Si raccomanda di iniziare un regime immunomodulante a partire da 24 ore prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec secondo quanto riportato nel programma sottostante (vedere Tabella 2). Se in qualsiasi momento i pazienti non rispondono adeguatamente all'equivalente di 1 mg/kg/die di prednisolone per via orale, in base al decorso clinico del paziente, si devono prendere in considerazione il consulto tempestivo con un gastroenterologo o un epatologo pediatrici e l'adeguamento del regime immunomodulatore raccomandato, compreso un aumento della dose, durata maggiore o il prolungamento della riduzione graduale dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Se la terapia con corticosteroidi per via orale non è tollerata, può essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi per via endovenosa come clinicamente indicato.

**Tabella 2 Regime immunomodulante pre- e post-infusione**

Pre-infusione	24 ore prima di onasemnogene abeparvovec	Prednisolone per via orale 1 mg/kg/die (o equivalente se viene utilizzato un altro corticosteroide)
Post-infusione	30 giorni (incluso il giorno di somministrazione di onasemnogene abeparvovec)	Prednisolone per via orale 1 mg/kg/die (o equivalente se viene utilizzato un altro corticosteroide)
	Seguito da 28 giorni:  <i>per pazienti con risultati nella norma (esame clinico e bilirubina totale nella norma e con valori di ALT e AST entrambi inferiori a 2 × il limite superiore della norma (ULN)) al termine del periodo di 30 giorni:</i>  <b>oppure</b>	I corticosteroidi per via sistemica devono essere ridotti gradualmente a scalare.  Riduzione a scalare fino all'interruzione di prednisolone (o equivalente se viene utilizzato un altro corticosteroide), ad esempio, 2 settimane a 0,5 mg/kg/giorno, quindi 2 settimane a 0,25 mg/kg/giorno di prednisolone orale
	<i>per pazienti con anomalie della funzionalità epatica al termine del periodo di 30 giorni: continuare fino a portare i valori di AST e ALT al di sotto di 2 × ULN e tutte le altre valutazioni (ad es. bilirubina totale) nel range della norma, con successiva riduzione a scalare fino all'interruzione nell'arco di 28 giorni o più se necessario.</i>	Corticosteroidi per via sistemica (equivalenti a 1 mg/kg/die di prednisolone orale)  I corticosteroidi per via sistemica devono essere ridotti gradualmente a scalare.

La funzionalità epatica (ALT, AST, bilirubina totale) deve essere monitorata a intervalli regolari per almeno 3 mesi dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (ogni settimana nel primo mese e durante l'intero periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi, seguito da intervalli pari ad ogni due settimane per un altro mese) e in altri momenti, come clinicamente indicato. I pazienti con peggioramento dei risultati dei test di funzionalità epatica e/o segni o sintomi di malattia acuta devono essere prontamente valutati clinicamente e monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.4).

Se il medico usa un corticosteroide diverso da prednisolone, vanno adottate considerazioni ed un approccio simili per ridurre correttamente la dose dopo 30 giorni.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

La sicurezza e l'efficacia di onasemnogene abeparvovec in pazienti con compromissione renale non sono state stabilite e la terapia con onasemnogene abeparvovec deve essere valutata attentamente. Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose.

#### *Compromissione epatica*

Pazienti con ALT, AST, livelli di bilirubina totale (tranne che a causa di ittero neonatale)  $>2 \times$  ULN o sierologia positiva per epatite B o epatite C non sono stati studiati negli studi clinici con onasemnogene abeparvovec. La terapia con onasemnogene abeparvovec deve essere valutata attentamente nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose.

#### *Genotipo 0SMN1/1SMN2*

Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose nei pazienti con mutazione biallelica del gene *SMN1* e una sola copia di *SMN2* (vedere paragrafo 5.1).

#### *Anticorpi anti-AAV9*

Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose nei pazienti con titoli anticorpali anti-AAV9 superiori a 1:50 al basale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di onasemnogene abeparvovec in neonati prematuri, prima del raggiungimento dell'età gestazionale a termine, non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. La somministrazione di onasemnogene abeparvovec deve essere valutata attentamente perché il trattamento concomitante con corticosteroidi può avere conseguenze avverse sullo sviluppo neurologico.

L'esperienza nei pazienti di età pari o superiore a 2 anni o con peso corporeo superiore a 13,5 kg è limitata. La sicurezza e l'efficacia di onasemnogene abeparvovec in questi pazienti non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati al paragrafo 5.1. Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose (vedere Tabella 1).

#### Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Onasemnogene abeparvovec è somministrato in un'unica dose mediante infusione endovenosa. Deve essere somministrato tramite una pompa a siringa in una singola infusione endovenosa lenta, nell'arco di circa 60 minuti. Non deve essere somministrato in infusione endovenosa rapida o bolo endovenoso.

Si raccomanda l'inserimento di un catetere secondario ("di riserva") nell'eventualità di un blocco del catetere primario. Una volta completata l'infusione, la linea deve essere lavata con una soluzione iniettabile a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

#### *Precauzioni da osservare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Questo medicinale contiene un organismo geneticamente modificato. Gli operatori sanitari devono quindi prendere opportune precauzioni (uso di guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio con maniche) durante la manipolazione o la somministrazione del prodotto (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, sulla manipolazione, sull'esposizione accidentale e sullo smaltimento (inclusa la corretta gestione dei rifiuti corporei) di onasemnogene abeparvovec, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Immunità pre-esistente a AAV9

La formazione di anticorpi anti-AAV9 può avvenire in seguito a esposizione naturale. Sono stati effettuati diversi studi sulla prevalenza degli anticorpi AAV9 nella popolazione generale che evidenziano bassi tassi di pregressa esposizione a AAV9 nella popolazione pediatrica. I pazienti devono essere sottoposti a test per stabilire la presenza di anticorpi AAV9 prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec. È possibile ripetere il test se i titoli degli anticorpi AAV9 risultano superiori a 1:50. Non è ancora noto se e in quali condizioni onasemnogene abeparvovec possa essere somministrato in maniera sicura ed efficace in presenza di anticorpi anti-AAV9 superiori a 1:50 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

##### SMA avanzata

Poiché la SMA determina un danno progressivo e non reversibile dei motoneuroni, il beneficio di onasemnogene abeparvovec in pazienti sintomatici dipende dal carico di malattia al momento del trattamento, associandosi ad un trattamento precoce un potenziale maggiore beneficio. Mentre i pazienti con SMA sintomatica avanzata non raggiungono lo stesso sviluppo grosso-motorio dei loro coetanei sani senza patologia, possono trarre un beneficio clinico dalla terapia di sostituzione genica in funzione dello stato di avanzamento della malattia al momento del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Il medico curante deve considerare che il beneficio è seriamente ridotto nei pazienti con profonda debolezza muscolare e insufficienza respiratoria, nei pazienti in ventilazione permanente e nei pazienti non in grado di deglutire.

Il profilo beneficio/rischio di onasemnogene abeparvovec in pazienti con SMA avanzata, mantenuti in vita mediante ventilazione permanente e senza possibilità di accrescimento, non è stato stabilito.

##### Immunogenicità

Dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec si verifica una risposta immunitaria al capsido AAV9, inclusa la formazione di anticorpi al capsido AAV9 e la risposta immunitaria mediata da linfociti T, nonostante il regime immunomodulante raccomandato al paragrafo 4.2 (vedere anche il sottoparagrafo "*Risposta immunitaria sistemica*" riportato di seguito).

### Epatotossicità

L'epatotossicità immuno-mediata si manifesta generalmente con livelli elevati di ALT e/o AST. Con l'uso di onasemnogene abeparvovec, generalmente entro 2 mesi dall'infusione e nonostante la somministrazione di corticosteroidi prima e dopo l'infusione, sono stati segnalati gravi danni epatici acuti e insufficienza epatica acuta, inclusi casi fatali. L'epatotossicità immuno-mediata può richiedere un aggiustamento del regime immunomodulatore, inclusa una durata più lunga, un aumento della dose o un prolungamento della riduzione graduale dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

- I rischi e i benefici della terapia con onasemnogene abeparvovec devono essere valutati attentamente nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente.
- I pazienti con compromissione epatica pre-esistente o infezione virale epatica acuta possono essere a maggior rischio di grave danno epatico acuto (vedere paragrafo 4.2).
- I dati provenienti da un piccolo studio in bambini con peso compreso tra  $\geq 8,5$  kg e  $\leq 21$  kg (di età compresa tra circa 1,5 e 9 anni), indicano una frequenza più elevata di innalzamento dei valori di AST o ALT (in 23 pazienti su 24) rispetto alla frequenza di innalzamento dei valori di AST/ALT osservata in altri studi in pazienti con peso  $< 8,5$  kg (in 31 pazienti su 99) (vedere paragrafo 4.8).
- La somministrazione del vettore AAV spesso determina aumenti delle aminotransferasi.
- Con onasemnogene abeparvovec si sono verificati grave danno epatico acuto e insufficienza epatica acuta. Sono stati segnalati casi di insufficienza epatica acuta con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).
- Prima dell'infusione, occorre valutare la funzionalità epatica di tutti i pazienti tramite un esame clinico e test di laboratorio (vedere paragrafo 4.2).
- Al fine di attenuare i potenziali aumenti delle aminotransferasi, occorre somministrare un corticosteroide sistemico a tutti i pazienti prima e dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafo 4.2).
- La funzionalità epatica deve essere monitorata ad intervalli regolari per almeno 3 mesi dopo l'infusione e in altri momenti come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).
- I pazienti con peggioramento dei risultati dei test di funzionalità epatica e/o segni o sintomi di malattia acuta devono essere prontamente valutati clinicamente e monitorati attentamente.
- Nel caso in cui si sospetti un danno epatico, si raccomanda un consulto tempestivo con un gastroenterologo o un epatologo pediatrici, l'aggiustamento del regime immunomodulatore raccomandato e ulteriori test (ad es. albumina, tempo di protrombina, PTT e INR).

I valori di AST/ALT/bilirubina totale devono essere valutati settimanalmente per il primo mese dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec e durante l'intero periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi. La riduzione graduale del prednisolone non deve essere presa in considerazione fino a quando i livelli di AST/ALT non sono inferiori a  $2 \times$  ULN e tutte le altre valutazioni (ad es. bilirubina totale) non tornano al range normale (vedere paragrafo 4.2). Se il paziente è clinicamente stabile con risultati irrilevanti alla fine del periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi, la funzionalità epatica deve continuare ad essere monitorata ogni due settimane per un altro mese.

### Trombocitopenia

Negli studi clinici su onasemnogene abeparvovec sono state osservate riduzioni transitorie della conta piastrinica, alcune delle quali hanno soddisfatto i criteri per trombocitopenia. Nella maggior parte dei casi, il valore piastrinico più basso è stato rilevato nella prima settimana dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec.

Sono stati segnalati casi post-marketing con conta piastrinica  $<25 \times 10^9/L$  entro tre settimane dalla somministrazione.

La conta piastrinica deve essere determinata prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec e deve essere attentamente monitorata entro le prime tre settimane successive all'infusione e a seguire su base regolare, almeno ogni settimana per il primo mese e a settimane alterne per il secondo e il terzo mese fino a quando rientrano nei valori basali.

I dati provenienti da un piccolo studio in bambini con peso compreso tra  $\geq 8,5$  kg e  $\leq 21$  kg (di età compresa tra circa 1,5 e 9 anni), indicano una frequenza più elevata di trombocitopenia (in 20 pazienti su 24) rispetto alla frequenza di trombocitopenia osservata in altri studi in pazienti con peso  $<8,5$  kg (in 22 pazienti su 99) (vedere paragrafo 4.8).

### Microangiopatia trombotica

Sono stati segnalati diversi casi di microangiopatia trombotica (TMA) con onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafo 4.8). I casi si sono generalmente verificati nelle prime due settimane dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec. La TMA è una condizione acuta e pericolosa per la vita, caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica. Sono stati riportati casi con esito fatale. È stata anche osservata una lesione renale acuta. In alcuni casi, è stata segnalata l'attivazione concomitante del sistema immunitario (es. infezioni, vaccinazioni) (vedere paragrafi 4.2 e 4.5 per informazioni sulla somministrazione di vaccini).

La trombocitopenia è una caratteristica chiave della TMA, pertanto la conta piastrinica deve essere monitorata attentamente entro le prime tre settimane successive all'infusione e a seguire regolarmente (vedere il sotto-paragrafo 'Trombocitopenia'). In caso di trombocitopenia, devono essere effettuate prontamente ulteriori valutazioni inclusi test diagnostici per l'anemia emolitica e la disfunzione renale. Se i pazienti mostrano segni, sintomi o risultati di laboratorio compatibili con la TMA, è necessario consultare immediatamente uno specialista per gestire la TMA secondo indicazione clinica. Gli assistenti devono essere informati sui segni e sintomi di TMA e devono essere istruiti a chiedere assistenza medica urgente se si verificano tali sintomi.

### Troponina I elevata

A seguito dell'infusione di onasemnogene abeparvovec sono stati osservati aumenti dei livelli di troponina I cardiaca (vedere paragrafo 4.8). I livelli elevati di troponina I riscontrati in alcuni pazienti possono indicare una potenziale lesione tissutale del miocardio. Sulla base di questi reperti e della tossicità cardiaca osservata nei topi, i livelli di troponina I devono essere determinati prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec e monitorati per almeno 3 mesi dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec o fino a quando rientrano nel normale range di riferimento per i pazienti con SMA. Prendere in considerazione un consulto con un cardiologo, se necessario.

### Risposta immunitaria sistemica

A causa dell'aumentato rischio di grave risposta immunitaria sistemica, si raccomanda che i pazienti siano clinicamente stabili nel loro stato di salute generale (ad es. idratazione e stato nutrizionale, assenza di infezione) prima dell'infusione di onasemnogene abeparvovec. Il trattamento non deve essere iniziato se sono presenti infezioni concomitanti attive, siano esse acute (come infezioni respiratorie acute o epatite acuta) o croniche non controllate (come l'epatite B attiva cronica), fino alla risoluzione dell'infezione e alla stabilizzazione clinica del paziente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Il regime immunomodulante (vedere paragrafo 4.2) potrebbe inoltre avere un impatto sulla risposta immunitaria a infezioni (per es. respiratorie), che potrebbero potenzialmente portare a decorsi clinici più gravi dell'infezione. I pazienti con infezione sono stati esclusi dalla partecipazione agli studi clinici con onasemnogene abeparvovec. Si raccomanda di aumentare la vigilanza nella prevenzione, nel monitoraggio e nella gestione dell'infezione prima e dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec. I trattamenti profilattici stagionali che prevengono le infezioni respiratorie da virus sinciziale (RSV) sono raccomandati e devono essere mantenuti aggiornati. Laddove possibile, la scheda vaccinale del paziente deve essere aggiustata in funzione della somministrazione concomitante di corticosteroidi prima e dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafo 4.5).

Se la durata del trattamento con corticosteroidi viene prolungata o se la dose viene aumentata, il medico curante deve essere consapevole della possibilità di insufficienza surrenalica.

### Rischio di tumorigenicità a seguito dell'integrazione del vettore

Esiste un rischio teorico di tumorigenicità dovuto all'integrazione del DNA del vettore AAV nel genoma.

Onasemnogene abeparvovec è composto da un vettore AAV9 non replicante il cui DNA persiste in gran parte in forma episomiale. Rari casi di integrazione casuale di vettori nel DNA umano sono possibili con AAV ricombinante. La rilevanza clinica dei singoli eventi di integrazione non è nota, ma è riconosciuto che i singoli eventi di integrazione potrebbero potenzialmente contribuire a un rischio di tumorigenicità.

Ad oggi non sono stati segnalati casi di tumori maligni associati al trattamento con onasemnogene abeparvovec. In caso di tumore, si deve contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ricevere indicazioni sulla raccolta dei campioni del paziente per i test.

### Disseminazione

Si verifica disseminazione temporanea di onasemnogene abeparvovec, principalmente mediante rifiuti corporei. Occorre informare l'assistente e i familiari dei pazienti in merito alle seguenti istruzioni per la corretta gestione delle feci dei pazienti:

- è necessaria una buona igiene delle mani quando si entra a contatto diretto con i rifiuti corporei dei pazienti per almeno 1 mese dopo il trattamento con onasemnogene abeparvovec;
- i pannolini usa-e-getta possono essere sigillati in doppie buste di plastica e smaltiti nei rifiuti domestici.

### Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Zolgensma non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto.

### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 14,6 mg di sodio per mL, equivalente allo 0,23% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ogni flaconcino da 5,5 mL contiene 25,3 mg di sodio e ogni flaconcino da 8,3 mL contiene 38,2 mg di sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'esperienza con l'uso di onasemnogene abeparvovec in pazienti che ricevono medicinali epatotossici o che usano sostanze epatotossiche è limitata. La sicurezza di onasemnogene abeparvovec in questi pazienti non è stata stabilita.

L'esperienza con l'uso di agenti diretti contro SMA 5q somministrati in concomitanza è limitata.

##### Vaccinazioni

Laddove possibile, la schedula vaccinale del paziente deve essere aggiustata in funzione della concomitante somministrazione di corticosteroidi prima e dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Si raccomanda la profilassi stagionale per il RSV (vedere paragrafo 4.4). I vaccini vivi, come il vaccino MMR e il vaccino della varicella, non devono essere somministrati a pazienti in terapia con steroidi a dosi immunosoppressive (ovvero 20 mg o 2 mg/kg di peso corporeo di prednisolone o equivalente su base giornaliera per  $\geq 2$  settimane).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono disponibili dati relativi all'uomo sull'uso durante la gravidanza o l'allattamento e non sono stati effettuati studi sulla fertilità o sulla riproduzione negli animali.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Onasemnogene abeparvovec non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di onasemnogene abeparvovec è stata valutata in 99 pazienti che hanno ricevuto onasemnogene abeparvovec alla dose raccomandata ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg) in 5 studi clinici in aperto. Le reazioni avverse più frequentemente osservate dopo la somministrazione sono state un aumento degli enzimi epatici (24,2%), epatotossicità (9,1%), vomito (8,1%), trombocitopenia (6,1%), troponina aumentata (5,1%) e piressia (5,1%) (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse individuate con onasemnogene abeparvovec in tutti i pazienti trattati con infusione endovenosa alla dose raccomandata, che presentano un'associazione causale con il trattamento, sono presentate nella Tabella 3. Le reazioni avverse sono state raggruppate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza si basano sulle seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3 Tabella delle reazioni avverse a onasemnogene abeparvovec**

<b>Reazioni avverse per SOC/PT MedDRA e frequenza</b>	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune	Trombocitopenia <sup>1)</sup>
Non comune	Microangiopatia trombotica <sup>2)3)</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Vomito
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Epatotossicità <sup>4)</sup>
Non comune	Insufficienza epatica acuta <sup>2)3)</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Piressia
<b>Esami diagnostici</b>	
Molto comune	Enzimi epatici aumentati <sup>5)</sup>
Comune	Troponina aumentata <sup>6)</sup>
<sup>1)</sup> Trombocitopenia include trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita. <sup>2)</sup> Reazioni avverse correlate al trattamento segnalate al di fuori degli studi clinici pre-commercializzazione, anche nella fase post-commercializzazione. <sup>3)</sup> Include i casi con esito fatale. <sup>4)</sup> Epatotossicità include steatosi epatica e ipertransaminasemia. <sup>5)</sup> Enzimi epatici aumentati include: alanina aminotransferasi aumentata, ammoniaca aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzima epatico aumentato, test della funzionalità epatica aumentato e transaminasi aumentate. <sup>6)</sup> Troponina aumentata include troponina aumentata, troponina T aumentata e troponina I aumentata (segnalate al di fuori degli studi clinici, anche nella fase post-commercializzazione).	

Descrizione di reazioni avverse selezionate*Patologie epatobiliari*

Nell'ambito del programma di sviluppo clinico (vedere paragrafo 5.1), sono stati osservati aumenti delle transaminasi  $> 2 \times$  l'ULN (e in alcuni casi  $> 20 \times$  l'ULN) nel 31% di pazienti trattati alla dose raccomandata. Questi pazienti erano clinicamente asintomatici e nessuno di loro ha avuto aumenti clinicamente significativi della bilirubina. Gli aumenti delle transaminasi sieriche si sono generalmente risolti mediante trattamento con prednisolone e i pazienti sono guariti senza sequele cliniche (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nella fase post-commercializzazione, sono stati segnalati casi di bambini che hanno sviluppato segni e sintomi di insufficienza epatica acuta (ad es. ittero, coagulopatia, encefalopatia) tipicamente entro 2 mesi dal trattamento con onasemnogene abeparvovec, nonostante avessero ricevuto corticosteroidi prima e dopo l'infusione. Sono stati riportati casi di insufficienza epatica acuta con esito fatale.

In uno studio (COAV101A12306) che ha incluso 24 bambini con peso compreso tra  $\geq 8,5$  kg e  $\leq 21$  kg (di età compresa tra circa 1,5 e 9 anni; 21 hanno interrotto il precedente trattamento della SMA) è stato osservato un aumento delle transaminasi in 23 pazienti su 24. I pazienti erano asintomatici e non vi era alcun aumento della bilirubina. Gli innalzamenti dei valori di AST e ALT sono stati gestiti con l'uso di corticosteroidi, tipicamente con una durata prolungata (alla settimana 26, 17 pazienti continuavano il trattamento con prednisolone, alla settimana 52, 6 pazienti ricevevano ancora prednisolone) e/o una dose maggiore.

### *Trombocitopenia transitoria*

Nel programma di sviluppo clinico (vedere paragrafo 5.1), in molteplici rilevazioni post-dose è stata osservata una trombocitopenia transitoria che normalmente si è risolta entro due settimane. Le riduzioni delle conte piastriniche sono risultate più pronunciate durante la prima settimana di trattamento. Sono stati segnalati casi post-marketing con diminuzione transitoria della conta piastrinica a livelli  $<25 \times 10^9/L$  entro tre settimane dalla somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio (COAV101A12306) che ha incluso 24 bambini con peso compreso tra  $\geq 8,5$  kg e  $\leq 21$  kg (di età compresa tra circa 1,5 e 9 anni), è stata osservata trombocitopenia in 20 pazienti su 24.

### *Aumenti nei livelli di troponina I*

Dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec sono stati osservati aumenti dei livelli di troponina I cardiaca fino a 0,2 mcg/L. Nel programma di studi clinici, dopo somministrazione di onasemnogene abeparvovec non sono stati osservati reperti cardiaci clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.4).

### *Immunogenicità*

Nell'ambito degli studi clinici sono stati misurati titoli degli anticorpi anti-AAV9 sia pre- sia post-terapia genica (vedere paragrafo 4.4).

Tutti i pazienti trattati con onasemnogene abeparvovec presentavano titoli anti-AAV9 pari o superiori a 1:50 pre-trattamento. Aumenti medi dei titoli AAV9 rispetto al basale sono stati osservati in tutti i pazienti a tutte le rilevazioni per i livelli dei titoli anticorpali al peptide AAV9 tranne una, il che riflette una normale risposta ad un antigene virale non-self. Alcuni pazienti hanno manifestato titoli AAV9 superiori al livello di quantificazione, tuttavia la maggioranza non ha avuto reazioni avverse potenzialmente significative dal punto di vista clinico. Pertanto, non sono state stabilite relazioni tra titoli elevati degli anticorpi anti-AAV9 e il potenziale di reazioni avverse o i parametri di efficacia.

Nello studio clinico AVXS-101-CL-101, 16 pazienti sono stati sottoposti a screening per il titolo degli anticorpi anti-AAV9: 13 pazienti presentavano titoli inferiori a 1:50 e sono stati arruolati nello studio; 3 pazienti avevano titoli superiori a 1:50, due di loro sono stati nuovamente sottoposti al test una volta interrotto l'allattamento al seno e, presentando titoli inferiori a 1:50, sono stati arruolati entrambi nello studio. Non vi sono informazioni circa un'eventuale limitazione dell'allattamento alle madri che potrebbero mostrare sieropositività per gli anticorpi anti-AAV9. Prima del trattamento con onasemnogene abeparvovec, tutti i pazienti presentavano titoli anticorpali anti-AAV9 pari o inferiori a 1:50, successivamente hanno evidenziato un aumento dei titoli ad un livello minimo di 1:102.400 e fino ad un livello massimo  $>1:819.200$ .

La rilevazione della formazione di anticorpi è altamente dipendente dalla sensibilità e dalla specificità del test. Inoltre, l'incidenza osservata di positività per gli anticorpi (inclusi anticorpi neutralizzanti) in un test può essere influenzata da diversi fattori quali la metodologia impiegata, la manipolazione del campione, il momento temporale di raccolta del campione, i medicinali concomitanti e la malattia sottostante.

Nessun paziente trattato con onasemnogene abeparvovec ha manifestato una risposta immunitaria al transgene.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati di studi clinici sul sovradosaggio di onasemnogene abeparvovec. Si consigliano l'aggiustamento della dose di prednisolone, un'attenta osservazione clinica e uno stretto monitoraggio dei parametri di laboratorio (compresi i parametri ematochimici ed ematologici) per la risposta immunitaria sistemica (vedere paragrafo 4.4).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per patologie del sistema muscoloscheletrico, codice ATC: M09AX09

#### Meccanismo d'azione

Onasemnogene abeparvovec è una terapia genica progettata per introdurre una copia funzionale del gene di sopravvivenza dei motoneuroni (*SMN1*) nelle cellule trasdotte al fine di intervenire sulla causa monogenica all'origine della malattia. Fornendo una fonte alternativa di espressione della proteina SMN nei motoneuroni, si prevede che promuova la sopravvivenza e la funzionalità dei motoneuroni trasdotti.

Onasemnogene abeparvovec è un vettore AAV ricombinante, non-replicante che usa un capsido AAV9 per veicolare un transgene *SMN* umano stabile, pienamente funzionante. Il capsido di AAV9 ha dimostrato la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e di trasdurre i motoneuroni. Il gene *SMN1* presente in onasemnogene abeparvovec è progettato per risiedere, sotto forma di DNA episomiale, nel nucleo delle cellule trasdotte e si prevede una sua espressione stabile per un periodo di tempo esteso nelle cellule post-mitotiche. Il virus AAV9 non è noto per causare malattie nell'uomo. Il transgene viene introdotto nelle cellule bersaglio come molecola a doppio filamento, autocomplementare. L'espressione del transgene è indotta da un promotore costitutivo (ibrido  $\beta$ -actina di pollo potenziata da citomegalovirus), che determina l'espressione continua e sostenuta delle proteine SMN. Il meccanismo d'azione è stato dimostrato in studi non clinici e dati sulla biodistribuzione nell'uomo.

#### Efficacia e sicurezza clinica

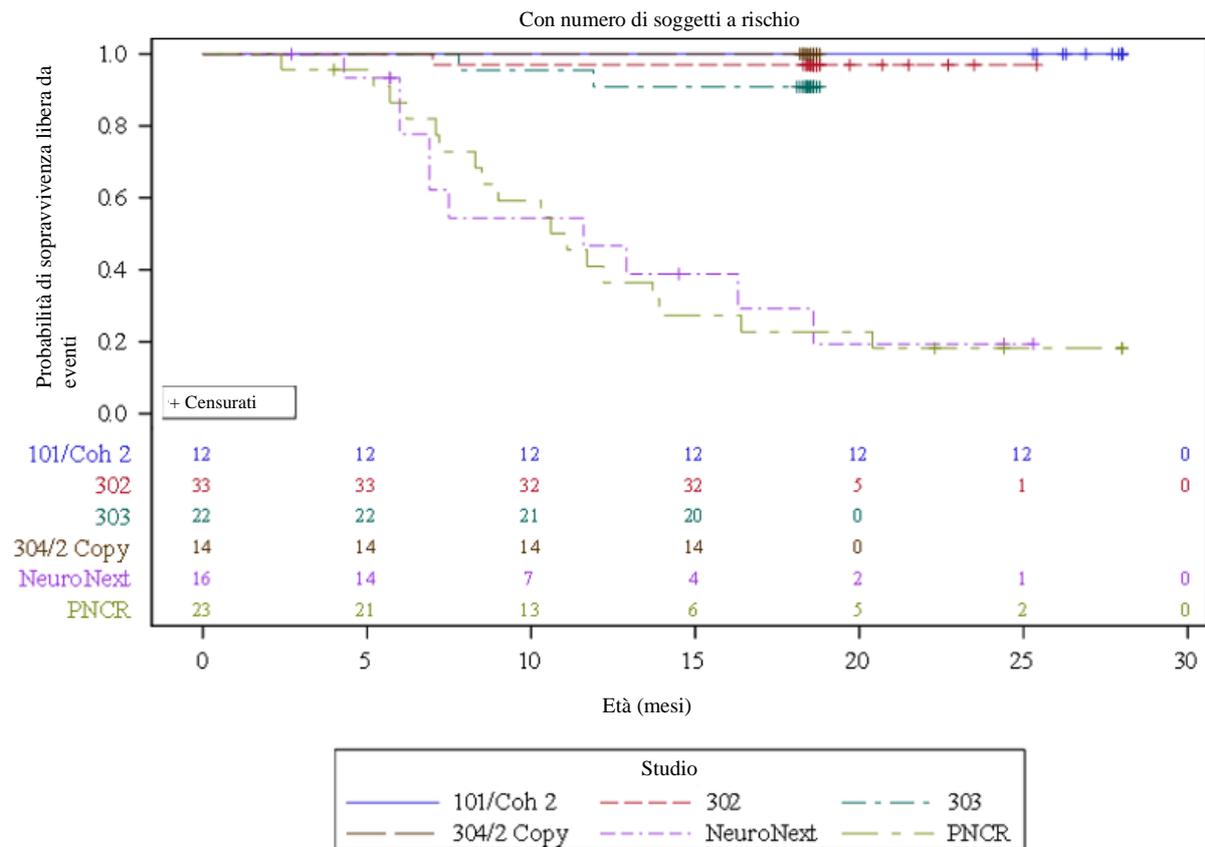
##### *Studio di fase 3 AVXS-101-CL-303 in pazienti con SMA tipo 1*

AVXS-101-CL-303 (Studio CL-303) è uno studio di fase 3, a singola dose, a singolo braccio, in aperto, sulla somministrazione endovenosa di onasemnogene abeparvovec alla dose terapeutica ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Sono stati arruolati 22 pazienti con SMA tipo 1 e 2 copie di *SMN2*. Prima del trattamento con onasemnogene abeparvovec, nessuno dei 22 pazienti necessitava il supporto del ventilatore non invasivo (NIV), e tutti i pazienti potevano essere alimentati esclusivamente per via orale (cioè, non necessitavano di nutrizione non orale). Il punteggio medio del Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) al basale era di 32,0 (range 18-52). L'età media dei 22 pazienti al momento del trattamento era 3,7 mesi (0,5 e 5,9 mesi).

Dei 22 pazienti arruolati, 21 pazienti sono sopravvissuti senza ventilazione permanente (cioè, sopravvivenza libera da eventi) fino  $\geq 10,5$  mesi di età, 20 pazienti sono sopravvissuti fino  $\geq 14$  mesi di età (endpoint co-primario di efficacia), e 20 pazienti sono sopravvissuti liberi da eventi fino a 18 mesi di età.

Tre pazienti non hanno completato lo studio e, di questi, 2 hanno avuto un evento (decesso o ventilazione permanente), per una sopravvivenza libera da eventi (in vita senza ventilazione permanente) del 90,9% (IC 95%: 79,7%, 100,0%) all'età di 14 mesi, vedere Figura 1.

**Figura 1** Tempo (mesi) al decesso o alla ventilazione permanente, dati aggregati degli studi su onasemnogene abeparvovec IV (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304- coorte con 2 copie)



PNCR = coorte storica naturale di Pediatric Neuromuscular Clinical Research; Coh = Coorte;  
 304/2 Copy = 304/2 copie  
 NeuroNext = coorte storica naturale di Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials

Per i 14 pazienti dello studio CL-303 che hanno raggiunto la tappa miliare della posizione seduta indipendente per almeno 30 secondi in ogni visita dello studio, l'età mediana in cui questa tappa è stata raggiunta per la prima volta era di 12,6 mesi (range: 9,2-18,6 mesi). Per 13 pazienti (59,1%), la tappa miliare della posizione seduta indipendente è stata confermata per almeno 30 secondi alla visita di studio dei 18 mesi (endpoint co-primario,  $p < 0,0001$ ). Un paziente ha raggiunto la tappa miliare della posizione seduta indipendente per 30 secondi all'età di 16 mesi ma questa tappa non è stata confermata alla visita di studio dei 18 mesi. Nella Tabella 4 sono riepilogate le tappe miliari evolutive confermate da video per i pazienti dello studio CL-303. Tre pazienti non hanno raggiunto nessuna delle tappe miliari motorie (13,6%) e altri 3 pazienti (13,6%) hanno raggiunto il controllo motorio come tappa miliare motoria massima prima della visita di studio finale ai 18 mesi di età.

**Tabella 4 Tempo mediano al raggiungimento delle tappe miliari motorie documentate mediante video nello Studio CL-303**

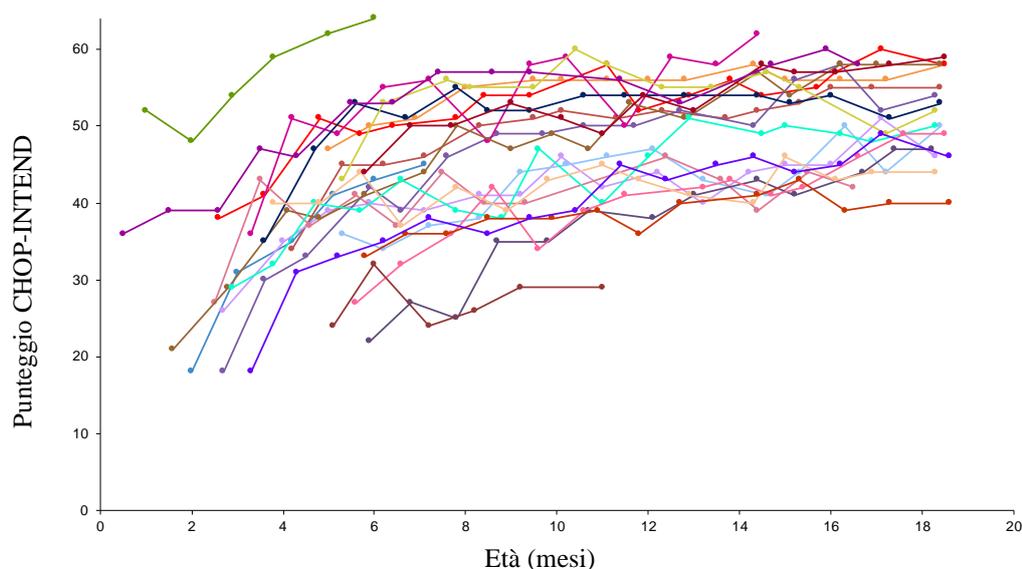
Tappa miliare con documentazione video	Numero di pazienti che hanno raggiunto la tappa miliare n/N (%)	Età mediana al raggiungimento della tappa miliare (mesi)	Intervallo di confidenza al 95%
Controllo del capo	17/20* (85,0)	6,8	(4,77, 7,57)
Rotolamento laterale dalla posizione supina	13/22 (59,1)	11,5	(7,77, 14,53)
Posizione seduta senza supporto per 30 secondi (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17, 15,20)
Posizione seduta senza supporto per almeno 10 secondi (OMS)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00, 16,17)

\* Per 2 pazienti è stato segnalato il Controllo del capo alla valutazione clinica al basale.

Un paziente (4,5%) è riuscito anche a camminare con aiuto all'età di 12,9 mesi. Sulla base della storia naturale della malattia, non ci si attendeva che i pazienti che soddisfacevano i criteri di ingresso nello studio fossero in grado di sedersi senza supporto. In aggiunta, 18 dei 22 pazienti erano indipendenti dal supporto ventilatorio all'età di 18 mesi.

Sono stati osservati miglioramenti della funzionalità motoria anche al CHOP-INTEND, vedere Figura 2. Ventuno pazienti (95,5%) hanno ottenuto un punteggio CHOP-INTEND  $\geq 40$ , 14 pazienti (63,6%) un punteggio CHOP-INTEND  $\geq 50$  e 9 pazienti (40,9%) un punteggio CHOP-INTEND  $\geq 58$ . I punteggi con SMA tipo 1 non trattata non raggiungono quasi mai un punteggio CHOP-INTEND  $\geq 40$ . Il raggiungimento delle tappe miliari motorie è stato osservato in alcuni pazienti nonostante il plateau osservato per CHOP-INTEND. Non sono state osservate chiare correlazioni tra i punteggi CHOP-INTEND e il raggiungimento delle tappe miliari motorie.

**Figura 2 Punteggi della funzionalità motoria secondo CHOP-INTEND nello Studio CL-303 (N=22)**



### Studio di fase 3 AVXS-101-CL-302 in pazienti con SMA tipo 1

AVXS-101-CL-302 (Studio CL-302) è uno studio di fase 3, a singola dose, a singolo braccio, in aperto, sulla somministrazione endovenosa di onasemnogene abeparvovec alla dose terapeutica ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Sono stati arruolati 33 pazienti con SMA tipo 1 e 2 copie di *SMN2*. Prima del trattamento con onasemnogene abeparvovec, 9 pazienti (27,3%) riferivano del supporto ventilatorio e 9 pazienti (27,3%) riferivano del supporto nutrizionale. Il punteggio medio CHOP-INTEND al basale dei 33 pazienti era 27,9 (range, 14-55). L'età media dei 33 pazienti al momento del trattamento era 4,1 mesi (range, 1,8-6,0 mesi).

Dei 33 pazienti arruolati (popolazione valutabile per endpoint di efficacia), un paziente (3%) ha ricevuto il trattamento sebbene al di fuori della fascia di età prevista dal protocollo e, pertanto, non è stato incluso nella popolazione intent-to-treat (ITT). Dei 32 pazienti nella popolazione ITT, un paziente (3%) è morto durante lo studio a causa della progressione della malattia.

Dei 32 pazienti nella popolazione ITT, 14 pazienti (43,8%) hanno raggiunto la tappa miliare della posizione seduta senza supporto per almeno 10 secondi in ogni visita fino alla visita dei 18 mesi inclusa (endpoint primario di efficacia). L'età mediana in cui questa tappa miliare è stata raggiunta per la prima volta era di 15,9 mesi (range, 7,7-18,6 mesi). 31 pazienti (96,9%) nella popolazione ITT sono sopravvissuti senza ventilazione permanente (cioè, sopravvivenza libera da eventi) fino  $\geq 14$  mesi di età (endpoint secondario di efficacia).

Nella Tabella 5 sono riepilogate le tappe miliari evolutive confermate da video per i pazienti nella popolazione valutabile per endpoint di efficacia in ogni visita fino alla visita dei 18 mesi inclusa nello studio CL-302.

**Tabella 5 Tempo mediano al raggiungimento delle tappe miliari motorie documentate mediante video nello Studio CL-302 (popolazione valutabile per endpoint di efficacia)**

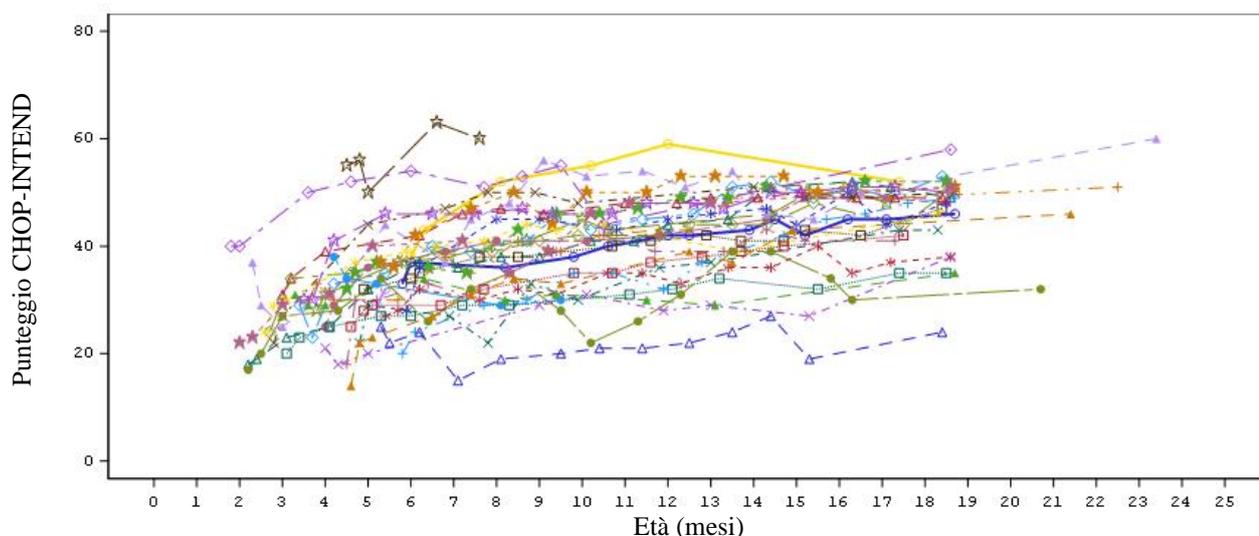
Tappa miliare con documentazione video	Numero di pazienti che hanno raggiunto la tappa miliare n/N (%)	Età mediana al raggiungimento della tappa miliare (mesi)	Intervallo di confidenza al 95%
Controllo del capo	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Rotolamento laterale dalla posizione supina	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Posizione seduta senza supporto per almeno 30 secondi	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

\* Per 3 pazienti è stato segnalato il controllo del capo alla valutazione clinica al basale.

Un paziente (3%) ha raggiunto le pietre miliari motorie di gattonare, stare in piedi con assistenza, stare in piedi da solo, camminare con assistenza e camminare da solo all'età di 18 mesi.

Dei 33 pazienti arruolati, 24 pazienti (72,7%) hanno raggiunto un punteggio CHOP-INTEND  $\geq 40$ , 14 pazienti (42,4%) hanno raggiunto un punteggio CHOP-INTEND  $\geq 50$ , e 3 pazienti (9,1%) un punteggio CHOP-INTEND  $\geq 58$  (vedere Figura 3). I pazienti con SMA tipo 1 non trattata non raggiungono quasi mai un punteggio CHOP-INTEND  $\geq 40$ .

**Figura 3** Punteggi della funzionalità motoria secondo CHOP-INTEND nello Studio CL-302 (popolazione valutabile per endpoint di efficacia; N=33)\*



\*Nota: Il punteggio totale calcolato in modo programmatico per un paziente (---▲---) al Mese 7 (punteggio totale=3) è considerato non valido. Tutti gli elementi non sono stati valutati e il punteggio totale avrebbe dovuto essere impostato su Mancante (cioè non calcolato).

#### *Studio di fase 1 AVXS-101-CL-101 in pazienti con SMA tipo 1*

I risultati osservati nello Studio CL-303 sono avallati dallo studio AVXS-101-CL-101 (Studio CL-101) uno studio di fase 1 in pazienti con SMA tipo 1, nel quale onasemnogene abeparvovec è stato somministrato mediante una singola infusione endovenosa a 12 pazienti con peso compreso tra 3,6 kg e 8,4 kg (età: 0,9-7,9 mesi). All'età di 14 mesi, tutti i pazienti trattati erano liberi da eventi, ovvero erano in vita senza ventilazione permanente, rispetto al 25% nella coorte di storia naturale. Al termine dello studio (24 mesi post-dose), tutti i pazienti trattati risultavano liberi da eventi, rispetto a meno dell'8% nella storia naturale, vedere Figura 1.

A 24 mesi di follow-up post-dose, 10 dei 12 pazienti erano in grado di stare seduti senza supporto per  $\geq 10$  secondi, 9 erano in grado di stare seduti senza supporto per  $\geq 30$  secondi e 2 pazienti erano in grado di stare in piedi e camminare senza aiuto. Un paziente su 12 non ha raggiunto il controllo del capo come massima tappa miliare motoria prima dell'età di 24 mesi. Dieci dei 12 pazienti dello Studio CL-101 continuano a essere seguiti nell'ambito dello studio a lungo termine (per un massimo di 6,6 anni dalla somministrazione) e tutti i 10 pazienti erano vivi e senza ventilazione permanente alla data del 23 maggio 2021. Tutti i pazienti hanno mantenuto tutte le tappe miliari precedentemente raggiunte o hanno raggiunto nuove tappe, quali la posizione seduta con supporto, la posizione in piedi con aiuto e il cammino da soli. Cinque dei 10 pazienti hanno ricevuto un trattamento concomitante con nusinersen o risdiplam nel corso dello studio a lungo termine. Pertanto, il mantenimento dell'efficacia e il raggiungimento delle tappe miliari non possono essere attribuiti unicamente a onasemnogene abeparvovec in tutti i pazienti. La tappa miliare della posizione in piedi con aiuto è stata raggiunta ex novo da 2 pazienti che non sono stati trattati nè con nusinersen nè con risdiplam in nessun momento prima del raggiungimento di questa tappa miliare.

#### *Studio di fase 3 AVXS-101-CL-304 in pazienti con SMA pre-sintomatica*

Lo studio CL-304 è uno studio di fase 3 globale, a singola dose, a singolo braccio, in aperto, sulla somministrazione per via endovenosa di onasemnogene abeparvovec in pazienti neonati pre-sintomatici fino all'età di 6 settimane con 2 (coorte 1, n=14) o 3 (coorte 2, n=15) copie di SMN2.

### Coorte 1

I 14 pazienti trattati che presentavano 2 copie di *SMN2* sono stati seguiti fino a 18 mesi di età. Tutti i pazienti sono sopravvissuti senza eventi fino ad un'età  $\geq 14$  mesi senza ventilazione permanente.

Tutti i 14 pazienti hanno raggiunto la posizione seduta indipendente per almeno 30 secondi ad ogni visita fino alla visita dei 18 mesi di età (endpoint primario di efficacia), a età comprese tra 5,7 e 11,8 mesi, e 11 di 14 pazienti hanno raggiunto la posizione di seduta indipendente entro l'età di 279 giorni, il 99° percentile per lo sviluppo di questa tappa miliare. Nove pazienti hanno raggiunto la tappa miliare del cammino da soli (64,3%). Tutti i 14 pazienti hanno raggiunto un punteggio CHOP-INTEND  $\geq 58$  a tutte le visite fino alla visita dei 18 mesi di età. Nessun paziente ha richiesto alcun supporto ventilatorio o supporto nutrizionale durante lo studio.

### Coorte 2

I 15 pazienti trattati aventi 3 copie di *SMN2* sono stati seguiti fino a 24 mesi di età. Tutti i pazienti sono sopravvissuti senza eventi fino a 24 mesi di età senza ventilazione permanente.

Tutti i 15 pazienti sono stati in grado di stare in piedi da soli senza supporto per almeno 3 secondi (endpoint primario di efficacia), a un'età compresa tra 9,5 e 18,3 mesi, con 14 dei 15 pazienti che hanno raggiunto lo stare in piedi da soli prima dei 514 giorni di età, il 99° percentile per il raggiungimento di questa tappa miliare. Quattordici pazienti (93,3%) sono stati in grado di compiere almeno cinque passi in modo indipendente. Tutti i 15 pazienti hanno ottenuto un punteggio in scala  $\geq 4$  nei sottotest Bayley-III Gross e Fine Motor entro 2 deviazioni standard dalla media per età a qualsiasi visita post-basale fino a 24 mesi di età. Nessun paziente ha richiesto alcun supporto ventilatorio o nutrizionale durante lo studio.

Onasemnogene abeparvovec non è stato studiato nell'ambito di studi clinici in pazienti con mutazione bi-allelica del gene *SMN1* e con solo una copia di *SMN2*.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con onasemnogene abeparvovec in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'atrofia muscolare spinale nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati effettuati studi di disseminazione del vettore onasemnogene abeparvovec che valutano la quantità di vettore eliminata dall'organismo attraverso saliva, urine e feci.

Onasemnogene abeparvovec è risultato rilevabile in campioni disseminati post-infusione. La clearance di onasemnogene abeparvovec avviene principalmente per via fecale e la maggior parte viene eliminata entro 30 giorni dalla somministrazione della dose.

La biodistribuzione è stata valutata in 2 pazienti deceduti rispettivamente a 5,7 mesi e 1,7 mesi dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec alla dose di  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg. Entrambi i casi hanno evidenziato che livelli massimi di DNA vettoriale sono stati rilevati nel fegato. Il DNA vettoriale è stato rilevato anche nella milza, nel cuore, nel pancreas, nel linfonodo inguinale, nei muscoli scheletrici, nei nervi periferici, nei reni, nei polmoni, nell'intestino, nelle gonadi, nel midollo spinale, nel cervello e nel timo. L'immunoistochimica per la proteina SMN ha evidenziato un'espressione generalizzata di SMN nei motoneuroni spinali, nelle cellule neuronali e gliali del cervello, e nel cuore, nel fegato, nei muscoli scheletrici e in altri tessuti valutati.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo la somministrazione endovenosa in topi in età neonatale, il vettore è risultato ampiamente distribuito, con i più alti livelli di DNA vettoriale generalmente rilevati nel cuore, fegato, polmoni e muscolo scheletrico. L'espressione dell'mRNA del transgene ha mostrato profili simili. Dopo somministrazione per via endovenosa in primati non umani giovani, il vettore è stato ampiamente distribuito con successiva espressione dell'mRNA del transgene, con le più alte concentrazioni di DNA vettoriale e di mRNA del transgene che tendevano a verificarsi nel fegato, nei muscoli e nel cuore. In entrambe le specie, il DNA vettoriale e l'mRNA del transgene sono stati rilevati nel midollo spinale, nel cervello e nelle gonadi.

Negli studi cardine di tossicologia su topi della durata di 3 mesi, i principali organi target della tossicità sono risultati il cuore e il fegato. I reperti correlati a onasemnogene abeparvovec nei ventricoli cardiaci includevano infiammazione, edema e fibrosi correlati alla dose. Negli atri cardiaci sono stati osservati infiammazione, trombosi, degenerazione/necrosi miocardica e fibroplasia. Negli studi sul topo non è stato osservato un NoAEL (*No Adverse Effect Level*, più alto livello di dose con assenza di effetti avversi) per onasemnogene abeparvovec poiché reperti quali infiammazione/edema/fibrosi miocardici ventricolari e infiammazione atriale sono stati osservati alla dose minima testata ( $1,5 \times 10^{14}$  vg/kg). Questa dose è considerata la dose massima tollerata, corrispondente a circa 1,4 volte la dose clinica raccomandata. Nella maggioranza dei topi, la mortalità correlata a onasemnogene abeparvovec è risultata associata a trombosi atriale, che è stata osservata alla dose di  $2,4 \times 10^{14}$  vg/kg. Negli animali restanti, la causa di mortalità non è stata determinata benché in questi animali siano state osservate degenerazione/rigenerazione microscopiche a livello cardiaco.

I reperti epatici dei topi comprendevano ipertrofia epatocellulare, attivazione delle cellule di Kupffer e necrosi epatocellulare diffusa. In studi di tossicità a lungo termine con somministrazione endovenosa e intratecale (non indicata per l'uso) di onasemnogene abeparvovec in primati non umani giovani, i reperti epatici, inclusa la necrosi unicellulare degli epatociti e l'iperplasia delle cellule ovali, hanno dimostrato parziale (IV) o completa (IT) reversibilità.

In uno studio di tossicologia condotto su primati non umani (NHP) giovani della durata di 6 mesi, la somministrazione di una singola dose di onasemnogene abeparvovec per via endovenosa alla dose clinicamente raccomandata, con o senza trattamento con corticosteroidi, ha determinato un'infiammazione acuta, da minima a lieve delle cellule mononucleate e la degenerazione neuronale nei gangli della radice dorsale (DRG – Dorsal Root Ganglia) e nei gangli del trigemino (TG), nonché la degenerazione assonale e/o la gliosi nel midollo spinale. A 6 mesi, questi risultati non progressivi hanno comportato una risoluzione completa nel TG e una risoluzione parziale (ridotta incidenza e/o severità) nel DRG e nel midollo spinale. Dopo la somministrazione intratecale di onasemnogene abeparvovec (non indicato per l'uso), questi reperti acuti e non progressivi sono stati osservati con severità da minima a moderata in primati non umani giovani con risoluzione parziale o totale a 12 mesi. Questi risultati nei primati non umani non avevano osservazioni cliniche correlate, quindi la rilevanza clinica nell'uomo non è nota.

Non sono stati condotti studi di genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva con onasemnogene abeparvovec.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamina  
Cloruro di magnesio  
Cloruro di sodio  
Poloxamer 188  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

#### *Dopo lo scongelamento*

Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ri-congelato e può essere conservato in frigorifero alla temperatura di 2 °C – 8 °C nella scatola originale per 14 giorni.

Dopo aver aspirato nella siringa il volume della dose, l'infusione deve essere effettuata entro 8 ore. Se l'infusione non viene effettuata entro 8 ore, la siringa contenente il vettore deve essere gettata via.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare e trasportare in congelatore ( $\leq -60$  °C).

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C) immediatamente al ricevimento.

Conservare nella scatola originale.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.

Annotare sulla scatola originale la data del ricevimento prima di conservare il prodotto in frigorifero.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Onasemnogene abeparvovec è fornito in un flaconcino (10 mL, polimero Crystal Zenith) con tappo (20 mm, gomma clorobutilica) e sigillo (alluminio, flip-off) con capsula di chiusura colorata (plastica), in due diversi volumi di riempimento dei flaconcini, 5,5 mL o 8,3 mL.

La dose di onasemnogene abeparvovec e il numero esatto di flaconcini necessari per ciascun paziente vengono calcolati in base al peso del paziente (vedere paragrafo 4.2 e Tabella 6 sottostante).

**Tabella 6 Configurazione delle scatole/dei kit**

<b>Peso del paziente (kg)</b>	<b>Flaconcino da 5,5 mL<sup>a</sup></b>	<b>Flaconcino da 8,3 mL<sup>b</sup></b>	<b>Flaconcini totali per scatola</b>
2,6-3,0	0	2	2
3,1-3,5	2	1	3
3,6-4,0	1	2	3
4,1-4,5	0	3	3
4,6-5,0	2	2	4
5,1-5,5	1	3	4
5,6-6,0	0	4	4
6,1-6,5	2	3	5
6,6-7,0	1	4	5
7,1-7,5	0	5	5
7,6-8,0	2	4	6
8,1-8,5	1	5	6
8,6-9,0	0	6	6
9,1-9,5	2	5	7
9,6-10,0	1	6	7
10,1-10,5	0	7	7
10,6-11,0	2	6	8
11,1-11,5	1	7	8
11,6-12,0	0	8	8
12,1-12,5	2	7	9
12,6-13,0	1	8	9
13,1-13,5	0	9	9
13,6-14,0	2	8	10
14,1-14,5	1	9	10
14,6-15,0	0	10	10
15,1-15,5	2	9	11
15,6-16,0	1	10	11
16,1-16,5	0	11	11
16,6-17,0	2	10	12
17,1-17,5	1	11	12
17,6-18,0	0	12	12
18,1-18,5	2	11	13
18,6-19,0	1	12	13
19,1-19,5	0	13	13
19,6-20,0	2	12	14
20,1-20,5	1	13	14
20,6-21,0	0	14	14

<sup>a</sup> Il flaconcino ha una concentrazione nominale di  $2 \times 10^{13}$  vg/mL e contiene un volume estraibile non inferiore a 5,5 mL.

<sup>b</sup> Il flaconcino ha una concentrazione nominale di  $2 \times 10^{13}$  vg/mL e contiene un volume estraibile non inferiore a 8,3 mL.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Ricevimento e scongelamento dei flaconcini

- I flaconcini saranno trasportati in congelatore ( $\leq -60$  °C). Al ricevimento, i flaconcini devono essere riposti immediatamente in frigorifero alla temperatura di 2 °C – 8 °C, e tenuti nella scatola originale. La terapia con onasemnogene abeparvovec deve essere iniziata entro 14 giorni dal ricevimento dei flaconcini.
- I flaconcini devono essere scongelati prima dell'uso. Non usare onasemnogene abeparvovec a meno che non sia stato scongelato.
- Per gli imballaggi contenenti fino a 9 flaconcini, il prodotto si scongela dopo circa 12 ore in frigorifero. Per gli imballaggi contenenti fino a 14 flaconcini, il prodotto si scongela dopo circa 16 ore in frigorifero. In alternativa e per l'uso immediato è possibile scongelarlo a temperatura ambiente.
- Per gli imballaggi contenenti fino a 9 flaconcini, lo scongelamento dallo stato congelato avviene dopo circa 4 ore a temperatura ambiente (20-25 °C). Per gli imballaggi contenenti fino a 14 flaconcini, lo scongelamento dallo stato congelato avviene dopo circa 6 ore a temperatura ambiente (20-25 °C).
- Prima di aspirare il volume di dose nella siringa, ruotare delicatamente il prodotto scongelato. NON agitare.
- Non usare questo medicinale se si nota la presenza di particelle o di alterazioni di colore dopo lo scongelamento del prodotto congelato e prima della somministrazione.
- Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ri-congelato.
- Dopo lo scongelamento, onasemnogene abeparvovec deve essere somministrato quanto prima. Dopo aver aspirato nella siringa il volume della dose, l'infusione deve essere effettuata entro 8 ore. Se l'infusione non viene effettuata entro 8 ore, la siringa contenente il vettore deve essere gettata via.

### Somministrazione di onasemnogene abeparvovec al paziente

Per somministrare onasemnogene abeparvovec, aspirare nella siringa l'intero volume della dose. Eliminare l'eventuale aria presente nella siringa prima dell'infusione endovenosa attraverso un catetere venoso.

## Precauzioni da adottare per la manipolazione, smaltimento ed esposizione accidentale al medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Devono essere seguite le precauzioni appropriate per la manipolazione, lo smaltimento o l'esposizione accidentale a onasemnogene abeparvovec:

- la siringa di onasemnogene abeparvovec deve essere manipolata asepticamente in condizioni sterili;
- durante la manipolazione o la somministrazione di onasemnogene abeparvovec si devono indossare dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio con maniche). Il personale con tagli o graffi alla cute non deve lavorare con onasemnogene abeparvovec;
- pulire tutti gli sversamenti di onasemnogene abeparvovec con garza assorbente e disinfettare l'area con una soluzione a base di candeggina, seguita da salviette imbevute d'alcol. Tutti i materiali utilizzati per ripulire devono essere riposti in doppia busta e smaltiti in conformità con le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici;
- il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione dei rifiuti biologici;
- tutti i materiali entrati potenzialmente a contatto con onasemnogene abeparvovec (ad esempio, flaconcino, tutti i materiali utilizzati per l'iniezione, inclusi telini sterili e aghi) devono essere smaltiti in conformità con le linee guida per la gestione dei rifiuti biologici;
- evitare l'esposizione accidentale a onasemnogene abeparvovec. In caso di esposizione cutanea, l'area interessata deve essere pulita accuratamente con acqua e sapone per almeno 15 minuti. In caso di esposizione oculare, l'area interessata deve essere sciacquata accuratamente con acqua per almeno 15 minuti.

## Disseminazione

Può verificarsi disseminazione temporanea di onasemnogene abeparvovec, principalmente mediante rifiuti corporei. Occorre informare l'assistente e i familiari dei pazienti in merito alle seguenti istruzioni per la corretta gestione dei fluidi e dei rifiuti corporei dei pazienti:

- è necessaria una buona igiene delle mani (indossare guanti protettivi e successivamente lavarsi accuratamente le mani con sapone e acqua calda corrente o usare un detergente per mani contenente alcol), in caso di contatto diretto con i fluidi e rifiuti corporei dei pazienti per almeno 1 mese dopo il trattamento con onasemnogene abeparvovec;
- i pannolini usa-e-getta devono essere sigillati in doppie buste di plastica e possono essere smaltiti nei rifiuti domestici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 maggio 2020

Data dell'ultimo rinnovo: 17 maggio 2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO  
E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Novartis Gene Therapies, Inc.  
2512 S. TriCenter Blvd  
Durham  
NC 27713  
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Austria

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberga  
Germania

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norimberga  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agazia europea dei medicinali;
  - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di Zolgensma il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ciascuno Stato Membro deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che, in ciascuno Stato Membro in cui Zolgensma è commercializzato, tutti i professionisti sanitari (HCP) che possono prescrivere, dispensare e somministrare Zolgensma abbiano ricevuto il seguente pacchetto informativo per i professionisti sanitari:

- RCP
- Guida per il professionista sanitario

La guida per il professionista sanitario deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Prima che inizi il trattamento:
  - Il professionista sanitario deve valutare il programma di vaccinazione del paziente;
  - Informare le persone che si prendono cura del paziente sui principali rischi associati a Zolgensma e sui relativi segni e sintomi, tra cui TMA, insufficienza epatica e trombocitopenia; sulla necessità di regolari prelievi di sangue; l'importanza dei farmaci corticosteroidi; consigli pratici sullo smaltimento dei rifiuti corporei;
  - Informare le persone che si prendono cura del paziente della necessità di una maggiore supervisione nella prevenzione, nel monitoraggio e nella gestione dell'infezione prima e dopo l'infusione di Zolgensma;
  - I pazienti devono essere testati per la presenza di anticorpi AAV9;
- Al momento dell'infusione:
  - Verificare se lo stato di salute generale del paziente è idoneo all'infusione (ad es. risoluzione delle infezioni) o se è giustificato un rinvio;
  - Verificare che il trattamento con corticosteroidi sia stato avviato prima dell'infusione di Zolgensma.
- Dopo l'infusione:
  - Il trattamento con corticosteroidi deve continuare per almeno 2 mesi; e non essere ridotto fino a quando ALT e AST non sono inferiori a  $2 \times \text{ULN}$ , e tutte le altre valutazioni, ad es. bilirubina totale, non tornano al range normale;
  - Deve essere eseguito un attento e regolare monitoraggio (clinico e di laboratorio) del decorso del singolo paziente per almeno 3 mesi;
  - Valutazione tempestiva dei pazienti con peggioramento dei test di funzionalità epatica e/o segni o sintomi di malattia acuta;
  - Se i pazienti non rispondono adeguatamente ai corticosteroidi o se si sospetta un danno epatico, il professionista sanitario deve consultare un gastroenterologo o un epatologo pediatrici;
  - Se si sospetta TMA, è necessario consultare uno specialista.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che, in ciascuno Stato Membro in cui Zolgensma è commercializzato, tutte le persone che si prendono cura dei pazienti per i quali è pianificato il trattamento con Zolgensma o che hanno ricevuto Zolgensma abbiano ricevuto il seguente pacchetto informativo per il paziente:

- Foglio Illustrativo
- Guida informativa per la persona che si prende cura del paziente

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Che cos'è la SMA.
- Che cos'è Zolgensma e come funziona.
- Comprendere i rischi di Zolgensma.
- Il trattamento con Zolgensma: informazioni importanti prima del trattamento, il giorno dell'infusione e dopo il trattamento, incluso quando rivolgersi a un medico.
- Si raccomanda che i pazienti presentino uno stato di salute generale adeguato (ad es. idratazione e stato nutrizionale, assenza di infezione) prima del trattamento con Zolgensma, altrimenti potrebbe essere necessario posticipare il trattamento.
- Zolgensma può aumentare il rischio di coagulazione anormale del sangue nei piccoli vasi sanguigni (microangiopatia trombotica). I casi si sono generalmente verificati entro le prime due settimane dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec. La microangiopatia trombotica è grave e può portare alla morte. Informi immediatamente il medico se nota segni e sintomi come lividi, convulsioni o diminuzione della produzione di urina. Il bambino sarà sottoposto a regolari esami del sangue per verificare l'eventuale diminuzione delle piastrine, le cellule responsabili della coagulazione, per almeno 3 mesi dopo il trattamento. A seconda dei valori e di altri segni e sintomi, potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni.
- Zolgensma può abbassare la conta piastrinica (trombocitopenia). I casi si sono generalmente verificati entro le prime tre settimane dopo l'infusione di onasemnogene abeparvovec. Possibili segni di un basso numero di piastrine a cui deve prestare attenzione dopo la somministrazione di Zolgensma al bambino includono lividi o sanguinamento anomali. Parli con il medico se vede segni come lividi o sanguinamento di durata più lunga del solito se il bambino si è fatto male.
- Zolgensma può portare ad un aumento degli enzimi (proteine presenti nel corpo) prodotti dal fegato. In alcuni casi, Zolgensma può influenzare la funzione del fegato e causare danni al fegato. Lesioni al fegato possono portare a esiti gravi, tra cui insufficienza epatica e morte. Possibili segni a cui prestare attenzione dopo che il bambino ha assunto questo medicinale includono vomito, ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi) o vigilanza ridotta. Informi immediatamente il medico del bambino se nota che il bambino sviluppa sintomi indicativi di danno al fegato. Il bambino dovrà sottoporsi a un esame del sangue per verificare il corretto funzionamento del fegato prima di iniziare il trattamento con Zolgensma. Il bambino dovrà inoltre sottoporsi a regolari esami del sangue per almeno 3 mesi dopo il trattamento per monitorare l'aumento degli enzimi epatici. A seconda dei valori e di altri segni e sintomi, potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni.
- Al bambino verrà somministrato un medicinale corticosteroide come il prednisolone prima del trattamento con Zolgensma e per circa 2 mesi o più dopo il trattamento con Zolgensma. Il medicinale corticosteroide aiuterà a gestire gli effetti di Zolgensma come l'aumento degli enzimi epatici che il bambino potrebbe manifestare dopo il trattamento con Zolgensma.
- Informi il medico in caso di vomito prima o dopo il trattamento con Zolgensma, per assicurarsi che il bambino non salti la somministrazione di corticosteroidi.
- Prima e dopo il trattamento con Zolgensma è importante prevenire le infezioni evitando situazioni che possono aumentare il rischio che il bambino contragga infezioni. Le persone che si prendono cura del paziente e i contatti stretti devono seguire le pratiche di prevenzione delle infezioni (ad es. igiene delle mani, norme di comportamento in caso di tosse/starnuti, limitazione dei potenziali contatti). Informi immediatamente il medico in caso di segni e sintomi indicativi di infezione, come infezioni respiratorie (tosse, respiro sibilante, starnuti, naso che cola, mal di gola o febbre) prima dell'infusione poiché potrebbe essere necessario ritardare l'infusione fino alla risoluzione dell'infezione o dopo il trattamento con Zolgensma poiché può portare a complicazioni mediche che possono richiedere cure mediche urgenti.
- Ulteriori informazioni utili (assistenza, associazioni locali).
- Contatti del medico/prescrittore.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Studio di efficacia non-interventistico post-autorizzativo (PAES): ai fini di un'ulteriore caratterizzazione e contestualizzazione degli outcome di pazienti con diagnosi di SMA, incluse l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Zolgensma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre un registro osservazionale prospettico AVXS-101-RG001 in base al protocollo concordato e presentarne i risultati.	Relazione finale di studio 2038.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA - ETICHETTATURA GENERICA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  genomi vettoriali/mL soluzione per infusione  
onasemnogene abeparvovec

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene onasemnogene abeparvovec equivalente a  $2 \times 10^{13}$  genomi vettoriali/mL.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche trometamina, cloruro di magnesio, cloruro di sodio, poloxamer 188, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per infusione

2 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 1 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 2 x flaoncino da 8,3 mL  
3 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 2 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 3 x flaoncino da 8,3 mL  
4 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 3 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 4 x flaoncino da 8,3 mL  
5 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 4 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 5 x flaoncino da 8,3 mL  
6 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 5 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 6 x flaoncino da 8,3 mL  
7 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 6 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 7 x flaoncino da 8,3 mL  
8 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 7 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 8 x flaoncino da 8,3 mL  
9 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 8 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 9 x flaoncino da 8,3 mL  
10 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 9 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 10 x flaoncino da 8,3 mL  
11 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 10 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 11 x flaoncino da 8,3 mL  
12 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 11 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 12 x flaoncino da 8,3 mL  
13 x flaoncino da 8,3 mL  
2 x flaoncino da 5,5 mL, 12 x flaoncino da 8,3 mL  
1 x flaoncino da 5,5 mL, 13 x flaoncino da 8,3 mL  
14 x flaoncino da 8,3 mL

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Per uso endovenoso  
Solo monouso

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

**Scad.:**

Usare entro 14 giorni dal ricevimento

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare e trasportare in congelatore a  $\leq -60$  °C.

Conservare in frigorifero a 2 °C – 8 °C immediatamente al ricevimento.

Conservare nella scatola originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti devono essere smaltiti conformemente alle linee guida locali sulla gestione dei rifiuti biologici.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## 12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SCATOLA ESTERNA - DATI VARIABILI (da stampare direttamente sulla scatola esterna al  
momento del confezionamento)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> genomi vettoriali/mL soluzione per infusione  
onasemnogene abeparvovec  
EV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

## 6. ALTRO

Peso del paziente

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 di ricevimento:

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> genomi vettoriali/mL soluzione per infusione  
onasemnogene abeparvovec  
Usò endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

5,5 mL  
8,3 mL

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Zolgensma $2 \times 10^{13}$ genomi vettoriali/mL soluzione per infusione onasemnogene abeparvovec

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che questo medicinale sia somministrato al bambino perché contiene importanti informazioni.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere del bambino.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere del bambino. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zolgensma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Zolgensma sia somministrato al bambino
3. Come viene somministrato Zolgensma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zolgensma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Zolgensma e a cosa serve

##### Cos'è Zolgensma

Zolgensma è un tipo di medicinale chiamato "terapia genica". Contiene il principio attivo onasemnogene abeparvovec che contiene materiale genetico umano.

##### A cosa serve Zolgensma

Zolgensma si usa per trattare l'"atrofia muscolare spinale" (SMA), una rara, grave malattia ereditaria.

##### Come agisce Zolgensma

La SMA si verifica quando risulta mancante o anormale la versione di un gene necessario per produrre una proteina essenziale nota come proteina di "sopravvivenza dei motoneuroni" (SMN). La mancanza di proteina SMN provoca la morte dei nervi che controllano i muscoli (motoneuroni). Ciò causa indebolimento e deperimento muscolare, con conseguente perdita di movimento.

Il medicinale agisce fornendo una copia perfettamente funzionante del gene SMN che successivamente aiuta l'organismo a produrre una quantità sufficiente di proteina SMN. Il gene viene trasportato nelle cellule dove la sua presenza è necessaria, usando un virus modificato che non causa malattie nell'uomo.

#### 2. Cosa deve sapere prima che Zolgensma sia somministrato al bambino

##### NON usi Zolgensma

- se il bambino è allergico a onasemnogene abeparvovec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### Avvertenze e precauzioni

Il medico del bambino controllerà l'eventuale presenza di anticorpi prima del trattamento, che aiuteranno a decidere se questo medicinale sia adatto a lui.

### Problemi al fegato

Parli con il medico o l'infermiere del bambino prima che gli venga somministrato questo medicinale, se il bambino ha avuto problemi al fegato. Questo medicinale può determinare un aumento degli enzimi (proteine che troviamo all'interno del corpo) prodotti dal fegato o danno al fegato. Lesioni al fegato possono portare a esiti gravi, tra cui insufficienza epatica e morte. Dopo che il bambino avrà ricevuto questo medicinale sarà necessario che lei monitori eventuali segni che includono vomito, ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), o vigilanza ridotta (vedere paragrafo 4 per maggiori informazioni). Informi immediatamente il medico del bambino se nota che il bambino sviluppa sintomi indicativi di danno al fegato.

Il bambino effettuerà esami del sangue per controllare se il fegato funziona bene prima di iniziare il trattamento con Zolgensma. Il bambino effettuerà inoltre esami del sangue regolari per almeno 3 mesi dopo il trattamento per monitorare eventuali aumenti degli enzimi epatici.

### Infezione

Un'infezione (per esempio, raffreddore, influenza o bronchiolite) prima o dopo il trattamento con Zolgensma, può portare a complicanze più serie. Le persone che si prendono cura del paziente e i contatti stretti devono seguire le pratiche di prevenzione delle infezioni (ad es. igiene delle mani, norme di comportamento in caso di tosse/starnuti, limitazione dei potenziali contatti). Deve prestare attenzione a segni di un'infezione come tosse, respiro sibilante, starnuti, naso gocciolante, mal di gola o febbre. Informi immediatamente il medico del bambino se nota che il bambino sviluppa un qualsiasi sintomo indicativo di infezione **prima o dopo** il trattamento con Zolgensma.

### Esami del sangue regolari

Questo medicinale può abbassare la conta delle piastrine nel sangue (trombocitopenia). Deve prestare attenzione a possibili segni di una bassa conta piastrinica cui deve prestare attenzione dopo che al bambino viene somministrato Zolgensma come lividi o sanguinamento anomali (per maggiori informazioni vedere paragrafo 4). La maggior parte dei casi segnalati di conta piastrinica bassa si è verificata entro le prime tre settimane dopo la somministrazione di Zolgensma al bambino.

Zolgensma può aumentare i livelli di una proteina del cuore chiamata troponina I che può indicare un danno al cuore. Deve prestare attenzione a possibili segni di problemi al cuore dopo che al bambino viene somministrato questo medicinale, come colorazione grigio chiaro o blu della pelle, difficoltà di respirazione, gonfiore delle braccia o delle gambe o della pancia (per maggiori informazioni vedere paragrafo 4).

Prima di iniziare il trattamento con Zolgensma, il bambino effettuerà esami del sangue per controllare la quantità delle cellule del sangue (compresi globuli rossi e piastrine), nonché il livello di troponina I nel corpo. Il bambino effettuerà anche un esame del sangue per controllare il livello della creatinina, che è un indicatore di come stanno lavorando i reni. Effettuerà anche regolari esami del sangue per un certo periodo di tempo dopo il trattamento per monitorare eventuali variazioni nei livelli delle piastrine e della troponina I.

### Coagulazione anormale del sangue nei piccoli vasi sanguigni (microangiopatia trombotica)

Sono stati segnalati casi di pazienti che sviluppano microangiopatia trombotica generalmente nelle prime due settimane dopo il trattamento con Zolgensma. La microangiopatia trombotica è accompagnata da una diminuzione dei globuli rossi e delle cellule coinvolte nella coagulazione (piastrine) e può causare morte. Questi coaguli di sangue potrebbero danneggiare i reni del bambino. Il medico del bambino potrebbe voler effettuare esami del sangue del bambino (conta piastrinica) e controllare la pressione sanguigna. I possibili segni ai quali è necessario prestare attenzione dopo che è stato somministrato Zolgensma al bambino includono facilità a manifestare lividi, crisi convulsive (attacchi) o diminuzione della produzione di urina (vedere paragrafo 4 per ulteriori informazioni). Chieda assistenza medica urgente se il bambino sviluppa uno qualsiasi di questi segni.

### Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

Dopo che il bambino verrà trattato con Zolgensma non sarà più possibile donare sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto. Questo perché Zolgensma è un prodotto di terapia genica.

### **Altri medicinali e Zolgensma**

Informi il medico o l'infermiere del bambino se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

#### Prednisolone

Nel trattamento con Zolgensma, il bambino riceverà per circa 2 mesi o più anche un medicinale corticosteroide come il prednisolone (vedere anche paragrafo 3). Il medicinale corticosteroide aiuterà a gestire ogni aumento degli enzimi epatici che il bambino potrebbe manifestare dopo aver ricevuto Zolgensma.

#### Vaccinazioni

Poiché i corticosteroidi possono avere un effetto sul sistema immunitario (di difesa) dell'organismo, **il medico del bambino potrà decidere di posticipare alcune vaccinazioni** nel periodo in cui il bambino riceve un trattamento con corticosteroidi. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere del bambino.

### **Zolgensma contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, equivalente allo 0,23% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio. Ogni flaconcino da 5,5 mL contiene 25,3 mg di sodio e ogni flaconcino da 8,3 mL contiene 38,2 mg di sodio.

### **Ulteriori informazioni per i genitori/assistenti**

#### SMA avanzata

Zolgensma può salvare i motoneuroni vitali ma non salva quelli morti. I bambini con sintomi di SMA meno gravi (come assenza di riflessi o tono muscolare ridotto) potrebbero avere sufficienti motoneuroni vitali per avere un beneficio significativo dal trattamento con Zolgensma. Zolgensma potrebbe non essere altrettanto efficace in bambini con grave debolezza muscolare o paralisi, con problemi respiratori o non in grado di deglutire, o in bambini con malformazioni significative (come difetti cardiaci), inclusi i pazienti con SMA tipo 0, poiché ci può essere un miglioramento potenziale limitato derivante dal trattamento con Zolgensma. Il medico del bambino deciderà se somministrare questo medicinale al bambino.

#### Rischio di tumori associati al potenziale inserimento nel DNA

Esiste la possibilità che terapie come Zolgensma possano inserirsi nel DNA delle cellule del corpo umano. Di conseguenza, Zolgensma potrebbe contribuire al rischio di tumori a causa della natura del medicinale. Ne discuta con il medico del bambino. In caso di tumore, il medico del bambino può prelevare un campione per un'ulteriore valutazione.

#### Precauzioni igieniche

Il principio attivo contenuto in Zolgensma potrebbe essere escreto in via temporanea con i rifiuti corporei del bambino; questo è chiamato "disseminazione". I genitori e gli assistenti devono osservare una buona igiene delle mani per un periodo fino a 1 mese dopo che il bambino riceve Zolgensma. Indossi guanti protettivi quando entra in contatto diretto con i fluidi o rifiuti corporei del bambino e successivamente si lavi accuratamente le mani con sapone e acqua calda corrente o usi un detergente a base di alcol. Usi un doppio sacchetto per lo smaltimento dei pannolini sporchi e di altri rifiuti. I pannolini usa-e-getta potranno essere smaltiti nei rifiuti domestici.

Dovrà continuare a seguire queste istruzioni per almeno 1 mese dopo che il bambino sarà stato trattato con Zolgensma. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere del bambino.

### 3. Come viene somministrato Zolgensma

Zolgensma sarà somministrato da un medico o un infermiere addestrato a gestire la malattia.

Il medico deciderà la quantità di Zolgensma che il bambino riceverà in base al peso del bambino. Zolgensma viene somministrato mediante singola infusione (flebo) endovenosa (in vena) per più di 1 ora circa.

#### **Zolgensma sarà somministrato al bambino solo UNA VOLTA.**

Il bambino riceverà anche prednisolone (o un altro corticosteroide) per via orale, a partire da 24 ore prima della somministrazione di Zolgensma. Anche la dose di corticosteroide dipenderà dal suo peso. Il medico del bambino stabilirà la dose totale da somministrare.

Il bambino riceverà il trattamento corticosteroide ogni giorno per circa 2 mesi dopo la dose di Zolgensma, o fino a quando gli enzimi epatici diminuiranno a un livello accettabile. Il medico ridurrà lentamente la dose di corticosteroide fino a che sarà possibile interrompere completamente la somministrazione.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere del bambino.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Chieda assistenza medica urgente** se il bambino sviluppa uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- lividi o sanguinamento di durata più lunga del solito, se il bambino si è fatto male - potrebbero essere segni di una bassa conta piastrinica;
- colorazione grigio chiaro o blu della pelle, difficoltà di respirazione (per esempio, respirazione rapida, respiro corto), gonfiore delle braccia e delle gambe o della pancia - potrebbero essere segni di possibili problemi cardiaci.

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- vomito, ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi) o vigilanza ridotta - questi possono essere segni di danno al fegato (compresa insufficienza epatica);
- facilità a manifestare lividi, crisi convulsive (attacchi), diminuzione della produzione di urina – questi possono essere segni di microangiopatia trombotica.

Se il bambino sviluppa qualunque altro effetto indesiderato, si rivolga al suo medico o infermiere. Tali effetti indesiderati possono includere:

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- aumenti degli enzimi del fegato osservati agli esami del sangue.

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- vomito;
- febbre.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere del bambino. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Zolgensma**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le seguenti informazioni sono per gli operatori sanitari che prepareranno e somministreranno il medicinale.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad/EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

I flaconcini saranno trasportati in congelatore (a temperatura uguale o inferiore a -60 °C).

Al ricevimento, i flaconcini devono essere riposti immediatamente in frigorifero alla temperatura di 2 °C – 8 °C, e tenuti nella scatola originale. La terapia con Zolgensma deve essere iniziata entro 14 giorni dal ricevimento dei flaconcini.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti devono essere smaltiti conformemente alle linee guida locali sulla gestione dei rifiuti biologici. Poiché questo medicinale verrà somministrato da un medico, il medico è responsabile del corretto smaltimento del prodotto. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Zolgensma**

- \* Il principio attivo è onasemnogene abeparvovec. Ogni flaconcino contiene onasemnogene abeparvovec con una concentrazione nominale di  $2 \times 10^{13}$  genomi vettoriali/mL.
- \* Gli altri componenti sono trometamina, cloruro di magnesio, cloruro di sodio, poloxamer 188, acido cloridrico (per la regolazione del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **Descrizione dell'aspetto di Zolgensma e contenuto della confezione**

Zolgensma è una soluzione per infusione da trasparente a leggermente opaca, da incolore a bianco pallido.

Zolgensma potrà essere fornito in flaconcini con volume di riempimento nominale di 5,5 mL o 8,3 mL. Ogni flaconcino è solo monouso.

Ogni scatola conterrà da 2 a 14 flaconcini.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Austria

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberga  
Germania

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norimberga  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

---

## **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Importante: prima di usare il medicinale, consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Ogni flaconcino è solo monouso.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Osservare le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici.

### Manipolazione

- Zolgensma deve essere manipolato in asepsi in condizioni sterili.
- Durante la manipolazione o la somministrazione di Zolgensma si devono indossare dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio con maniche). Il personale con tagli o graffi alla cute non deve lavorare con Zolgensma.
- Raccogliere tutte le fuoriuscite di Zolgensma con garza assorbente e disinfettare l'area con una soluzione a base di candeggina, seguita da batuffoli imbevuti d'alcol. Tutti i materiali utilizzati per ripulire devono essere riposti in doppia busta e smaltiti in conformità con le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici.
- Tutti i materiali entrati potenzialmente a contatto con Zolgensma (ad esempio, flaconcino, tutti i materiali utilizzati per l'iniezione, inclusi telini sterili e aghi) devono essere smaltiti in conformità con le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici.

### Esposizione accidentale

Evitare l'esposizione accidentale a Zolgensma.

In caso di esposizione cutanea accidentale, l'area interessata deve essere pulita accuratamente con acqua e sapone per almeno 15 minuti. In caso di esposizione accidentale nella zona degli occhi, l'area interessata deve essere sciacquata accuratamente con acqua per almeno 15 minuti.

### Conservazione

I flaconcini saranno trasportati in congelatore (a temperatura pari o inferiore a -60 °C). Al ricevimento, i flaconcini devono essere riposti immediatamente in frigorifero alla temperatura di 2 °C – 8 °C, e tenuti nella scatola originale. La terapia con Zolgensma deve essere iniziata entro 14 giorni dal ricevimento dei flaconcini. La data di ricevimento deve essere annotata sulla scatola originale prima di conservare il prodotto in frigorifero.

### Preparazione

I flaconcini devono essere scongelati prima dell'uso:

- per le confezioni contenenti fino a 9 flaconcini - scongelare per circa 12 ore in frigorifero (2-8 °C) o per 4 ore a temperatura ambiente (20-25 °C);
- per le confezioni contenenti fino a 14 flaconcini - scongelare per circa 16 ore in frigorifero (2-8 °C) o per 6 ore a temperatura ambiente (20-25 °C).

Non usare Zolgensma a meno che non sia stato scongelato.

Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ri-congelato.

Una volta scongelato, ruotare delicatamente Zolgensma. NON agitare.

Non usare questo medicinale se si nota la presenza di particelle o di alterazioni di colore dopo lo scongelamento del prodotto congelato e prima della somministrazione.

Dopo lo scongelamento, Zolgensma deve essere somministrato quanto prima.

### Somministrazione

Zolgensma deve essere somministrato solo UNA VOLTA ai pazienti.

La dose di Zolgensma e il numero esatto di flaconcini necessari per ciascun paziente vengono calcolati in base al peso del paziente (vedere RCP, paragrafi 4.2 e 6.5).

Per somministrare Zolgensma, aspirare nella siringa l'intero volume della dose. Dopo aver aspirato nella siringa il volume della dose, la somministrazione deve essere effettuata entro 8 ore. Eliminare l'eventuale aria presente nella siringa prima di somministrare al paziente l'infusione endovenosa attraverso un catetere venoso. Si raccomanda l'inserimento di un catetere secondario ("di riserva") nell'eventualità di un blocco del catetere primario.

Zolgensma deve essere somministrato con la pompa per siringa mediante singola infusione endovenosa lenta nell'arco di circa 60 minuti. Deve essere somministrato solo mediante infusione endovenosa. Non somministrare in bolo o mediante iniezione endovenosa rapida. Una volta completata l'infusione, la linea deve essere lavata con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9 mg/mL (0,9%).

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità con le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici.

Può verificarsi disseminazione temporanea di Zolgensma, principalmente mediante rifiuti corporei. Occorre informare le persone che si prendono cura dei pazienti e i familiari dei pazienti in merito alle seguenti istruzioni per la corretta gestione dei fluidi e dei rifiuti dei pazienti:

- è necessaria una buona igiene delle mani (indossare guanti protettivi e successivamente lavarsi accuratamente le mani con sapone e acqua calda corrente o usare un detergente per mani contenente alcol), in caso di contatto diretto con i fluidi e i rifiuti corporei dei pazienti per almeno 1 mese dopo il trattamento con Zolgensma;
- i pannolini usa-e-getta devono essere sigillati in doppie buste di plastica e possono essere smaltiti nei rifiuti domestici.