

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 2.1 Deskrizzjoni ġenerali

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

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

### 2.2 Ghamla kwalitattiva u kwantitattiva

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

#### Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zolgensma huwa indikat għat-trattament ta':

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

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

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

### Požoloġija

Għal infużjoni ġol-vini ta' doża waħda biss.

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

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

**Tabella 1 Dożaġġ rakkomandat abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent**

Medda tal-piż tal-pazjent (kg)	Doża (vg)	Volum totali tad-doża <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: In-numru ta' kunjetti għal kull kitt u n-numru mehtieg ta' kitts jiddependi fuq il-piż. Il-volum tad-doża jiġi kkalkulat permezz tal-ogħla limitu tal-medda tal-piż tal-pazjent.

#### Regim immunomodulatorju

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

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

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

**Tabella 2 Reġim immunomodulatorju qabel u wara l-infuzjoni**

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

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

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

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-kliewi*

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

### *Indeboliment tal-fwied*

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

### *Ġenotip OSMN1/ISMN2*

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

### *Antikorpi kontra AAV9*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu għal ġol-vini.

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

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

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

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

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

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Traċċabilità

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

##### Immunità preeżistenti kontra AAV9

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

##### SMA avvanzata

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

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

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

##### Immunoġeniċità

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

## EpatossicITÀ

L-epatossicITÀ minhabba s-sistema immuni tidher ġeneralment b'hala livelli għoljin ta' ALT u/jew AST. Kienu rrapportati hsara serja u akuta fil-fwied u insufficjenza gravi fil-fwied, inkluż każijiet ta' mewt, meta ntuża onasemnogene abeparvovec, fi żmien xahrejn wara l-infuzjoni u minkejja li ngħataw kortikosteroidi qabel l-infuzjoni u warajha. L-epatossicITÀ minhabba s-sistema immuni taf tkun tehtieg agġustament tar-reġim immunomodulatorju li jinkludi durata itwal, jew titwil fil-proċess tat-tnaqqis tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

- Ir-riskji u l-beneficċji tat-terapija b'onasemnogene abeparvovec għandha titqies bil-għaqqal f'każ ta' pazjenti b'indeboliment epatiku eżistenti minn qabel.
- Il-pazjenti b'indeboliment tal-fwied eżistenti minn qabel jew b'infezzjoni virali tal-fwied akuta jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' hsara fil-fwied serju u akut (ara sezzjoni 4.2).
- *Data* minn studju żgħir fi tfal li jiżnu  $\geq 8.5$  kg sa  $\leq 21$  kg (minn età ta' madwar 1.5 sa 9 snin), tindika frekwenza oġhla ta' żidiet fl-AST jew ALT (fi 23 minn 24 pazjent) meta imqabbel mal-frekwenzi ta' żidiet fl-AST/ALT osservati fi studji oħra f'pazjenti li jiżnu  $< 8.5$  kg (f'31 minn 99 pazjent) (ara sezzjoni 4.8).
- L-għoti ta' vettur AAV ta' spiss jirriżulta f'żidiet fl-aminotrasferase.
- Seħħ korriment tal-fwied serju akut u insufficjenza akuta tal-fwied b'onasemnogene abeparvovec. Kienu rrapportati każijiet ta' hsara gravi fil-fwied b'riżultati fatali (ara sezzjoni 4.8).
- Qabel l-infuzjoni, il-funzjoni tal-fwied tal-pazjenti kollha għandha tiġi vvalutata permezz ta' eżami kliniku u ttestjar tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.2).
- Sabiex jiġu mminimizzati żidiet potenzjali fl-aminotrasferase, għandu jingħata kortikosteroid sistemiku lill-pazjenti kollha qabel u wara infuzjoni ta' onasemnogene abeparvovec (ara sezzjoni 4.2).
- Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata b'intervalli regolari għal tal-inqas 3 xhur wara l-infuzjoni, u f'perjodi oħrajn skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).
- Pazjenti fejn ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied qed imorru għall-aġġar u/jew li għandhom sinjali jew sintomi ta' mard akut għandhom ikunu evalwati minnufih klinkament u jkunu evalwati mill-qrib.
- F'każ ta' hsara epatika ssuspettata, huwa rrakkomandat li ssir konsultazzjoni f'waqtha ma' gastroenterologu jew epatologu pedjatriċi, isir agġustament tar-reġim immunomodulatorju rrakkomandat u jsiru aktar testijiet (eż. albumina, hin tal-protrombina, PTT, u INR).

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



### Tromboċitopenija

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

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

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

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

### Mikroangjopatija trombotika

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

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

### Troponin-I elevat

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

### Rispons immuni sistemikuu

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

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

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

#### Riskju ta' tumuriġeniċità bħala riżultat tal-integrazzjoni ta' vetturi

Hemm riskju teoretiku ta' tumuriġeniċità minhabba l-integrazzjoni ta' DNA tal-vettur tal-AAV fil-genoma.

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

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

#### Telf

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

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

#### Ġhoti ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

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

#### Kontenut ta' sodium

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

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

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

##### Tilqimiet

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

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

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

##### Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Disturbi fil-fwied u fil-marrara*

Fil-programm ta' żvilupp kliniku (ara sezzjoni 5.1), ġiet osservata žieda fit-transaminases akbar minn  $> 2 \times \text{ULN}$  (u f'xi każijiet akbar minn  $> 20 \times \text{ULN}$ ) f'31% tal-pazjenti ttrattati bid-doża rakkomandata. Dawn il-pazjenti kienu asintomatiċi klinikament u hadd minnhom ma kellu židiet qawwijin klinikament tal-bilirubina. Normalment iż-żidiet ta' transaminase fis-serum jgħaddu permezz ta' trattament b'prednisolone u l-pazjenti rkupraw mingħajr konsegwenzi kliniċi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

### *Tromboċitopenija temporanja*

Fil-programm ta' żvilupp kliniku (ara sezzjoni 5.1), giet osservata tromboċitopenija temporanja f' bosta punti taż-żmien wara d-doża u normalment dan gie riżolt fi żmien ġimagħtejn. It-tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits kien aktar prominenti waqt l-ewwel ġimgħa ta' trattament. Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq bi tnaqqis temporanju fl-ghadd ta' plejtlits għal livelli ta'  $<25 \times 10^9/L$  fi żmien tliet ġimgħat mill-ghoti (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju (COAV101A12306) li jinkludi 24 tfal li jiżnu  $\geq 8.5$  kg sa  $\leq 21$  kg (minn età ta' madwar 1.5 sa 9 snin), kienet osservata tromboċitopenija f' 20 minn 24 pazjent.

### *Żidiet fil-livelli ta' troponin-I*

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

### *Immunogeniċità*

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

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

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

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

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

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

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

#### Effikaċja klinika u sigurtà

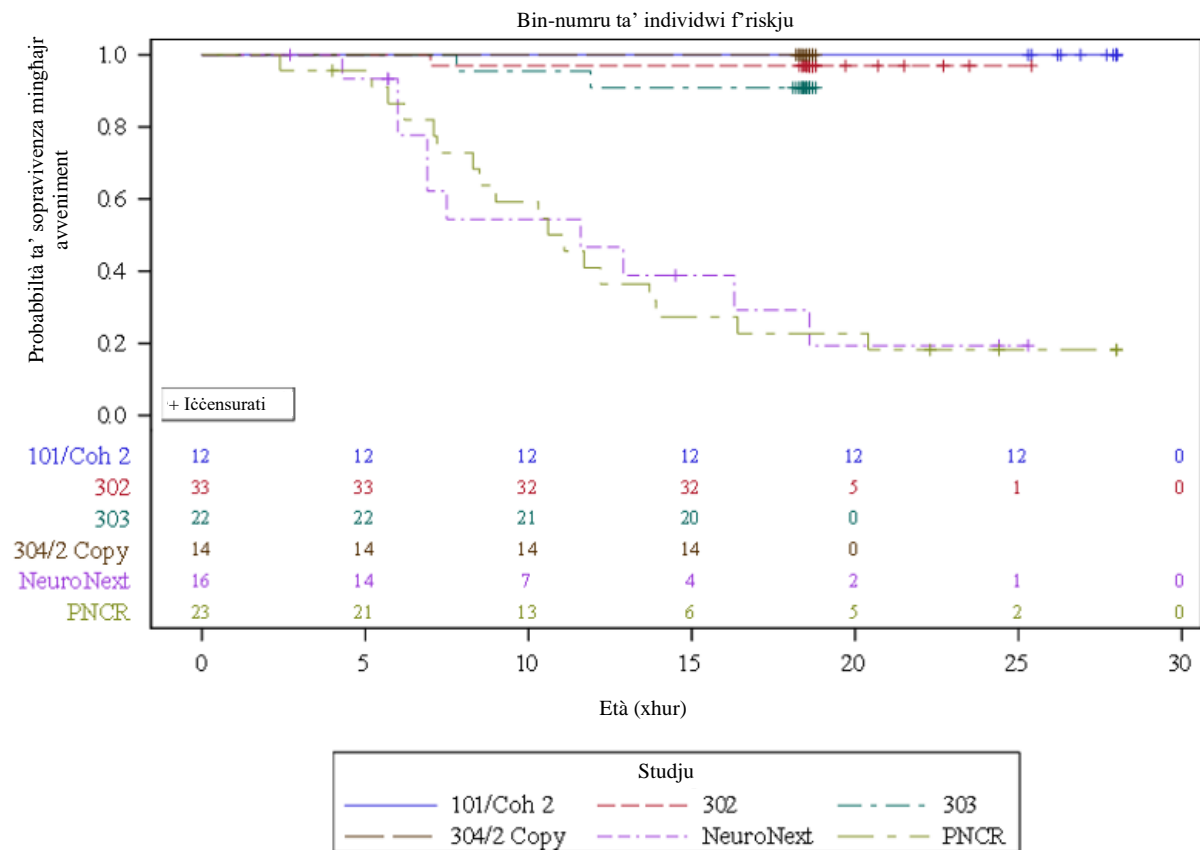
##### *Studju AVXS-101-CL-303 ta' fażi 3 f'pazjenti b'SMA tat-Tip 1*

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

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

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

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



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

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

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

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

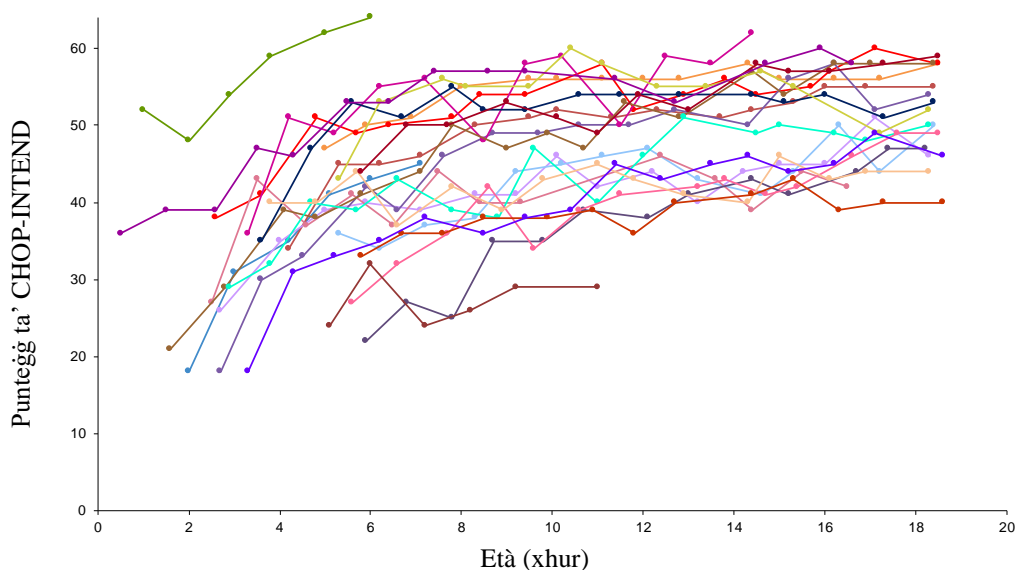
Stadju importanti ddokumentat bil-vidjo	Numru ta' pazjenti li kisbu l-istadju importanti n/N (%)	Età medjana għall-kisba tal-istadju importanti (xhur)	Intervall ta' kunfidenza 95 % CI
Kontroll tar-ras	17/20* (85.0)	6.8	(4.77, 7.57)
Idur mid-dahar għall-ġnub	13/22 (59.1)	11.5	(7.77, 14.53)
Joqgħod bilqiegħda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

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

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

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

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





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

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

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

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

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

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

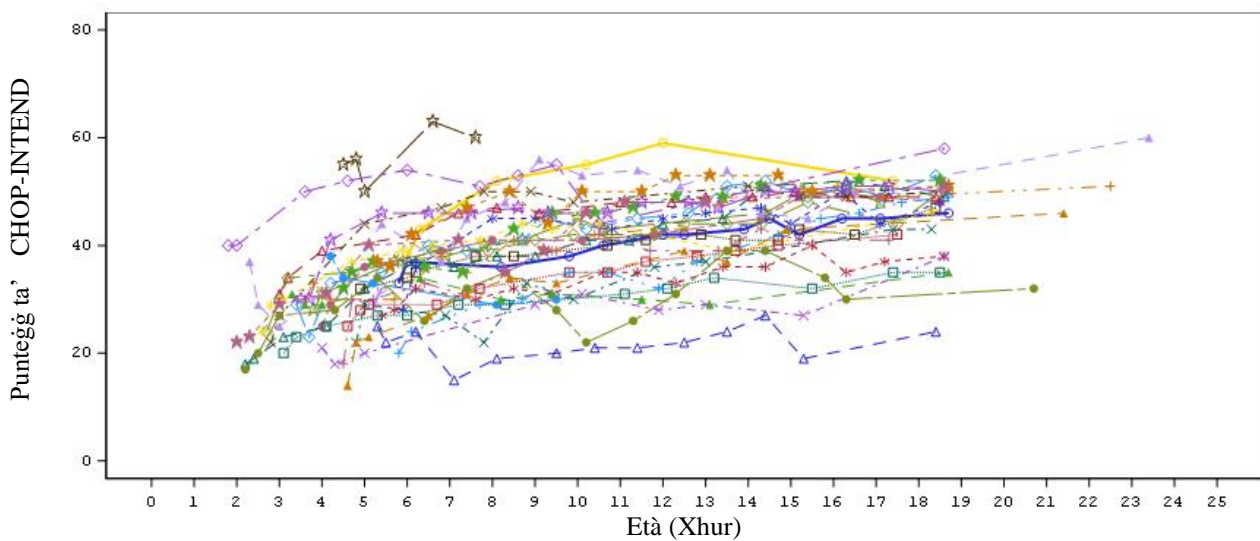
Stadju importanti ddokumentat bil-vidjo	Numru ta' pazjenti li kisbu l-istadju importanti n/N (%)	Età medjana għall-kisba tal-istadju importanti (xhur)	Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %
Kontroll tar-ras	23/30* (76.7)	8.0	(5.8, 9.2)
Idur mid-dahar għall-ġnub	19/33 (57.6)	15.3	(12.5, 17.4)
Joqgħod bilqiegħda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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

## Koorti 1

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

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

## Koorti 2

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

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

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

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

## 6.2 Inkompatibbiltajiet

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

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

*Wara li jinħall*

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

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

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Aħżen fil-kartuna oriġinali.

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

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

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

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

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

**Tabella 6 Konfigurazzjonijiet tal-kartuna/kitt**

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

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

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

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

### Riċeviment u tahlil tal-kunjetti

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

### L-ġhoti ta' onasemnogene abeparavec lill-pazjent

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

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

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

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

## Rimi

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

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

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

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



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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 Mejju 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 17 Mejju 2022

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

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

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

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

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
L-Awstrija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberg  
Il-Ġermanja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

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

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

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

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

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

- Fuljett ta' Tagħrif
- Gwida informattiva għall-kuraturi

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

- X'inhum SMA.
- X'inhum Zolgensma u kif jaħdem.
- Nifhem ir-riskji ta' Zolgensma.
- Trattament b'Zolgensma: tagħrif importanti qabel, dakinhar tal-infużjoni u wara t-trattament, inkluż meta għandi nfitex għajnuna medika.
- Huwa rakkomandat li l-pazjenti jipprezentaw ċertifikat xieraq dwar il-qagħda ta' saħħithom b'mod ġenerali (eż. il-livell ta' idratazzjoni u nutrizzjoni, in-nuqqas ta' infezzjoni) qabel it-trattament b'Zolgensma, inkella t-trattament jaf ikollu bżonn ikun pospost.
- Zolgensma jista' jżid ir-riskju ta' emboli anormali tad-demem fil-vini tad-demem (mikroangjopatija trombotika). Normalment il-każijiet seħħew fl-ewwel ġimagħtejn wara l-infużjoni b'onasemnogene abeparvovec. Il-mikroangjopatija trombotika hija serja u tista' twassal għall-mewt. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota sinjali u sintomi bħalma huma tbengil, aċċessjonijiet jew nuqqas ta' awrina. Ibnek jew bintek se jkollhom test tad-demem b'mod regolari biex jiċċekkja kull tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, iċ-ċelluli responsabbli mit-tgħaqqid tad-demem, għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament. Skont il-valuri u sinjali u sintomi oħrajn, jaf ikun hemm bżonn ta' aktar evalwazzjonijiet.
- Zolgensma jista' jbxaxxi l-għadd ta' plejtlits fid-demem (tromboċitopenija). Il-każijiet normalment seħħew fi żmien l-ewwel tliet ġimagħat wara l-infużjoni b'onasemnogene abeparvovec. Sinjali li jistgħu jindikaw tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demem u li trid tagħti kashom wara li ibnek jew bintek jingħataw Zolgensma jinkludi tbengil anormali jew fsada. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tinnota sinjali bħalma huma tbengil jew fsada li jdumu aktar mis-soltu meta ibnek jew bintek ikunu wegġgħu.
- Zolgensma jista' jwassal biex jiżdi l-enzimi (proteini misjuba fil-ġisem) prodotti mil-fwied. F'xi każijiet, Zolgensma jista' jaffettwa l-funzjoni tal-fwied u jwassal għal ħsara fil-fwied. Meta ssir ħsara fil-fwied tista' twassal għal riżultati serji, fosthom insuffiċjenza tal-fwied u mewt. Sinjali possibbli li hemm bżonn toqgħod attent għalihom wara li ibnek jew bintek jingħataw din il-medicina jinkludu rimettar, suffejra (sfurija fil-ġilda jew fl-abjad tal-għajnejn), jew ma jibqgħux daqstant pronti. Kellem minnufih lit-tabib tiegħek jekk tinnota li ibnek jew bintek jiżviluppaw xi sintomi li jhassbuk li saret xi ħsara lill-fwied. Ibnek jew bintek isirillhom test tad-demem biex ikun iċċekkjat kemm il-fwied tagħhom qed jaħdem sew qabel it-tnedija tat-trattament b'Zolgensma. Ibnek jew bintek se jsirulhom ukoll testijiet tad-demem regolari għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament biex wiehed jiċċekkja ż-żidied tal-enzimi fil-fwied. Jaf ikun hemm bżonn ta' aktar evalwazzjonijiet skont il-valuri u sinjali u sintomi oħrajn.
- Ibnek jew bintek se jingħataw medicina bil-kortikosteroidi bħalma hu prednisolone qabel it-trattament b'Zolgensma, u għal madwar xahrejn jew aktar wara t-trattament b'Zolgensma. Il-medicina b'kortikosteroidi se tgħin biex tikkontrolla l-effetti ta' Zolgensma bħalma huma ż-żieda tal-enzimi fil-fwied li jistgħu jiżviluppaw ibnek jew bintek wara t-trattament b'Zolgensma.
- Għid lit-tabib tiegħek f'każ ta' rimettar qabel jew wara t-trattament b'Zolgensma, biex tkun ċert li ibnek jew bintek ma qabżux xi doża ta' kortikosteroidi.
- Qabel it-trattament b'Zolgensma u wara huwa importanti li tipprevjeni kull infezzjoni billi tevita sitwazzjonijiet li jistgħu jżidu r-riskju li ibnek jew bintek jieħdu xi infezzjoni. Dawk li jipprovdu l-kura u persuni qrib il-pazjent għandhom jimxu mal-prattici ta' prevenzjoni (eż. l-igene tal-idejn, jevitaw li jisogħlu/jgħattsu bla ma jgħattu ħalqhom, jillimitaw l-ammont ta' nies li jistgħu jiġu fil-qrib). Informa lit-tabib tiegħek minnufih f'każ ta' sinjali u sintomi li jissuggerixxu infezzjoni (sogħla li tindika infezzjoni respiratorja, ħarhir, għatis, flissjoni, griżem ħomor jew deni) qabel l-infużjoni minħabba li l-infużjoni jaf ikun hemm bżonn li tingħata aktar tard sakemm tgħaddi l-infezzjoni, jew it-trattament b'Zolgensma minħabba li taf twassal għal komplikazzjonijiet mediċi li jkunu jehtieġu attenzjoni medika urgenti.
- Tagħrif ieħor meħtieġ (sorsi ta' għajnuna, assoċjazzjonijiet lokali).
- Kuntatti ta' tobba.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

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

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

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA – TIKKETTAR ĠENERIKU**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infuzjoni  
onasemnogene abeparvovec

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

Kull kunjett fih onasemnogene abeparvovec ekwivalenti għal 2 x 10<sup>13</sup> ġenomi tal-vettur/mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

#### 4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni

8.3 mL kunjett x 2  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 1  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 2  
8.3 mL kunjett x 3  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 2  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 3  
8.3 mL kunjett x 4  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 3  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 4  
8.3 mL kunjett x 5  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 4  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 5  
8.3 mL kunjett x 6  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 5  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 6  
8.3 mL kunjett x 7  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 6  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 7  
8.3 mL kunjett x 8  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 7  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 8  
8.3 mL kunjett x 9  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 8  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 9  
8.3 mL kunjett x 10  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 9  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 10  
8.3 mL kunjett x 11  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 10  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 11  
8.3 mL kunjett x 12  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 11  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 12  
8.3 mL kunjett x 13  
5.5 mL kunjett x 2, 8.3 mL kunjett x 12  
5.5 mL kunjett x 1, 8.3 mL kunjett x 13  
8.3 mL kunjett x 14

#### 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

**8. DATA TA' SKADENZA****JIS:**

Għandu jintuża fi żmien 14-il jum minn meta jasal

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu iffriżat waqt il-ħażna u l-garr f'  $\leq -60^{\circ}\text{C}$ .

Aħżen fi friġġ  $2-8^{\circ}\text{C}$  immedjatement malli jasal.

Aħżen fil-kartuna originali.

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

Din il-mediċina fiha organiżmi modifikati ġenetikament.

Mediċina mhux użata jew materjal tal-iskart għandu jintrema f' konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart bijoloġiku.

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

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

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

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

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni  
onasegnogene abeparvovec  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

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

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

## 6. OHRAJN

Piż tal-Pazjent

2.6 – 3.0 kg

3.1 – 3.5 kg

3.6 – 4.0 kg

4.1 – 4.5 kg

4.6 – 5.0 kg

5.1 – 5.5 kg

5.6 – 6.0 kg

6.1 – 6.5 kg

6.6 – 7.0 kg

7.1 – 7.5 kg

7.6 – 8.0 kg

8.1 – 8.5 kg

8.6 – 9.0 kg

9.1 – 9.5 kg

9.6 – 10.0 kg

10.1 – 10.5 kg

10.6 – 11.0 kg

11.1 – 11.5 kg

11.6 – 12.0 kg

12.1 – 12.5 kg

12.6 – 13.0 kg

13.1 – 13.5 kg

13.6 – 14.0 kg

14.1 – 14.5 kg

14.6 – 15.0 kg

15.1 – 15.5 kg

15.6 – 16.0 kg

16.1 – 16.5 kg

16.6 – 17.0 kg

17.1 – 17.5 kg

17.6 – 18.0 kg

18.1 – 18.5 kg

18.6 – 19.0 kg

19.1 – 19.5 kg

19.6 – 20.0 kg

20.1 – 20.5 kg

20.6 – 21.0 kg

Data tal-Irċevuta:

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

PC

SN

NN



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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni  
onasemnogene abeparvovec  
Użu ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

5.5 mL  
8.3 mL

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Zolgensma $2 \times 10^{13}$ ġenomi tal-vettur/mL soluzzjoni għall-infużjoni onasemnogene abeparvovec

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

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

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

#### F'dan il-fuljett

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

### 1. X'inhu Zolgensma u għalxiex jintuża

#### X'inhu Zolgensma

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

#### Għalxiex jintuża Zolgensma

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

#### Kif jaħdem Zolgensma

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

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

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

#### Tużax Zolgensma

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

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

### Problemi tal-fwied

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

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

### Infezzjoni

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

### Testijiet tad-demmm regolari

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

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

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

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

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

### Għoti ta' demmm, organi, tessuti u ċelluli

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

## **Mediċini oħra u Zolgensma**

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

### Prednisolone

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

### Tilqim

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

## **Zolgensma fih sodium**

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

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

### SMA avanzata

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

### Riskju ta' tumuri assoċjat mad-dhul potenzjali fid-DNA

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

### Trattament tal-iġjene

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

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

### 3. Kif jinghata Zolgensma

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

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

#### **Zolgensma ser jinghata lill-wild tiegħek DARBA biss.**

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

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

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)

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

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

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

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

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

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

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

- rimettar;
- deni.

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk il-wild tiegħek ikollu xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tal-wild tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Zolgensma**

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

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

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

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

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Zolgensma**

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

### **Kif jidher Zolgensma u l-kontenut tal-pakkett**

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

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

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

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

**Manifattur**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
L-Awstrija

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Il-Ġermanja

**Novartis Pharma GmbH**

Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberg  
Il-Ġermanja

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

---

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

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

Kull kunjett jintuża darba waħda biss.

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

### Immaniġġjar

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

### Espożizzjoni aċċidentali

Espożizzjoni aċċidentali għal Zolgensma għandha tiġi evitata.

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

### Hażna

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

### Preparazzjoni

Il-kunjetti għandhom jinħallu qabel l-użu:

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

Tużax Zolgensma sakemm ma jkunx maħlul.

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

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

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

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

### Għoti

Zolgensma għandu jingħata lill-pazjenti DARBA biss.

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

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

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

### Rimi

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

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

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