

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ZOLGENSMA 2 x 10¹³ copies de génome viral/mL solution pour perfusion

onasemnogene abeparvovec

Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou son infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

[Que contient cette notice ?](#)

1. Qu'est-ce que ZOLGENSMA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive ZOLGENSMA
3. Comment ZOLGENSMA est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ZOLGENSMA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE ZOLGENSMA ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Qu'est-ce que ZOLGENSMA

ZOLGENSMA est un type de médicament appelé « thérapie génique ». Il contient la substance active onasemnogene abeparvovec, qui contient du matériel génétique humain.

Dans quels cas ZOLGENSMA est-il utilisé

ZOLGENSMA est utilisé pour traiter les nourrissons et les jeunes enfants qui sont atteints d'une maladie génétique rare et grave appelée amyotrophie spinale (SMA).

Comment agit ZOLGENSMA

La SMA survient lorsque le gène nécessaire pour la synthèse d'une protéine essentielle appelée SMN (*survival motor neuron* - protéine de survie des neurones moteurs) est manquant ou anormal. Le manque de protéines SMN entraîne la mort des cellules nerveuses qui contrôlent les muscles (les motoneurons). Cela provoque une faiblesse et une atrophie musculaires, avec finalement une perte de la mobilité.

ZOLGENSMA agit en apportant une copie pleinement fonctionnelle du gène SMN, ce qui permet alors à l'organisme de produire suffisamment de protéines SMN. Le gène est délivré dans les cellules dans lesquelles il est nécessaire à l'aide d'un virus modifié qui ne provoque pas de maladies chez l'être humain.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE VOTRE ENFANT REÇOIVE ZOLGENSMA ?

N'utilisez JAMAIS ZOLGENSMA

Votre enfant **NE DOIT JAMAIS recevoir** ZOLGENSMA s'il est allergique à l'onasemnogene abeparvovec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Le médecin de votre enfant demandera des analyses pour rechercher la présence d'anticorps avant le traitement afin de déterminer si ce médicament convient à votre enfant.

Troubles hépatiques

Si votre enfant a eu dans le passé des troubles hépatiques, parlez-en à son médecin ou à son infirmier/ère avant qu'il reçoive ce médicament. ZOLGENSMA peut provoquer une réponse immunitaire pouvant entraîner une augmentation des enzymes produites par le foie.

Une analyse de sang sera réalisée pour contrôler la fonction hépatique de votre enfant avant le traitement par ZOLGENSMA. Des analyses de sang seront également effectuées à intervalles réguliers pendant au moins trois mois après le traitement pour détecter des augmentations des enzymes hépatiques.

Infection respiratoire

Si votre enfant développe une infection respiratoire virale (par exemple, rhume, grippe ou bronchiolite) avant ou après avoir été traité(e) par ZOLGENSMA, cela pourrait entraîner d'autres complications plus graves. Les signes d'une possible infection respiratoire virale que vous devez surveiller chez votre enfant sont : toux, respiration sifflante, éternuements, écoulement nasal, mal de gorge ou fièvre. Informez immédiatement le médecin de votre enfant si vous remarquez que votre enfant présente l'un de ces symptômes.

Analyses de sang régulières

ZOLGENSMA peut provoquer une diminution du taux de plaquettes (thrombopénie). Le signe possible d'un taux faible de plaquettes que vous devrez surveiller après que votre enfant aura reçu ZOLGENSMA est une tendance aux ecchymoses (bleus) ou aux saignements (voir rubrique 4 pour plus d'informations).

ZOLGENSMA peut provoquer une augmentation du taux d'une protéine cardiaque/spécifique au cœur appelée « troponine I », ce qui peut indiquer une atteinte cardiaque. Les signes possibles que vous devrez surveiller après que votre enfant aura reçu ZOLGENSMA sont une coloration gris pâle ou bleue de la peau, des difficultés pour respirer, un gonflement des membres ou de l'abdomen (voir rubrique 4 pour plus d'informations).

Une analyse de sang sera réalisée pour contrôler les taux de plaquettes et de troponine I avant le traitement par ZOLGENSMA. Des analyses de sang seront également effectuées à intervalles réguliers durant une certaine durée après le traitement pour détecter des modifications des taux de plaquettes et de troponine I.

Autres médicaments et ZOLGENSMA

Informez le médecin ou l'infirmier/ère de votre enfant si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Prednisolone

Votre enfant recevra également un médicament appelé prednisolone pendant une certaine durée (voir également rubrique 3) dans le cadre de son traitement par ZOLGENSMA. C'est un type de médicament appelé « corticoïde » qui aidera à gérer une éventuelle augmentation des enzymes hépatiques qui pourrait survenir chez votre enfant après l'administration de ZOLGENSMA. Le médecin de votre enfant déterminera si votre enfant doit recevoir de la prednisolone ou un autre corticoïde.

Vaccinations

Les corticoïdes pouvant affaiblir le système immunitaire de votre enfant, **son médecin pourra décider de différer certaines vaccinations** pendant le traitement par la prednisolone ou par un autre corticoïde. Pour toutes questions, adressez-vous au médecin ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

ZOLGENSMA contient du sodium

Ce médicament contient 4,6 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,23 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Chaque flacon de 5,5 mL contient 25,3 mg de sodium et chaque flacon de 8,3 mL contient 38,2 mg de sodium.

Informations supplémentaires pour les parents/aidants

SMA de forme avancée

ZOLGENSMA peut sauver les neurones moteurs viables, mais ne sauve pas ceux qui sont morts. Les enfants présentant des symptômes moins sévères de la SMA (tels qu'absence de réflexes ou diminution du tonus musculaire) peuvent avoir suffisamment de neurones moteurs vivants pour recevoir un bénéfice significatif du traitement par ZOLGENSMA. ZOLGENSMA peut ne pas être aussi efficace chez les enfants qui présentent une faiblesse musculaire sévère ou une paralysie, des problèmes respiratoires ou qui ne sont pas capables d'avaler, ou chez les enfants présentant une malformation sévère (telle qu'une malformation cardiaque), y compris chez les patients atteints de SMA de type 0, car ces symptômes impliquent une amélioration éventuelle limitée après le traitement par ZOLGENSMA. Le médecin de votre enfant déterminera si votre enfant doit recevoir ce médicament.

Soins d'hygiène

La substance active contenue dans ZOLGENSMA peut être excrétée temporairement dans les déchets corporels de l'enfant. Les parents et les aidants doivent pratiquer une hygiène des mains correcte pendant une durée allant jusqu'à un mois après l'administration de ZOLGENSMA à l'enfant. Vous devez porter des gants de protection lors du contact direct avec les liquides ou déchets corporels de l'enfant et vous laver ensuite soigneusement les mains au savon et à l'eau du robinet tiède ou les nettoyer avec un produit aseptisant hydro-alcoolique. Des doubles sacs doivent être utilisés pour jeter les couches sales et les autres déchets. Les couches jetables peuvent toujours être jetées avec les ordures ménagères.

Vous devrez continuer à suivre ces instructions pendant au moins un mois après le traitement de l'enfant par ZOLGENSMA. Pour toutes questions, adressez-vous au médecin ou à l'infirmier/ère de l'enfant.

3. COMMENT ZOLGENSMA EST-IL ADMINISTRE ?

ZOLGENSMA sera administré à votre enfant par un médecin ou un(e) infirmier/ère expérimentés dans la prise en charge de la maladie de votre enfant.

Le médecin de votre enfant calculera la dose de ZOLGENSMA que recevra votre enfant en fonction du poids de votre enfant. La dose est mesurée en unités appelées génomes du vecteur.

La dose recommandée est de $1,1 \times 10^{14}$ génomes du vecteur par kg de poids corporel. Elle sera administrée à votre enfant par voie intraveineuse (dans une veine) en perfusion (goutte-à-goutte) unique d'une durée d'environ une heure.

ZOLGENSMA sera administré à votre enfant UNE FOIS seulement.

Votre enfant recevra également un traitement par prednisolone (ou par un autre corticoïde) par voie orale, débutant 24 heures avant la perfusion de ZOLGENSMA. La dose de corticoïde dépendra également du poids de votre enfant. La dose recommandée de prednisolone est de 1 mg/kg de poids corporel par jour. Le médecin de votre enfant calculera la dose totale à administrer.

Votre enfant recevra le traitement par corticoïde chaque jour pendant environ 2 mois après l'administration de ZOLGENSMA ou jusqu'à ce que ses taux d'enzymes hépatiques élevés aient diminué à une valeur acceptable. La dose de corticoïde administrée à votre enfant sera réduite lentement jusqu'à ce que le traitement puisse être arrêté totalement. Le médecin de votre enfant vous expliquera quand et comment il arrêtera ce traitement de votre enfant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ZOLGENSMA ou de la prednisolone, demandez plus d'informations au médecin ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez un médecin en urgence si votre enfant présente l'un des effets indésirables graves ci-dessous (ceux-ci surviennent fréquemment, c'est-à-dire qu'ils peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- ecchymoses ou saignements durant plus longtemps que d'habitude après une blessure ; cela peut être des signes d'un taux faible de plaquettes ;
- peau de couleur gris pâle ou bleue, difficultés respiratoires (par exemple, respiration rapide, essoufflement), gonflement des membres ou de l'abdomen ; cela peut être des signes d'un possible problème cardiaque.

Informez le médecin ou l'infirmier/ère de votre enfant si votre enfant présente d'autres effets indésirables. Ceux-ci peuvent être notamment :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10) :

- augmentations des enzymes hépatiques (transaminases) montrées par les analyses de sang.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- augmentations des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase) montrées par les analyses de sang ;
- vomissements ;
- fièvre.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de

déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ZOLGENSMA ?

Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Les flacons seront transportés congelés (à ≤ -60 °C).

À réception, les flacons doivent être mis immédiatement au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, dans la boîte d'origine. Le traitement par ZOLGENSMA doit être administré dans les 14 jours suivant la réception des flacons.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout <ou avec les ordures ménagères>. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient ZOLGENSMA

- La substance active est :
l'onasemnogene abeparvovec

Chaque flacon contient de l'onasemnogene abeparvovec à une concentration nominale de 2×10^{13} génomes du vecteur/mL.
- Les autres composants sont : trométhamine, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, poloxamère 188, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que ZOLGENSMA et contenu de l'emballage extérieur

ZOLGENSMA est une solution pour perfusion limpide à légèrement opaque incolore à blanchâtre.

ZOLGENSMA peut être présenté en flacons contenant un volume de remplissage nominal de 5,5 mL ou de 8,3 mL. Chaque flacon est à usage unique.

Chaque boîte contiendra 2 à 14 flacons.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

NOVARTIS GENE THERAPIES EU LIMITED
BLOCK B, THE CRESCENT BUILDING
NORTHWOOD, SANTRY
DUBLIN 9 D09 C6X8
IRLANDE

Exploitant de l'autorisation temporaire d'utilisation

NOVARTIS GENE THERAPIES EU LIMITED
BLOCK B, THE CRESCENT BUILDING
NORTHWOOD, SANTRY
DUBLIN 9 D09 C6X8
IRLANDE

Fabricant

NOVARTIS GENE THERAPIES, INC.
1940 USG DRIVE
LIBERTYVILLE IL 60048
USA

En attente de la mise en place de la libération des lots par :

ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED

FINNABAIR INDUSTRIAL ESTATE
DUNDALK
CO. LOUTH A91 P9KD
IRLANDE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Important : veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant utilisation.

Chaque flacon est à usage unique.

Ce médicament contient des organismes génétiquement modifiés. Les recommandations locales pour la manipulation des déchets biologiques doivent être suivies.

Manipulation

- ZOLGENSMA doit être manipulé de façon aseptique en conditions stériles.
- Un équipement de protection individuelle (incluant gants, lunettes de sécurité, blouse et manchons) doit être porté pendant la manipulation ou l'administration de ZOLGENSMA. Le personnel ne doit pas travailler avec ZOLGENSMA en cas de coupure ou d'éraflure de la peau.
- Tous les déversements de ZOLGENSMA doivent être essuyés avec des compresses de gaze absorbantes et la zone du déversement doit être désinfectée en utilisant une solution d'eau de Javel puis des lingettes imprégnées d'alcool. Tout le matériel de nettoyage doit être placé dans un double sac et éliminé conformément aux recommandations locales pour la manipulation des déchets biologiques.
- Tous les éléments ayant pu être en contact avec ZOLGENSMA (par exemple, le flacon, tous les matériels utilisés pour la perfusion, y compris les champs stériles et les aiguilles) doivent être éliminés conformément aux recommandations locales pour la manipulation des déchets biologiques.

Exposition accidentelle

Une exposition accidentelle à ZOLGENSMA doit être évitée.

En cas de contact avec la peau, la zone affectée doit être nettoyée soigneusement à l'eau et au savon pendant au moins 15 minutes. En cas de contact avec les yeux, la zone affectée doit être rincée abondamment avec de l'eau pendant au moins 15 minutes.

Conservation

Les flacons seront transportés congelés (≤ -60 °C). À réception, les flacons doivent être mis immédiatement au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, dans la boîte d'origine. Le traitement par ZOLGENSMA doit être administré dans les 14 jours suivant la réception des flacons. La date de réception doit être notée sur l'emballage extérieur avant que le produit soit placé au réfrigérateur.

Préparation

Les flacons doivent être décongelés avant utilisation :

- Boîtes contenant jusqu'à 9 flacons – décongeler pendant environ 12 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant environ 4 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).
- Boîtes contenant jusqu'à 14 flacons – décongeler pendant environ 16 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant environ 6 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

Ne pas utiliser ZOLGENSMA si le produit n'est pas décongelé.

Après avoir été décongelé, le médicament ne doit pas être recongelé.

Après décongélation, faire tourner doucement le flacon de ZOLGENSMA. NE PAS agiter.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou une couleur anormale après la décongélation du produit et avant l'administration.

Après la décongélation, ZOLGENSMA doit être administré le plus tôt possible.

Administration

ZOLGENSMA doit être administré aux patients UNE FOIS seulement.

La dose de ZOLGENSMA et le nombre exact de flacons nécessaire pour chaque patient sont calculés en fonction du poids du patient (voir les rubriques 4.2 et 6.5 du RCP).

Pour administrer ZOLGENSMA, prélever le volume total de la dose dans la seringue. Une fois le volume de la dose prélevé dans la seringue, le médicament doit être administré dans les 8 heures. Éliminer l'air pouvant être présent dans la seringue et préparer la poche à perfusion avant l'administration au patient en

perfusion intraveineuse par un cathéter veineux. La pose d'un second cathéter (« de secours ») est recommandée en cas d'obstruction du cathéter principal.

ZOLGENSMA doit être administré à l'aide d'un pousse-seringue en perfusion intraveineuse unique lente d'environ 60 minutes. Il ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus. À la fin de la perfusion, la tubulure doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux recommandations locales pour la manipulation des déchets biologiques.

Une excrétion temporaire de ZOLGENSMA peut se produire, essentiellement par l'intermédiaire des déchets corporels. Les familles des patients et les aidants doivent recevoir les instructions suivantes pour la manipulation correcte des liquides et déchets corporels du patient :

- Une hygiène des mains correcte (port de gants de protection avec ensuite lavage soigneux des mains au savon et à l'eau tiède ou nettoyage avec un produit aseptisant hydro-alcoolique) est nécessaire en cas de contact direct avec les liquides et déchets corporels du patient pendant au moins un mois après le traitement par ZOLGENSMA.
- Les couches jetables doivent être placées dans des doubles sacs en plastique fermés et peuvent être jetées avec les ordures ménagères.