

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zolgensma 2×10^{13} векторни геноми/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Онасемноген абепарвовек (*onasemnogene abeparvovec*) е лекарствен продукт за генна терапия, който експресира човешкия протеин „преживяемост на двигателните неврони“ (survival motor neuron, SMN). Той е вектор, базиран на нерепликиращ се рекомбинантен адено-асоцииран вирус серотип 9 (AAV9), съдържащ кДНК на човешкия ген на SMN под контрол на цитомегаловирусен енхансер/пилешки- β -актинов-хибриден промотор.

Онасемноген абепарвовек се произвежда в човешки ембрионални бъбречни клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки ml съдържа онасемноген абепарвовек с номинална концентрация 2×10^{13} векторни геноми (vg). Флаконите съдържат използваем обем не по-малък или от 5,5 ml, или от 8,3 ml. Общият брой на флаконите и комбинацията от обема на напълване във всяка крайна опаковка са съобразени с изискванията за прилагане на дози на отделните пациенти в зависимост от теглото им (вж. точки 4.2 и 6.5).

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,2 mmol натрий на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Разтворът е бистър до леко непрозрачен, безцветен до белезникав.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zolgensma е показан за лечение на:

- пациенти с 5q спинална мускулна атрофия (СМА) с биалелна мутация в гена *SMN1* и клинична диагноза за СМА тип 1, или
- пациенти с 5q СМА с биалелна мутация в гена *SMN1* и до 3 копия на гена *SMN2*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне и да се прилага в клинични центрове, и да се наблюдава от лекар с опит в лечението на пациенти със СМА.

Преди приложение на онасемноген абепарвовек е необходимо да се извърши лабораторно изследване на изходни стойности, включително, но не само:

- изследване за ААV9 антитела с помощта на подходящ валидиран анализ,
- чернодробна функция: аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), общ билирубин, албумин, протромбиново време, парциално тромбoplastиново време (PTT) и международно нормализирано съотношение (INR),
- креатинин,
- пълна кръвна картина (включително хемоглобин и брой на тромбоцитите), и
- тропонин-I.

Необходимостта от наблюдение отблизо на чернодробната функция, броят на тромбоцитите и тропонин-I след приложение и нуждата от лечение с кортикостероиди трябва да се вземат предвид при определяне на времето на лечение с онасемноген абепарвовек (вж. точка 4.4).

Поради повишеният риск от сериозен системен имунен отговор се препоръчва пациентите да са клинично стабилни по отношение на общото си здравословно състояние (напр. хидратация и хранителен статус, липса на инфекция) преди инфузията с онасемноген абепарвовек. В случай на остри или хронични неконтролирани активни инфекции, лечението трябва временно да се отложи, докато инфекцията не отшуми и пациентът е клинично стабилен (вж. подточки 4.2 „Схема за имуномодулация“ и 4.4 „Системен имунен отговор“).

Дозировка

Само за еднократна интравенозна инфузия.

Пациентите ще получат номинална доза $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg онасемноген абепарвовек. Общият обем се определя от телесното тегло на пациента.

В таблица 1 са дадени препоръчителните дози за пациенти с тегло от 2,6 kg до 21,0 kg.

Таблица 1 Прилагане на препоръчителна доза въз основа на телесното тегло на пациента

Диапазон на теглото на пациента (kg)	Доза (vg)	Общ обем на дозата ^a (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

^a ЗАБЕЛЕЖКА: Броят на флаконите в комплект и необходимият брой комплекти зависят от теглото. Обемът на дозата се изчислява, като се използва горната граница на диапазона на теглото на пациента.

Схема за имуномодулация

Имунен отговор към капсида на AAV9 настъпва след прилагане на онасемноген абепарвовек (вж. точка 4.4). Това може да доведе до повишаване на чернодробните аминотрансферази, повишаване на тропонин-I или понижен брой на тромбоцитите (вж. точки 4.4 и 4.8). За да се намали повлияването на имунната система, се препоръчва имуномодулация с кортикостероиди. Където е възможно, схемата на ваксинация на пациента трябва да се коригира, за да се приспособи съпътстващото приложение на кортикостероид преди и след инфузия на онасемноген абепарвовек (вж. точка 4.5).

Преди започване на схема за имуномодулация и преди приложение на онасемноген абепарвовек, пациентът трябва да бъде проверен за признаци и симптоми на активно инфекциозно заболяване от всякакво естество.

Двадесет и четири часа преди инфузия на онасемноген абепарвовек се препоръчва да се започне схема за имуномодулация, спазвайки графика по-долу (вж. таблица 2). Ако в някакъв момент пациентите не се повлияват адекватно от еквивалента на 1 mg/kg/ден преднизолон перорално, въз основа на клиничната картина на пациента, трябва да се обмисли навременна консултация с детски гастроентеролог или хепатолог и да се коригира препоръчителната схема за имуномодулация, включително повишаване на дозата, по-дълга продължителност или удължаване на времето за постепенното намаляване на приема на кортикостероиди (вж. точка 4.4). Ако лечението с перорален кортикостероид не се понася добре, може да се обмисли интравенозно приложение на кортикостероид според клиничните показания.

Таблица 2 **Схема за имуномодулация преди и след инфузия**

Преди инфузия	24 часа преди онасемноген абепарвовек	Преднизолон перорално 1 mg/kg/ден (или еквивалент, ако се използва друг кортикостероид)
След инфузия	30 дни (включително денят на приложение на онасемноген абепарвовек)	Преднизолон перорално 1 mg/kg/ден (или еквивалент, ако се използва друг кортикостероид)
	Последвани от 28 дни: <i>За пациенти без необичайни резултати (нормален клиничен преглед, нормален общ билирубин и чистоти стойности на ALT и AST са под 2 × горната граница на нормата (ULN) в края на 30-дневния период:</i> или <i>За пациенти с аномалии на чернодробната функция в края на 30-дневния период: продължете, докато стойностите на AST и ALT са под 2 × ULN и всички други измерени стойности (напр. общ билирубин) се върнат в нормални граници, последвани от постепенно намаляване в продължение на 28 дни или по-дълго, ако е необходимо.</i>	Системните кортикостероиди трябва да се намаляват постепенно. Постепенно намаляване на преднизолон (или еквивалент, ако се използва друг кортикостероид), напр. 2 седмици по 0,5 mg/kg/ден и след това 2 седмици по 0,25 mg/kg/ден перорален преднизолон Системни кортикостероиди (еквивалентни на перорален преднизолон 1 mg/kg/ден) Системните кортикостероиди трябва да се намаляват постепенно.

Чернодробната функция (ALT, AST, общ билирубин) трябва да се проследява на редовни интервали в продължение на поне 3 месеца след инфузията с онасемноген абепарвовек (ежеседмично през първия месец и по време на целия период на постепенно намаляване на приема на кортикостероид, последвано от изследване на всеки две седмици през следващия месец) и в други моменти според клиничните показания. Пациентите с влошаване на резултатите от чернодробните функционални тестове и/или признаци или симптоми за остро заболяване, трябва да бъдат навременно клинично оценени и внимателно наблюдавани (вж. точка 4.4).

Ако лекарят използва друг кортикостероид вместо преднизолон, трябва да се предприемат сходни съображения и подход за постепенно намаляване на дозата след 30 дни.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на онасемноген абепарвовек при пациенти с бъбречно увреждане не са установени и терапията с онасемноген абепарвовек трябва внимателно да се обмисли. Не трябва да се има предвид корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Пациенти със стойности на ALT, AST, общ билирубин (изключение при неонатална жълтеница) $>2 \times \text{ULN}$ или положителна серология за хепатит В или хепатит С не са проучвани в клинични проучвания с онасемноген абепарвовек. Терапията с онасемноген абепарвовек трябва внимателно да се обмисли при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8). Не трябва да се има предвид корекция на дозата.

0SMN1/1SMN2 генотип

Не трябва да се има предвид корекция на дозата при пациенти с биалелна мутация на гена *SMN1* и само едно копие на *SMN2* (вж. точка 5.1).

Анти-AAV9 антитела

Не трябва да се има предвид корекция на дозата при пациенти с изходни титри на анти-AAV9 антитела над 1:50 (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на онасемноген абепарвовек при недоносени новородени преди достигане на пълна гестационна възраст не са установени. Липсват данни. Приложението на онасемноген абепарвовек трябва внимателно да се обмисли, тъй като съпътстващо лечение с кортикостероиди може да повлияе неблагоприятно на неврологичното развитие.

Има ограничен опит при пациенти на 2 и повече години или с телесно тегло над 13,5 kg. Безопасността и ефикасността на онасемноген абепарвовек при тези пациенти не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1. Не трябва да се има предвид корекция на дозата (вж. таблица 1).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Онасемноген абепарвовек се прилага като еднократна интравенозна инфузия. Трябва да се прилага с инжекционна помпа като еднократна интравенозна инфузия с бавно вливане от около 60 минути. Не трябва да се прилага интравенозно струйно или като болус.

Препоръчва се поставяне на вторичен („резервен“) катетър, в случай на запушване на първичния катетър. След приключване на инфузията, линията трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифициран организъм. Следователно, медицинските специалисти трябва да използват подходящи предпазни мерки (използване на ръкавици, защитни очила, лабораторна престилка и ръкави), когато работят с или прилагат продукта (вж. точка 6.6).

За подробни указания относно приготвяне, работа, случайна експозиция и изхвърляне (включително правилната работа с биологични отпадъци) на онасемноген абепарвовек, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Вече съществуващ имунитет срещу AAV9

Образуването на анти-AAV9 антитела може да се осъществи след естествена експозиция. Има няколко проучвания за разпространението на AAV9 антитела в общата популация, които показват ниски честоти на предходна експозиция на AAV9 в педиатричната популация. Пациентите трябва да се изследват за наличие на AAV9 антитела преди инфузия на онасемноген абепарвовек. Може да се направи повторно изследване, ако се съобщава, че титрите на AAV9 антитела са над 1:50. Все още не е известно дали, или при какви условия онасемноген абепарвовек може да се прилага безопасно и ефективно в присъствието на анти-AAV9 антитела над 1:50 (вж. точки 4.2 и 5.1).

Напреднала СМА

Тъй като СМА води до прогресивно и необратимо увреждане на двигателните неврони, при симптоматични пациенти ползата от онасемноген абепарвовек по време на лечението зависи от степента на тежест на заболяването, като по-ранното лечение води до по-голяма потенциална полза. Макар че пациентите с напреднала симптоматична СМА няма да постигнат същото общо двигателно развитие като незасегнатите здрави лица, при тях може да има клинична полза от генна заместителна терапия, в зависимост от прогресията на заболяването към момента на лечение (вж. точка 5.1).

Лекуващият лекар трябва да вземе предвид, че ползата е сериозно намалена при пациенти с дълбока мускулна слабост и дихателна недостатъчност, пациенти на непрекъсната вентилация и пациенти, които не могат да преглъщат.

Профилът на съотношението полза/риск на онасемноген абепарвовек при пациенти с напреднала СМА, поддържани живи чрез непрекъсната вентилация и без възможност за нормално развитие, не е установен.

Имуногенност

Имунен отговор към капсула на AAV9 ще възникне след инфузия на онасемноген абепарвовек, включително образуване на антитела срещу AAV9 капсула, както и Т-клетъчно медиран имунен отговор, въпреки препоръчаната в точка 4.2 схема за имуномодулация (вж. също подточка „Системен имунен отговор“ по-долу).

Хепатотоксичност

Имуномедираната хепатотоксичност обикновено се проявява като повишени стойности на ALT и/или AST. За остро сериозно чернодробно увреждане или остра чернодробна недостатъчност, включително с летален изход, се съобщава при употребата на онасемноген абепарвовек, обикновено в рамките на 2 месеца след инфузията и въпреки приложението на кортикостероиди преди и след инфузията. Имуномедираната хепатотоксичност може да изисква коригиране на схемата на имуномодулация, включително по-дълга продължителност, повишаване на дозата или удължаване на времето за постепенното намаляване на приложението на кортикостероиди.

- Рисковете и ползите от лечението с онасемноген абепарвовек трябва внимателно да се обмислят при пациенти с вече съществуващо чернодробно увреждане.
- Пациентите с вече съществуващо чернодробно увреждане или остра вирусна инфекция на черния дроб може да са изложени на по-висок риск от остро сериозно чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).
- Прилагането на AAV вектор често води до повишаване на аминотрансферазите.
- Настъпило е остро сериозно чернодробно нарушение или остра чернодробна недостатъчност с онасемноген абепарвовек. Съобщава се за случаи на остра чернодробна недостатъчност с летален изход (вж. точка 4.8).
- Преди инфузия чернодробната функция на всички пациенти трябва да бъде оценена чрез клиничен преглед и лабораторно изследване (вж. точка 4.2).
- За да се намалят потенциалните повишения на аминотрансферазите, на всички пациенти преди и след инфузия на онасемноген абепарвовек трябва да се прилага системен кортикостероид (вж. точка 4.2).
- Чернодробната функция трябва да се наблюдава редовно поне 3 месеца след инфузията и в други моменти според клиничните показания (вж. точка 4.2).
- Пациенти с влошаване на резултатите от чернодробните функционални тестове и/или с признаци и симптоми на остро заболяване, трябва да бъдат навременно клинично оценени и внимателно наблюдавани.
- В случай че се подозира чернодробно увреждане, се препоръчва навременна консултация с детски гастроентеролог или хепатолог, коригиране на препоръчаната схема за имуномодулация и допълнителни изследвания (напр. албумин, протромбиново време, PTT и INR).

AST/ALT/общ билирубин трябва да се оценяват ежеседмично през първия месец след инфузията с онасемноген абепарвовек и по време на целия период на постепенно намаляване на кортикостероидите. Постепенно намаляване на преднизолон не трябва да се има предвид, докато стойностите на AST/ALT не станат по-ниски от $2 \times \text{ULN}$, както и докато всички други измерени стойности (напр. общ билирубин) се върнат в нормални граници (вж. точка 4.2). Ако пациентът е клинично стабилен с незначителни находки в края на периода на постепенното намаляване на кортикостероидите, чернодробната функция трябва да продължи да се наблюдава на всеки две седмици в рамките на още един месец.

Тромбоцитопения

Наблюдавано е преходно намаляване на броя на тромбоцитите, някои от които отговарят на критериите за тромбоцитопения, в клиничните проучвания с онасемноген абепарвовек. В повечето случаи най-ниска стойност на тромбоцитите настъпва през първата седмица след инфузията на онасемноген абепарвовек.

Съобщават се постмаркетингови случаи с брой на тромбоцитите $<25 \times 10^9/l$ в рамките на две седмици след приложение.

Броят на тромбоцитите трябва да се изследва преди инфузия на онасемноген абепарвовек и да се следи внимателно в рамките на първите две седмици след инфузията, както и редовно занапред, поне всяка седмица през първия месец и веднъж на две седмици през втория и третия месец, докато броят на тромбоцитите не се върне към изходните стойности.

Тромботична микроангиопатия

Съобщават се случаи на възникване на тромботична микроангиопатия (thrombotic microangiopathy, TMA) с онасемноген абепарвовек (вж. точка 4.8). Като цяло случаите възникват в рамките на първите две седмици след инфузията с онасемноген абепарвовек. TMA е остро и животозастрашаващо заболяване, което се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия. Съобщава се за случаи с летален изход. Наблюдава се също и остро увреждане на бъбреците. В някои случаи се съобщава за едновременно активиране на имунната система (напр. инфекции, ваксинации) (вж. точки 4.2 и 4.5 за информацията относно приложението на ваксинациите).

Тромбоцитопенията е ключова характеристика на TMA, следователно броят на тромбоцитите трябва внимателно да се следи в рамките на първите две седмици след инфузията и редовно занапред (вж. подточка „Тромбоцитопения“). В случай на тромбоцитопения трябва да се предприеме навременна допълнителна оценка, включително диагностично изследване за хемолитична анемия и бъбречна дисфункция. Ако пациентите показват клинични признаци, симптоми или лабораторни находки, съответстващи на TMA, трябва веднага да се направи консултация със специалист за лечението на TMA според клиничните показания. Лицата, полагащи грижи, трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите на TMA и трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ, ако възникнат такива симптоми.

Повишен тропонин-I

Наблюдавани са повишения на нивата на сърдечния тропонин-I след инфузия на онасемноген абепарвовек (вж. точка 4.8). Повишени нива на тропонин-I, установени при някои пациенти, могат да сочат за потенциално увреждане на миокардната тъкан. Въз основа на тези находки и наблюдаваната сърдечна токсичност при мишки, нивата на тропонин-I трябва да бъдат изследвани преди инфузията на онасемноген абепарвовек и да се наблюдават най-малко 3 месеца след инфузията на онасемноген абепарвовек или до връщане на нивата в рамките на нормалните референтни граници за пациентите със СМА. Да се обмисли консултация със специалист кардиолог, ако е необходимо.

Системен имунен отговор

Поради повишения риск от сериозен системен имунен отговор се препоръчва пациентите да са клинично стабилни по отношение на общото си здравословно състояние (напр. хидратация и хранителен статус, липса на инфекция) преди инфузията с онасемноген абепарвовек. Лечението не трябва да се започва при едновременно наличие на активни инфекции, както остри (като остри респираторни инфекции или остър хепатит), така и неконтролирани хронични (като хроничен активен хепатит В), докато инфекцията не отшуми и пациентът е клинично стабилен (вж. точки 4.2 и 4.4).

Схемата за имуномодулация (вж. точка 4.2) може също да повлияе на имунния отговор към инфекции (напр. респираторни), което потенциално води до по-тежко клинично протичане на инфекцията. Пациентите с инфекция са изключени от участие в клиничните изпитвания с онасемноген абепарвовек. Препоръчва се повишена бдителност при превенция, проследяване и лечение на инфекция преди и след инфузията с онасемноген абепарвовек. Сезонните профилактични лечения, които предотвратяват инфекции с респираторно-синцитиален вирус (RSV), се препоръчват и трябва да бъдат актуални. Където е възможно, схемата на ваксинация на пациента трябва да се коригира, за да се приспособи съпътстващото приложение на кортикостероид преди и след инфузия на онасемноген абепарвовек (вж. точка 4.5).

Ако продължителността на лечението с кортикостероиди се удължава или е повишена дозата, лекуващият лекар трябва да е запознат с вероятността от надбъбречна недостатъчност.

Отделяне

Временното отделяне на онасемноген абепарвовек се осъществява предимно чрез екскрементите. Лицата, полагащи грижи, и семействата на пациентите трябва да бъдат информирани относно следните указания за правилното боравене с изпражненията на пациента:

- изисква се добра хигиена на ръцете, когато се влиза в пряк контакт с екскрементите на пациента, в продължение на най-малко 1 месец след лечение с онасемноген абепарвовек;
- пелените за еднократна употреба може да се опаковат в двойни найлонови торби и да се изхвърлят в битовите отпадъци.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани със Zolgensma, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 4,6 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,23% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастен. Всеки флакон с 5,5 ml съдържа 25,3 mg натрий и всеки флакон с 8,3 ml съдържа 38,2 mg натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Опитът от употребата на онасемноген абепарвовек при пациенти, получаващи хепатотоксични лекарствени продукти или използващи хепатотоксични вещества, е ограничен. Безопасността на онасемноген абепарвовек при тези пациенти не е установена.

Опитът от употребата на съпътстващи вещества за 5q СМА, е ограничен.

Ваксинации

Когато е възможно, схемата на ваксинация на пациента трябва да бъде коригирана, за да се приспособи съпътстващото приложение на кортикостероиди преди и след инфузия на онасемноген абепарвовек (вж. точки 4.2 и 4.4). Препоръчва се сезонна профилактика за RSV (вж. точка 4.4). Живите ваксини, като например срещу морбили, паротит и рубеола (MMR) и срещу варицела, не трябва да се прилагат на пациенти на имunosупресия с доза стероид (т.е. ≥ 2 седмици дневен прием на 20 mg или 2 mg/kg телесно тегло на преднизолон или еквивалент).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липсват данни за употребата по време на бременност или кърмене при хора и не са провеждани проучвания върху фертилитета или репродукцията при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Онасемноген абепарвовек не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на онасемноген абепарвовек е оценена при 99 пациенти, които са получили онасемноген абепарвовек в препоръчителната доза ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) в 5 открити клинични проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции след приложение са повишени чернодробни ензими (24,2%), хепатотоксичност (9,1%), повръщане (8,1%), тромбоцитопения (6,1%), повишен тропонин (5,1%) и пирексия (5,1%) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, идентифицирани при онасемноген абепарвовек при всички пациенти, лекувани с интравенозна инфузия в препоръчителната доза с причинно-следствена връзка към лечението, са представени в Таблица 3. Нежеланите реакции са класифицирани според системно-органната класификация и честота по MedDRA. Категориите по честота се определят съгласно следните конвенции: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Табличен списък на нежеланите реакции към онасемноген абепарвовек

Нежелани реакции по MedDRA системно-органен клас/предпочитан термин и честота	
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Тромбоцитопения ¹⁾
С неизвестна честота	Тромботична микроангиопатия ²⁾³⁾
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Повръщане
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Хепатотоксичност ⁴⁾
С неизвестна честота	Остра чернодробна недостатъчност ²⁾³⁾
С неизвестна честота	Остро чернодробно увреждане ²⁾
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Пирексия
Изследвания	
Много чести	Повишени чернодробни ензими ⁵⁾
Чести	Повишен тропонин ⁶⁾
¹⁾ Тромбоцитопения включва тромбоцитопения и понижен брой тромбоцити. ²⁾ Нежелани реакции, свързани с лечението, съобщени извън клиничните проучвания преди пускането на пазара, включително в постмаркетинговите условия. ³⁾ Включва случаи с летален изход. ⁴⁾ Хепатотоксичност включва чернодробна стеатоза и хипертрансаминаземия. ⁵⁾ Повишени чернодробни ензими включва: повишена аланин аминотрансфераза, повишен амоняк, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими, повишени стойности на чернодробните функционални тестове и повишени трансаминази. ⁶⁾ Повишен тропонин включва повишен тропонин, повишен тропонин-Т и повишен тропонин-І (съобщавани извън клиничните проучвания, включително в постмаркетинговите условия).	

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатобилиарни нарушения

В клиничните проучвания повишени трансаминази $> 2 \times \text{ULN}$ (а в някои случаи $> 20 \times \text{ULN}$) са наблюдавани при 31% от пациентите, лекувани с препоръчителната доза. Тези пациенти са били клинично асимптоматични и при никой от тях не са наблюдавани клинично значими повишения на билирубин. Повишенията в серумните трансаминази обикновено са отшумявали при лечение с преднизолон и пациентите се възстановяват без клинични последствия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Извън клиничните проучвания, включително в постмаркетинговите условия, се съобщава за деца, развили признаци и симптоми на остра чернодробна недостатъчност (напр. жълтеница, коагулопатия, енцефалопатия) обикновено в рамките на 2 месеца след лечението с онасемноген абепарвовек, въпреки приема на кортикостероиди преди и след инфузията. Съобщава се за случаи на остра чернодробна недостатъчност с летален изход.

Преходна тромбоцитопения

В клиничните проучвания преходно намаляване спрямо изходните стойности в средния брой на тромбоцитите, някои от които отговарят на критериите за тромбоцитопения (6,1%), се наблюдава в много моменти от времето след прилагане на дозата и обикновено отшумява в рамките на две седмици. Намаляването на броя на тромбоцитите е по-ясно изразено през първата седмица от лечението. Съобщават се постмаркетингови случаи с преходно намаляване на броя на тромбоцитите до $<25 \times 10^9/l$ в рамките на две седмици след приложение (вж. точка 4.4).

Повишаване в нивата на тропонин-I

Наблюдавани са повишения до 0,2 mcg/l на нивата на сърдечния тропонин-I след инфузия на онасемноген абепарвовек. В програмата на клиничното проучване не са наблюдавани клинично значими сърдечни находки след приложение на онасемноген абепарвовек (вж. точка 4.4).

Имуногенност

Титрите на анти-AAV9 антитела са измерени преди и след генната терапия в клинични проучвания (вж. точка 4.4). Всички пациенти, които са получили онасемноген абепарвовек, са имали анти-AAV9 титри на или под 1:50 преди лечението. Средните повишения от изходното ниво в AAV9 титъра са наблюдавани при всички пациенти, с изключение на 1 времева точка за нивата на титри на антитела към AAV9 пептида, отразявайки нормалния отговор на не-свой вирусен антиген. Някои пациенти са имали AAV9 титри, превишаващи нивото на количествено определяне, но повечето от тези пациенти не са имали потенциално клинично значими нежелани реакции. По този начин не е установена връзка между високите титри на анти-AAV9 антителата и потенциала за нежелани реакции или параметрите за ефикасност.

В клинично проучване AVXS-101-CL-101 16 пациенти са преминали скрининг за титър на антитела на анти-AAV9: 13 са имали титри под 1:50 и са включени в проучването; трима пациенти са имали титри по-големи от 1:50, двама от които са повторно изследвани след прекъсване на кърменето и техните титри са измерени на по-малко от 1:50, и двамата са включени в проучването. Няма информация дали кърменето трябва да бъде ограничено при майки, които може да са серопозитивни за анти-AAV9 антитела. Всички пациенти са имали титър на AAV9 антитяло по-малко или равно на 1:50 преди лечение с онасемноген абепарвовек и впоследствие демонстрират увеличение на титрите на анти-AAV9 антитела до най-малко 1:102 400 и до повече от 1:819 200.

Откриването на образуването на антитела силно зависи от чувствителността и спецификата на анализа. Освен това наблюдаваната честота на позитивността на антителата (включително неутрализиращи антитела) в даден анализ може да се повлияе от няколко фактора, включително методология на анализа, обработка на пробите, време за събиране на пробите, съпътстващи лекарствени продукти и основно заболяване.

Никой от пациентите, лекувани с онасемноген абепарвовек, не демонстрира имунен отговор на трансгена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсват данни от клинични проучвания по отношение на предозирането на онасемноген абепарвовек. Препоръчва се коригиране на дозата на преднизолон, внимателно клинично наблюдение и мониторинг на лабораторните параметри (включително клинична химия и хематология) за системен имунен отговор (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за нарушения на мускулно-скелетната система, АТС код: M09AX09

Механизъм на действие

Онасемноген абепарвовек е генна терапия, предназначена да въведе функционално копие на гена на преживяемост на двигателния неврон (*SMN1*) в трансдуцираните клетки, за справяне с моногенната първопричина за болестта. Като осигурява алтернативен източник на експресия на *SMN* протеин в двигателните неврони, се очаква да стимулира преживяемостта и функцията на трансдуцирани двигателни неврони.

Онасемноген абепарвовек представлява нерепликиращ се рекомбинантен AAV вектор, който използва AAV9 капсид за доставяне на стабилен, напълно функционален човешки *SMN* трансген. Показана е способността на AAV9 капсида да премине през кръвно-мозъчната бариера и да трансдуцира двигателни неврони. Генът *SMN1*, присъстващ в онасемноген абепарвовек, е предназначен да пребивава като ДНК епизом в ядрото на трансдуцирани клетки и се очаква да бъде стабилно експресиран за продължителен период от време в постмитотичните клетки. Вирусът AAV9 не е известен като причинител на заболявания при хората. Трансгенът се въвежда в прицелните клетки като самостоятелно-комплементарна двойноверижна молекула. Експресията на трансгена се управлява от конститутивен промотор (пилешки β -актинов хибрид, усилен от цитомегаловирус), което води до непрекъсната и устойчива експресия на протеин *SMN*. Доказателството за механизма на действие се подкрепя от неклинични проучвания и от данни за биоразпределение при хора.

Клинична ефикасност и безопасност

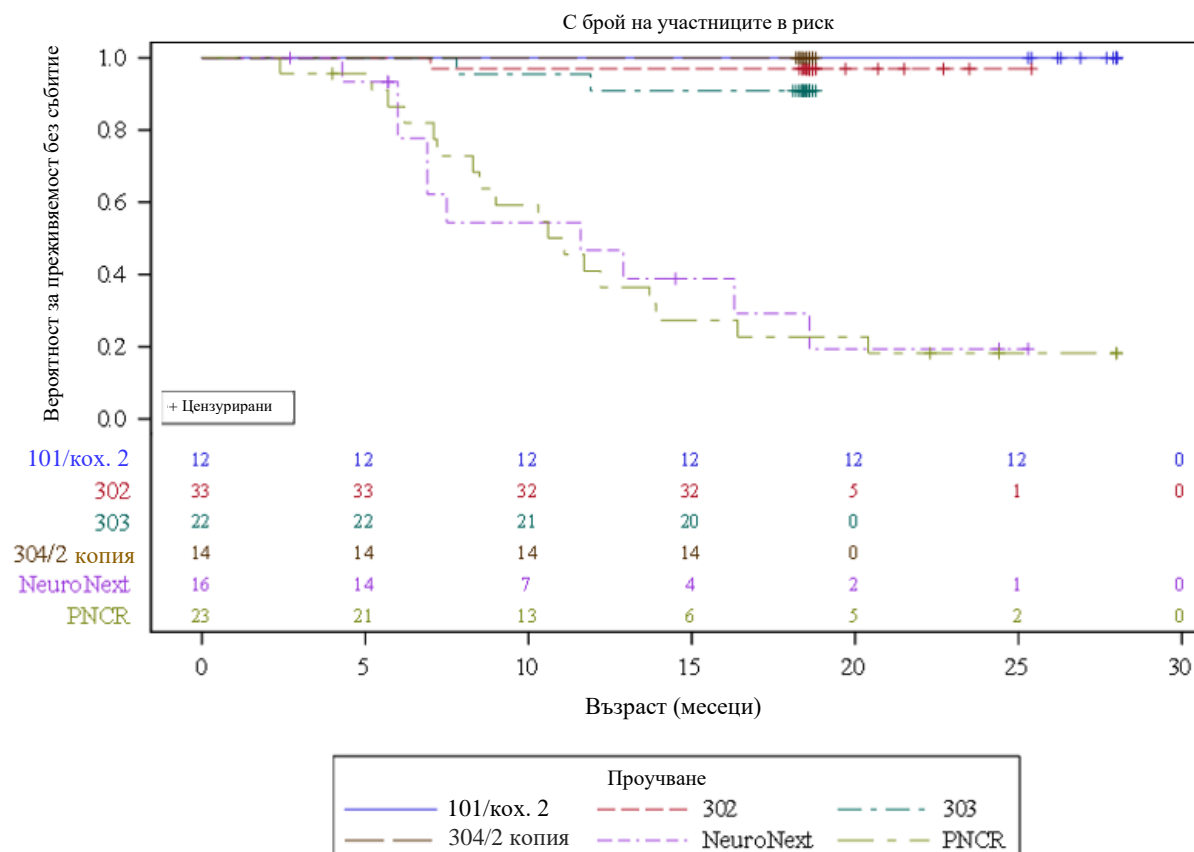
AVXS-101-CL-303 Фаза 3 проучване при пациенти с тип 1 SMA

AVXS-101-CL-303 (Проучване CL-303) е фаза 3, отворено, с едно рамо, с една доза проучване на интравенозно приложение на онасемноген абепарвовек при терапевтичната доза ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Включени са двадесет и двама пациенти със SMA тип 1 и 2 копия на *SMN2*. Преди лечение с онасемноген абепарвовек при нито един от 22-мата пациенти не се налага неинвазивна вентилация (NIV), като всички пациенти са могли да се хранят изключително перорално (т.е., не са имали необходимост от не-перорално хранене). Средният скор на Теста за невромускулни нарушения при бебета на Детската болница във Филаделфия (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND) на изходното ниво е 32,0 (диапазон, 18 до 52). Средната възраст на 22-мата пациенти по време на лечението е 3,7 месеца (0,5 до 5,9 месеца).

От 22-мата включени пациенти, 21 пациенти са преживяли без непрекъсната вентилация (т.е., преживяемост без събитие) до възраст от $\geq 10,5$ месеца, 20 пациенти преживяват до възраст ≥ 14 месеца (ко-първична крайна точка за ефикасност), а 20 пациенти имат преживяемост без събитие до възраст от 18 месеца.

Трима пациенти не завършват проучването, от които 2 пациенти са имали едно събитие (смърт или непрекъснатата вентилация), водещо до 90,9% (95% CI: 79,7%, 100,0%) преживяемост без събитие (живи без непрекъснатата вентилация) на 14-месечна възраст, вижте фигура 1.

Фигура 1 Време (месеци) до смърт или непрекъснатата вентилация, обединени от проучвания на i.v. онасемноген абепарвовек (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304 - кохорта с 2 копия)



PNCR = невромускулни клинични изследвания при педиатрична кохорта с естествен ход на заболяването
 NeuroNext = Кохорта с естествен ход на заболяването в проучване, проведено от Мрежата за върхови постижения в клинични проучвания в областта на неврологията (Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials natural history cohort)

За 14-те пациенти в проучване CL-303, които са постигнали ключовата точка на независимо седене за поне 30 секунди на някое посещение по време на проучването, медианата на възрастта, когато тази точка е демонстрирана за първи път, е била 12,6 месеца (диапазон от 9,2 до 18,6 месеца). Тринадесет пациенти (59,1%) са потвърдили ключовата точка на независимо седене за поне 30 секунди при посещението на месец 18 (ко-първична крайна точка, $p < 0,0001$). Един пациент е постигнал ключовата точка на независимо седене за 30 секунди на 16-месечна възраст, но тази точка не е потвърдена при посещението на месец 18. Потвърдените с видео ключови точки на развитие за пациенти в проучване CL-303 са обобщени в таблица 4. Трима пациенти не постигнаха никоя от двигателните ключови точки (13,6%), а други 3 пациенти (13,6%) постигнаха задържане на главата като максимална двигателна ключова точка преди окончателното посещение по проучването на 18-месечна възраст.

Таблица 4 Медиана на времето до документирано с видео постигане на двигателна ключова точка в Проучване CL-303

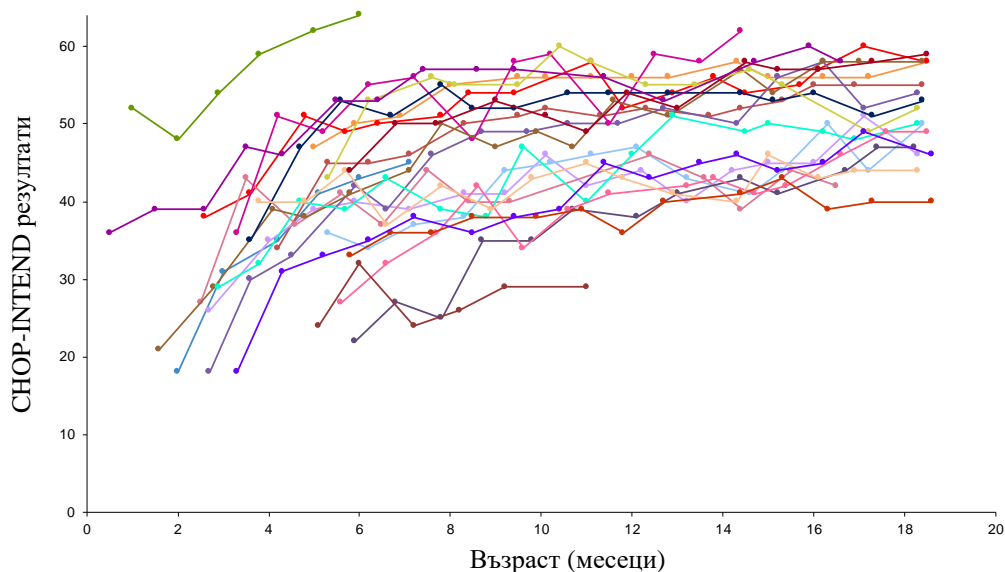
Видео документирана ключова точка	Брой пациенти, постигнали ключова точка n/N (%)	Медиана на възрастта до постигане на ключовата точка (месеци)	95% Доверителен интервал
Задържа главата	17/20* (85,0)	6,8	(4,77, 7,57)
Преобръща се от „по гръб“ до настрани	13/22 (59,1)	11,5	(7,77, 14,53)
Седене без подкрепа за 30 секунди (Bailey)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17, 15,20)
Седене без подкрепа поне 10 секунди (C30)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00, 16,17)

* Съобщено е, че 2-ма пациенти задържат главата си чрез оценка на клиницист на изходно ниво.

Един пациент (4,5%) на 12,9 месеца също може да ходи с помощ. Въз основа на естествения ход на заболяването не се очаква пациентите, които отговарят на критериите за влизане в проучването, да постигнат способността да седят без подкрепа. В допълнение, 18 от 22-мата пациенти на възраст 18 месеца не са зависили от асистирана вентилация.

Наблюдавани са и подобрения в двигателната функция, измерени съгласно CHOP-INTEND, вж. фигура 2. Двадесет и един пациенти (95,5%) са постигнали резултат ≥ 40 в CHOP-INTEND, 14 пациенти (63,6%) са постигнали резултат ≥ 50 в CHOP-INTEND, а 9 пациенти (40,9%) са постигнали резултат ≥ 58 в CHOP-INTEND. Пациентите с нелекувана СМА тип 1 почти никога не постигат резултат ≥ 40 в CHOP-INTEND. Постигане на двигателната ключова точка се наблюдава при някои пациенти въпреки достигането и оставането на определено ниво „плато“ в CHOP-INTEND. Не се наблюдава явна корелация между резултатите в CHOP-INTEND и постигането на двигателната ключова точка.

Фигура 2 CHOP-INTEND резултати за двигателната функция – Проучване CL-303 (N=22)



AVXS-101-CL-302 Фаза 3 проучване при пациенти със СМА тип 1

AVXS-101-CL-302 (проучване CL-302) е фаза 3, открито, с едно рамо, с една доза проучване за интравенозно приложение на онасемноген абепарвовек в терапевтичната доза ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Включени са тридесет и трима пациенти със СМА тип 1 с 2 копия на SMN2. Преди лечението с онасемноген абепарвовек за 9 пациенти (27,3%) се съобщава за нужда от асистирана вентилация и за 9 пациенти (27,3%) се съобщава за необходимост от помощ с храненето. Средните CHOP-INTEND резултати на 33-мата пациенти на изходното ниво е 27,9 (диапазон: 14 до 55). Средната възраст на 33-мата пациенти по време на лечението е 4,1 месеца (диапазон: 1,8 до 6,0 месеца).

От 33-мата включени пациенти (популация за постигане на ефикасност), на един пациент (3%) е приложена доза извън възрастовия диапазон по протокол и следователно не е включен в популацията с намерение за лечение (intent-to-treat, ИТТ). От 32-мата пациенти в ИТТ популацията, един пациент (3%) е починал по време на проучването поради прогресия на заболяването.

От 32-мата пациенти в ИТТ популацията, 14 пациенти (43,8%) са постигнали ключовата точка за седене без подкрепа за поне 10 секунди на всяка визита до и включително визитата на месец 18 (първична крайна точка за ефикасност). Медианата на възрастта, когато тази ключова точка е постигната за пръв път, е 15,9 месеца (диапазон: 7,7 до 18,6 месеца). Тридесет и един пациенти (96,9%) в ИТТ популацията преживяват без непрекъсната вентилация (т.е., преживяемост без събитие) до възраст ≥ 14 месеца (вторична крайна точка за ефикасност).

Допълнителните потвърдени с видео ключови точки на развитие за пациенти в популацията за постигане на ефикасност в проучване CL-302 на всяка визита, до и включително визитата на месец 18, са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5 Медиана на времето до документирано с видео постигане на двигателна ключова точка в проучване CL-302 (популация за постигане на ефикасност)

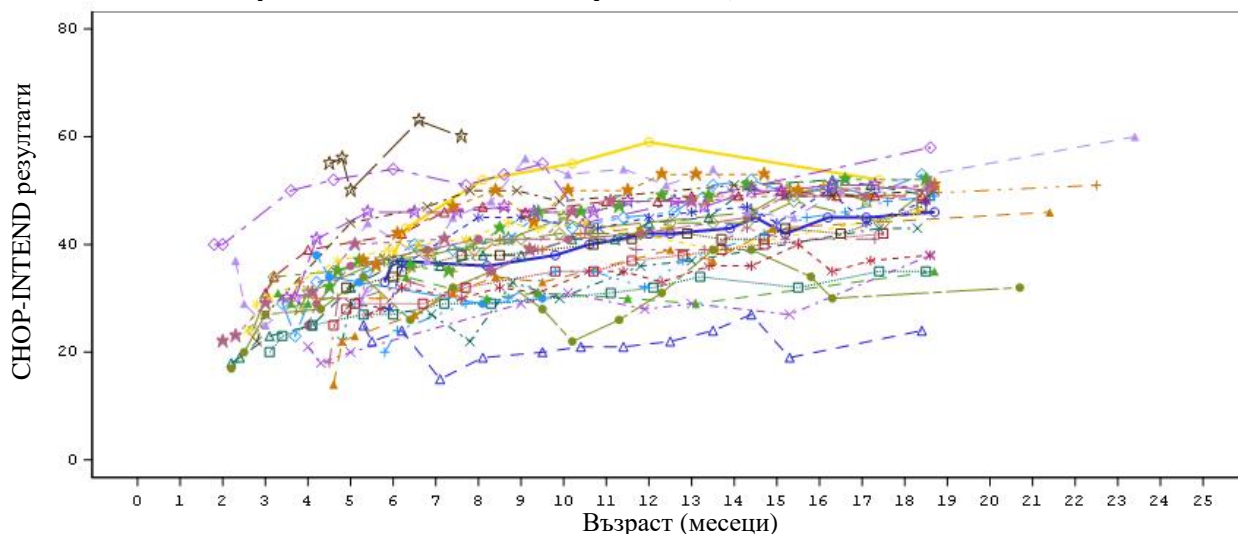
Видео документирана ключова точка	Брой пациенти, постигнали ключова точка n/N (%)	Медиана на възрастта до постигане на ключовата точка (месеци)	95% Доверителен интервал
Задържа главата	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Преобръща се от „по гръб“ до настрани	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Седене без подкрепа за поне 30 секунди	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

* Съобщено е, че 3-ма пациенти задържат главата си чрез оценка на клиницист на изходно ниво.

Един пациент (3%) е постигнал двигателните ключови точки за пълзене, стоене с помощ, самостоятелно стоене, ходене с помощ и самостоятелно ходене, всички до възраст 18 месеца.

От 33-мата включени пациенти, 24 пациенти (72,7%) са постигнали CHOP-INTEND резултат ≥ 40 , 14 пациенти (42,4%) са постигнали CHOP-INTEND резултат ≥ 50 , а 3 пациенти (9,1%) са постигнали CHOP-INTEND резултат ≥ 58 (вж. Фигура 3). Пациенти с нелекувана СМА тип 1 почти никога не постигат CHOP-INTEND резултат ≥ 40 .

Фигура 3 Резултати в CHOP-INTEND за двигателна функция в проучване CL-302 (популация за постигане на ефикасност; N=33)*



*Забележка: Общият резултат, изчислен програмно за един пациент (---▲---) на месец 7 (общ резултат = 3), се счита за невалиден. Не са отбелязани всички елементи и общият резултат трябва да бъде зададен като „липсващ“ (т.е., неизчислен).

AVXS-101-CL-101 Фаза 1 проучване при пациенти със СМА тип 1

Резултатите, наблюдавани в проучване CL-303, се подкрепят от проучване AVXS-101-CL-101 (проучване CL-101), фаза 1 проучване при пациенти със СМА тип 1, в което онасемноген абепарвовек е прилаган като една интравенозна инфузия при 12 пациенти от 3,6 kg до 8,4 kg (възраст от 0,9 до 7,9 месеца). На 14-месечна възраст всички лекувани пациенти са без събития; т.е. преживели без непрекъсната вентилация, в сравнение с 25% в кохортата с естествен ход на заболяването. В края на проучването (24 месеца след дозата) всички лекувани пациенти са били без събития, в сравнение с по-малко от 8% при естествения ход на заболяването, вижте фигура 1.

След 24 месеца проследяване след прилагане на дозата, 10 от 12 пациенти са могли да седят без подкрепа за ≥ 10 секунди, 9 пациенти са били в състояние да седят без поддръжка за ≥ 30 секунди и 2-ма пациенти са били в състояние да стоят и да ходят без помощ. Един от 12 пациенти не постигна задържане на главата като максимална двигателна ключова точка преди навършването на 24-месечна възраст. Десет от 12 пациенти от проучване CL-101 продължават да бъдат проследявани в дългосрочно проучване (до 6,6 години след прилагане на дозата) и всички 10 пациенти са били живи и без непрекъсната вентилация към 23 май 2021 г. Всички пациенти са поддържали постигнатите преди това ключови точки или са постигнали нови ключови точки, като да седят с подкрепа, да стоят с помощ и да ходят самостоятелно. Пет от 10-те пациенти са получили съпътстваща терапия с нусинерсен или ридиплам в някой момент по време на дългосрочното проучване. Следователно поддържането на ефикасността и постигането на ключови точки не може да се припише единствено на онасемноген абепарвовек при всички пациенти. Ключовата точка да стоят с помощ бе новопостигната от 2 пациенти, които никога не са получавали нусинерсен или ридиплам преди момента, в който е постигната тази ключова точка.

AVXS-101-CL-304 Фаза 3 Проучване при пациенти с предсимптомна СМА

Проучване CL-304 е глобално, фаза 3, отворено, с едно рамо, с една доза проучване за интравенозно приложение на онасемноген абепарвовек при предсимптомни новородени пациенти на възраст до 6 седмици с 2 (кохорта 1, n=14) или 3 (кохорта 2, n=15) копия на SMN2.

Кохорта 1

14-те лекувани пациенти с 2 копия на *SMN2* са проследявани до възраст от 18 месеца. Всички пациенти са имали преживяемост без събития до възраст от ≥ 14 месеца без непрекъснатата вентилация.

Всички 14 пациенти са постигнали самостоятелно седене в продължение на поне 30 секунди на всяка визита до визитата на възраст 18 месеца (първична крайна точка за ефикасност), на възраст от 5,7 до 11,8 месеца, като 11 от 14-те пациенти, които са успели да седят самостоятелно на или преди навършване на възраст 279 дни, постигат 99-ти перцентил на развитие от тази важна ключова точка. Девет пациенти са постигнали ключовата точка за самостоятелно ходене (64,3%). Всички 14 пациенти са постигнали CHOP-INTEND скор ≥ 58 на всяка визита до визитата на възраст 18 месеца. По време на проучването на никой пациент не се налага да използва каквато и да е асистирана вентилация или помощ с храненето.

Кохорта 2

15-те лекувани пациенти с 3 копия на *SMN2* са проследявани до възраст от 24 месеца. Всички пациенти са имали преживяемост без събития до възраст 24 месеца без непрекъснатата вентилация.

Всички 15 пациенти са били в състояние да стоят самостоятелно без подкрепа поне 3 секунди (първична крайна точка за ефикасност), на възраст в диапазона от 9,5 до 18,3 месеца, като 14 от 15-те пациенти, които са успели да стоят самостоятелно на или преди възрастта 514 дни, постигат 99-ти перцентил на развитие от тази важна ключова точка. Четиринадесет пациенти (93,3%) са били в състояние да направят поне пет крачки самостоятелно. Всички 15 пациенти са постигнали скор по скала ≥ 4 според подтестовете на Bayley-III за груба и фина моторика (Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests) в рамките на 2 стандартни отклонения от медианата за възрастта на всяка визита след изходното ниво до възраст 24 месеца. По време на проучването нито един пациент няма нужда от каквато и да е асистирана вентилация или помощ с храненето.

Онасемноген абепарвовек не е проучван в клинични проучвания при пациенти с биалелна мутация на гена *SMN1* и само едно копие на *SMN2*.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с онасемноген абепарвовек в една или повече подгрупи на педиатричната популация със спинална мускулна атрофия за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Извършени са проучвания за отделяне на вектора на онасемноген абепарвовек, които оценяват количеството вектор, елиминирано от тялото чрез слюнката, урината и фекалиите.

Онасемноген абепарвовек се открива в пробите от отделящите се продукти след инфузия. Клирънсът на онасемноген абепарвовек е предимно посредством фекалиите и по-голямата част се изчиства в рамките на 30 дни след прилагане на дозата.

Биоразпределението е оценено при 2 пациенти, починали съответно 5,7 месеца и 1,7 месеца след инфузия на онасемноген абепарвовек в доза $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. И при двата случая най-високите нива на векторна ДНК са открити в черния дроб. Векторна ДНК е открита и в далака, сърцето, панкреаса, ингвиналният лимфен възел, скелетните мускули, периферните нерви, бъбреците, белите дробове, червата, половите жлези, гръбначния мозък, главния мозък и тимуса. Имуннооцветяването за SMN протеин показва генерализирана експресия на SMN в оценяваните гръбначни двигателни неврони, невронни и глиални клетки на мозъка и в сърцето, черния дроб, скелетни мускули и други тъкани.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След интравенозно приложение при неонатални мишки векторът се разпределя широко, като най-високите векторни ДНК стойности обикновено се откриват в сърцето, черния дроб, белите дробове и скелетната мускулатура. Експресията на трансгенна иРНК показва подобна закономерност. След интравенозно приложение при ювенилни нечовекоподобни примати векторът се разпределя широко с последваща експресия на трансгенна иРНК, като има тенденция най-високите концентрации на векторна ДНК и трансгенна иРНК да се наблюдават в черния дроб, мускулите и сърцето. Векторна ДНК и трансгенна иРНК и при двата вида са открити в гръбначния мозък, главния мозък и половите жлези.

В основни 3-месечни токсикологични проучвания при мишки, основните идентифицирани прицелни органи на токсичността са сърцето и черният дроб. Находките, свързани с онасемноген абепарвовек в сърдечните камери, включват дозозависимо възпаление, оток и фиброза. В предсърдията се наблюдават възпаление, тромбоза, миокардна дегенерация/некроза и фиброплазия. Ниво без нежелани реакции (No Adverse Event Level, NoAEL) не е идентифицирано за онасемноген абепарвовек в проучвания при мишки, тъй като при най-ниската тествана доза ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg) са наблюдавани вентрикуларно миокардно възпаление/оток/фиброза и предсърдно възпаление. Тази доза се счита за максимално поносимата и е приблизително 1,4 пъти препоръчителната клинична доза. Свързаната с онасемноген абепарвовек смъртност при по-голямата част от мишките е била асоциирана с предсърдна тромбоза и е наблюдавана при $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Причината за смъртността при останалите животни не е определена, въпреки че е открита микроскопична дегенерация/регенерация в сърцата на тези животни.

Находките в черния дроб при мишки представляват хепатоцелуларна хипертрофия, активация на Купферовите клетки и разпръснати хепатоцелуларни некрози. В проучванията за дългосрочна токсичност с интравенозно и интратекално (не е показано за употреба) приложение на онасемноген абепарвовек при ювенилни нечовекоподобни примати, находките в черния дроб, включително едноклетъчна некроза на хепатоцити и овално-клетъчна хиперплазия, доказват частична (i.v.) или пълна (IT) обратимост.

В едно 6-месечно токсикологично проучване, проведено при ювенилни нечовекоподобни примати, приложението на единична доза онасемноген абепарвовек в клинично препоръчаната интравенозна доза, със или без лечение с кортикостероиди, е довело до остро, минимално до леко възпаление на мононуклеарни клетки и невронна дегенерация в дорзалните коренови ганглии (DRG) и тригеминални ганглии (TG), както и аксонална дегенерация и/или глиоза в гръбначния мозък. На 6-ия месец тези непрогресиращи находки водят до пълно отшумяване в TG и частично отшумяване (намалена честота и/или тежест) в DRG и гръбначния мозък. След интратекално приложение на онасемноген абепарвовек (не е показано за употреба), тези остри, непрогресиращи находки се забелязват с минимална до умерена тежест при ювенилни нечовекоподобни примати с частично до пълно отшумяване на 12-ия месец. За тези находки при нечовекоподобни примати няма съотносими клинични наблюдения, следователно клиничното им значение при хора не е известно.

Не са провеждани проучвания с онасемноген абепарвовек за генотоксичност, канцерогенност и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трометамин
Магнезиев хлорид
Натриев хлорид
Полоксамер 188
Солна киселина (за коригиране на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца

След размразяване

След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно и може да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C в оригиналната картонена опаковка в продължение на 14 дни.

След като обемът на дозата бъде изтеглен в спринцовката, той трябва да се влее в рамките на 8 часа. Изхвърлете спринцовката, съдържаща вектор, ако не се влее в рамките на 8-часовия период.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира замразен ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C) веднага след получаване.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Датата на получаване трябва да се отбележи на оригиналната картонена опаковка преди съхраняването на продукта в хладилник.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Онасемноген абепарвовек се доставя във флакон (10 ml полимер Crystal Zenith) със запушалка (20 mm хлоробутилова гума) и запечатване (алуминий, отчупваща се) с цветна капачка (пластмасова), в два различни размера на обема на напълване на флакона — или 5,5 ml, или 8,3 ml.

Дозата на онасемноген абепарвовек и точният брой на необходимите за всеки пациент флакони се изчисляват според теглото на пациента (вж. точка 4.2 и таблица 6 по-долу).

Таблица 6 Конфигурации на картонената опаковка/комплекта

Тегло на пациента (kg)	Флакон 5,5 ml ^a	Флакон 8,3 ml ^b	Общо флакони в картонената кутия
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

^a Номиналната концентрация на флакона е 2×10^{13} vg/ml и съдържа използваем обем не по-малко от 5,5 ml.

^b Номиналната концентрация на флакона е 2×10^{13} vg/ml и съдържа използваем обем не по-малко от 8,3 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Получаване и размразяване на флаконите

- Флаконите се транспортират замразени ($\leq -60^{\circ}\text{C}$). При получаване флаконите трябва да се поставят незабавно в хладилник при температура от 2°C до 8°C и в оригиналната картонена опаковка. Лечението с онасемноген абепарвовек трябва да започне в рамките на 14 дни от получаването на флаконите.
- Флаконите трябва да се размразят преди употреба. Не използвайте онасемноген абепарвовек, ако не е размразен.
- За видове опаковки, съдържащи до 9 флакона, продуктът ще се размрази след около 12 часа в хладилника. За видове опаковки, съдържащи до 14 флакона, продуктът ще се размрази след около 16 часа в хладилника. Като алтернатива и за незабавна употреба размразяването може да се извърши при стайна температура.
- За видове опаковки, съдържащи до 9 флакона, размразяването от замразено състояние ще настъпи след приблизително 4 часа при стайна температура (20°C до 25°C). За видове опаковки, съдържащи до 14 флакона, размразяването от замразено състояние ще настъпи след приблизително 6 часа при стайна температура (20°C до 25°C).
- Преди да изтеглите обема на дозата в спринцовката, леко завъртете размразения продукт. НЕ разклащайте.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви частици или промяна на цвета, след като замразеният продукт се размрази и преди приложение.
- След като се размрази, лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно.
- След размразяване онасемноген абепарвовек трябва да се приложи възможно най-скоро. След като обемът на дозата бъде изтеглен в спринцовката, той трябва да се влее в рамките на 8 часа. Изхвърлете спринцовката, съдържаща вектор, ако не се влее в рамките на 8-часовия период.

Приложение на онасемноген абепарвовек на пациента

За да приложите онасемноген абепарвовек, изтеглете целия обем на дозата в спринцовката. Отстранете въздуха от спринцовката преди интравенозна инфузия чрез венозен катетър.

Предпазни мерки при работа, обезвреждане и случайно излагане на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Трябва да се спазват подходящи предпазни мерки при работа, обезвреждане или случайно излагане на онасемноген абепарвовек:

- Със спринцовката с онасемноген абепарвовек трябва да се борави асептично при стерилни условия.
- По време на работа или приложение на онасемноген абепарвовек трябва да се носят лични предпазни средства (включващи ръкавици, защитни очила, лабораторна престилка и ръкави). Персоналът не трябва да борави с онасемноген абепарвовек, ако по кожата има порязвания или одрасквания.
- Всички разливания на онасемноген абепарвовек трябва да се избършат със салфетка от абсорбираща марля и мястото на разливане трябва да се дезинфектира с помощта на разтвор на белина, последвано от кърпички, напоени със спирт. Всички почистващи материали трябва да бъдат двойно пакетирани и изхвърляни съгласно местните указания за работа с биологични отпадъци.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с биологични отпадъци.
- Всички материали, които може да са в контакт с онасемноген абепарвовек (например флакон, всички материали, използвани за инжектиране, включително стерилни компреси и игли), трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните указания за работа с биологични отпадъци.
- Случайно излагане на онасемноген абепарвовек трябва да се избягва. В случай на излагане на кожата, засегнатият участък трябва да се почисти старателно със сапун и вода в продължение на най-малко 15 минути. В случай на излагане на очите, засегнатото място трябва да се промие обилно с вода в продължение на най-малко 15 минути.

Отделяне

Може да възникне временно отделяне на онасемноген абепарвовек, предимно чрез екскрементите. Лицата, полагащи грижи, и семействата на пациентите трябва да бъдат уведомени за следните указания за правилното боравене с телесните течности и екскрементите на пациента.

- Изисква се добра хигиена на ръцете (носене на защитни ръкавици и старателно измиване на ръцете след това със сапун и топла течаща вода или препарат за дезинфекция на ръце на алкохолна основа), когато се влиза в пряк контакт с телесните течности и екскрементите на пациента, в продължение на най-малко 1 месец след лечението с онасемноген абепарвовек.
- Пелените за еднократна употреба трябва да бъдат запечатани в двойни найлонови торби и могат да се изхвърлят в битовите отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 май 2020 г.
Дата на последно подновяване: 17 май 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Novartis Gene Therapies, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
Съединени щати

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Съединени щати

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди употребата на Zolgensma, във всяка държава членка Притежателят на разрешението за употреба (ПУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всякакви други аспекти на програмата с Националния компетентен орган (НКО).

ПУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка (ДЧ), в която се пуска на пазара Zolgensma, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат Zolgensma, са снабдени със следния Информационен пакет за медицински специалисти:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните ключови послания:

- Преди началото на лечението:
 - Медицинският специалист трябва да оцени графикът на ваксинации на пациента;
 - Уведомете лицето(ата), полагащо(и) грижи за основните рискове при Zolgensma, както и техните признаци и симптоми, включително ТМА, чернодробна недостатъчност и тромбцитопения; относно необходимостта от редовно изследване на кръвта; важността на кортикостероидното лечение; практически съвет относно изхвърлянето на екскрементите;
 - Уведомете лицето(ата), полагащо(и) грижи за необходимостта от повишена бдителност за превенция, проследяване и лечение на инфекции преди и след инфузията със Zolgensma;
 - Пациентите трябва да бъдат изследвани за наличието на AAV9 антитела.
- По време на инфузията:
 - Проверете дали общото здравословно състояние на пациента е подходящо за инфузията (напр. отшумяване на инфекции) или има основание за отлагане;
 - Уверете се, че лечението с кортикостероиди е започнато преди инфузията със Zolgensma.

- След инфузията:
 - Лечението с кортикостероиди трябва да продължи в рамките на поне 2 месеца; и да не се намалява постепенно, докато стойностите на ALT и AST са под $2 \times$ горна граница на нормата (ULN), и всички други измерени стойности, напр. общ билирубин, се върнат в нормални граници;
 - Трябва да се извършва внимателно и редовно проследяване (клинично и лабораторно) на всеки отделен пациент за период от поне 3 месеца;
 - Навременно оценяване на пациентите с влошаване на резултатите от чернодробните функционални тестове и/или признаци и симптоми на остро заболяване;
 - Ако пациентите не се повлияват адекватно от кортикостероидите или се подозира чернодробно увреждане, медицинският специалист трябва да се консултира с детски гастроентеролог или хепатолог;
 - Ако се подозира ТМА, трябва да се проведе консултация със специалист.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка (ДЧ), в която се пуска на пазара Zolgensma, всички лица, полагащи грижи за пациенти, при които се планира лечение със Zolgensma или на които е приложен Zolgensma, са снабдени със следния Информационен пакет за пациента:

- Листовка
- Ръководство за лицата, полагащи грижи

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- Какво е СМА.
- Какво представлява Zolgensma и как действа.
- Разбиране на рисковете, свързани със Zolgensma.
- Лечение със Zolgensma: важна информация преди лечението, в деня на инфузията и след лечението, включително кога да се потърси медицинска помощ.
- Препоръчително е пациентите да имат адекватно общо здравословно състояние (напр. хидратация и хранителен статус, липса на инфекция) преди лечението със Zolgensma, в противен случай лечението може да бъде отложено.
- Zolgensma може да увеличи риска от неправилно съсирване на кръвта в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия). Като цяло случаите възникват в рамките на първите две седмици след инфузията с онасемноген абепарвовек. Тромботичната микроангиопатия е сериозна и може да доведе до смърт. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите признаци и симптоми като синини, припадъци или намаляване на количеството отделена урина. На Вашето дете ще се извършват редовни изследвания на кръвта за проверка на понижения в броя на тромбоцитите, клетките, отговорни за кръвосъсирването, за период от поне 3 месеца след лечението. В зависимост от стойностите и други признаци и симптоми, може да се изискат допълнителни оценки.
- Zolgensma може да понижи броя на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения). Като цяло случаите възникват в рамките на първите две седмици след инфузията с онасемноген абепарвовек. Възможните признаци за нисък брой на тромбоцити в кръвта, за които трябва да следите, след като на детето Ви е приложен Zolgensma, включват необичайно образуване на синини или кръвене. Говорете с Вашия лекар, ако забележите признаци като образуване на синини или кръвене за по-дълъг период от обичайното, в случай че детето Ви се нарани.

- Zolgensma може да доведе до повишаване на ензимите (протеини в организма), произведени от черния дроб. В някои случаи, Zolgensma може да засегне чернодробната функция и да доведе до чернодробно увреждане. Чернодробното увреждане може да доведе до сериозни последици, включително чернодробна недостатъчност и смърт. Възможните признаци, за които трябва да наблюдавате детето си след като му бъде приложено това лекарство, са повръщане, жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите) или намалена бдителност. Незабавно уведомете лекаря на Вашето дете, ако забележите развитие на някакви симптоми при детето си, предполагащи увреждане на черния дроб. Преди да се започне лечението със Zolgensma, на детето Ви ще се извърши изследване на кръвта, за да се провери колко добре работи черният дроб. На детето Ви ще се извършват също редовни кръвни изследвания за период от поне 3 месеца след лечението, за да се следи за повишаване на чернодробните ензими. В зависимост от стойностите и други признаци и симптоми, може да се изискат допълнителни оценки.
 - На Вашето дете ще бъде приложено кортикостероидно лекарство, като преднизолон, преди лечението със Zolgensma и за период от около 2 месеца или по-дълго след лечението със Zolgensma. Кортикостероидното лекарство ще помогне за справяне с ефектите от Zolgensma, като повишаване на чернодробните ензими, които детето Ви може да получи след лечение със Zolgensma.
 - Уведомете Вашия лекар в случай на повръщане преди или след лечението със Zolgensma, за да сте сигурни, че детето Ви няма да пропусне прилагането на дозата кортикостероиди.
 - Преди и след лечението със Zolgensma е важно да се предотвратят инфекции като се избягват ситуацияите, които може да повишат риска от развитие на инфекция при детето Ви. Лицата, полагащи грижи и хората в близък контакт с пациента трябва да спазват практиките за предотвратяване на инфекции (напр. хигиена на ръцете, етикет при кашляне/кихане, ограничаване на потенциалните контакти). Уведомете лекаря незабавно при признаци и симптоми предполагащи инфекция, като респираторна инфекция (кашлица, хрипове, кихане, хрема, възпалено гърло или повишена температура) преди инфузията, тъй като може да се наложи отлагане на инфузията, докато инфекцията премине, както и при такива симптоми след лечение със Zolgensma, тъй като това може да доведе до медицински усложнения, които налагат спешна медицинска помощ.
 - Допълнителна полезна информация (поддържащи грижи, местни асоциации).
 - Данните за контакт на лекаря/лекаря, назначаващ лечението.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел допълнително охарактеризиране и осмисляне на резултатите при пациенти с диагноза СМА, включително дългосрочната безопасност и ефективност на Zolgensma, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проспективен наблюдателен регистър AVXS-101-RG-001 според съгласуван протокол.	Окончателен доклад по проучването: 2038 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – УНИВЕРСАЛНО ЕТИКЕТИРАНЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zolgensma 2×10^{13} векторни геноми/ml инфузионен разтвор
онасемноген абепарвовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа онасемноген абепарвовек, еквивалентен на 2×10^{13} векторни геноми/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също така съдържа трометамин, магнезиев хлорид, натриев хлорид, полуксамер 188, солна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

Флакон 8,3 ml x 2

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 1

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 2

Флакон 8,3 ml x 3

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 2

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 3

Флакон 8,3 ml x 4

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 3

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 4

Флакон 8,3 ml x 5

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 4

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 5

Флакон 8,3 ml x 6

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 5

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 6

Флакон 8,3 ml x 7

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 6

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 7

Флакон 8,3 ml x 8

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 7

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 8

Флакон 8,3 ml x 9

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 8

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 9

Флакон 8,3 ml x 10

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 9

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 10

Флакон 8,3 ml x 11

Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 10

Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 11

Флакон 8,3 ml x 12
Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 11
Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 12
Флакон 8,3 ml x 13
Флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 12
Флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 13
Флакон 8,3 ml x 14

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За интравенозно приложение
Само за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Трябва да се използва в рамките на 14 дни от получаването

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен при $\leq -60^{\circ}\text{C}$.
Да се съхранява в хладилник $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ веднага след получаване.
Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.
Неизползваното лекарство или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с биологични отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ПРОМЕНЛИВИ ДАННИ (да се отпечата директно върху картонената кутия по време на опаковане)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zolgensma 2×10^{13} векторни геноми/ml инфузионен разтвор
онасемноген абепарвовек
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

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

EU/1/20/1443/028 – флакон 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/029 – флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/030 – флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/031 – флакон 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/032 – флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/033 – флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/034 – флакон 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/035 – флакон 5,5 ml x 2, флакон 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/036 – флакон 5,5 ml x 1, флакон 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/037 – флакон 8,3 ml x 14

6. ДРУГО

Тегло на пациента

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

Дата на получаване:

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

PC

SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zolgensma 2×10^{13} векторни геноми/ml инфузионен разтвор
онасемноген абепарвовек
интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5,5 ml

8,3 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Zolgensma 2×10^{13} векторни геноми/ml инфузионен разтвор онасемноген абепарвовек (*onasemnogene abeparvovec*)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която детето Ви е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди на детето Ви да бъде дадено това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zolgensma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди на детето Ви да се приложи Zolgensma
3. Как се прилага Zolgensma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zolgensma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zolgensma и за какво се използва

Какво представлява Zolgensma

Zolgensma е вид лекарство, наречено „генна терапия“. То съдържа активното вещество онасемноген абепарвовек, което съдържа човешки генетичен материал.

За какво се използва Zolgensma

Zolgensma се използва за лечение на спинална мускулна атрофия (СМА), рядко срещано и тежко наследствено заболяване.

Как действа Zolgensma

СМА настъпва при липсата на ген или при наличието на аномална версия на гена, необходим за образуването на основен протеин, наречен протеин за „преживяемост на двигателните неврони“. Липсата на този протеин кара нервите, които контролират мускулите (двигателните неврони) да умират. Това води до отслабване и до загуба на мускулите, с крайна загуба на движение.

Това лекарство действа, като доставя напълно функциониращо копие на гена за „преживяемост на двигателните неврони“, който след това помага на организма да произвежда достатъчно протеин за „преживяемост на двигателните неврони“. Генът се доставя в клетките, където е необходим, като се използва модифициран вирус, който не причинява заболяване при хората.

2. Какво трябва да знаете, преди на детето Ви да се приложи Zolgensma

НЕ използвайте Zolgensma

- Ако Вашето дете е алергично към онасемноген абепарвовек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Лекарят на Вашето дете ще проверява за антитела преди лечението, които да му помогнат да реши дали това лекарство е подходящо за него.

Проблеми с черния дроб

Говорете с лекаря или медицинската сестра на детето Ви, преди това лекарство да се приложи на детето Ви, ако то има или е имало проблеми с черния дроб. Това лекарство може да доведе до увеличаване на ензимите (протеини в организма), произвеждани от черния дроб или увреждане на черния дроб. Увреждането на черния дроб може да доведе до сериозни последици, включително чернодробна недостатъчност и смърт. Възможните признаци, за които трябва да наблюдавате детето си след като му е приложено това лекарство, включват повръщане, жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите) или намалена бдителност (вижте точка 4 за повече информация). Незабавно уведомете лекаря на Вашето дете, ако забележите, че детето Ви получи симптоми, сочещи за увреждане на черния дроб.

Преди да започне лечението със Zolgensma, на Вашето дете ще се извърши изследване на кръвта, за да се провери колко добре работи черният дроб. На детето Ви ще се извършват също редовни кръвни изследвания поне 3 месеца след лечението, за да се следи за повишаване на чернодробните ензими.

Инфекция

Инфекция (например простуда, грип или бронхиолит) преди или след лечението със Zolgensma може да доведе до по-сериозни усложнения. Лицата, които полагат грижи и хората в близък контакт с пациента трябва да спазват практики за предотвратяване на инфекции (например хигиена на ръцете, етикет при кашляне/кихане, ограничаване на потенциалните контакти). Трябва да следите за признаци на инфекция като кашлица, хрипове, кихане, хрема, възпалено гърло или повишена температура. Кажете веднага на лекаря на Вашето дете, ако забележите, че детето Ви получи симптоми, сочещи за инфекция **преди** или **след** лечението със Zolgensma.

Редовни кръвни изследвания

Това лекарство може да понижи броя на тромбоцитите (тромбоцитопения). Трябва да следите за възможни признаци за нисък брой на тромбоцитите, след като на детето Ви бъде приложен Zolgensma, като кръвонасядания или кървене (за повече информация вижте точка 4). Повечето от съобщените случаи на нисък брой на тромбоцитите са възникнали в рамките на първите две седмици след приложение на Zolgensma на детето.

Zolgensma може да повиши нивата на вид протеин в сърцето, наречен тропонин-I, който може да сочи за увреждане на сърцето. Трябва да следите за възможни проблеми със сърцето, след като на детето Ви бъде приложено това лекарство, като блед сив или син цвят на кожата, затруднено дишане, подуване на ръцете и краката, или корема (за повече информация вижте точка 4).

Преди да започне лечението със Zolgensma, на Вашето дете ще се извърши изследване на кръвта, за да се провери броя на кръвните клетки (включително червените кръвни клетки и тромбоцитите), както и нивото на тропонин-I в организма му. Също така ще се извърши и изследване на кръвта, за да се провери нивото на креатинин, който е показател за това как работят бъбреците. На Вашето дете ще се провеждат също редовни кръвни изследвания за период от време след лечението, за да се следи за промени в тромбоцитите и нивата на тропонин-I.

Неправилно съсирване на кръвта в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия)

Има съобщения за пациенти, при които е възникнала тромботична микроангиопатия, като цяло в първите две седмици след лечението със Zolgensma. Тромботичната микроангиопатия е придружена от понижаване на броя на червените кръвни клетки и на клетките, участващи в кръвосъсирването (тромбоцити), като може да доведе до смърт. Тези кръвни съсиреци може да засегнат бъбреците на Вашето дете. Лекарят на Вашето дете може да поиска да провери кръвта на детето Ви (броя на тромбоцитите) и кръвното налягане. Възможни признаци, за които трябва да следите, след като Вашето дете приеме Zolgensma, включват лесно образуване на синини, припадъци (гърчове) или намаляване на количеството на отделената урина (вижте точка 4 за повече информация). Потърсете спешна медицинска помощ, ако при Вашето дете възникне някой от тези признаци.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

След като на детето Ви е приложено лечение със Zolgensma, даряването на кръв, органи, тъкани или клетки няма да бъде възможно. Това е така, защото Zolgensma е лекарство за генна терапия.

Други лекарства и Zolgensma

Трябва да кажете на лекаря или медицинската сестра на Вашето дете, ако детето Ви приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

Преднизолон

На Вашето дете ще бъде приложено и кортикостероидно лекарство като преднизолон за период от около 2 месеца или по-дълго (вижте също точка 3) като част от лечението със Zolgensma. Кортикостероидното лекарство ще помогне за справяне с повишаване на чернодробните ензими, което детето Ви може да развие след приложение на Zolgensma.

Ваксинации

Тъй като кортикостероидите могат да повлияят на имунната (защитната) система на организма, **лекарят на детето Ви може да реши да забави прилагането на някои ваксинации**, докато детето Ви получава лечение с кортикостероиди. Говорете с лекаря или медицинската сестра на детето Ви, ако имате някакви въпроси.

Zolgensma съдържа натрий

Това лекарство съдържа 4,6 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,23% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастен. Всеки флакон с 5,5 ml съдържа 25,3 mg натрий и всеки флакон с 8,3 ml съдържа 38,2 mg натрий.

Допълнителна информация за родителите/лицата, полагащи грижи

Напреднала СМА

Zolgensma може да спаси живите двигателни неврони, но не спасява мъртвите двигателни неврони. При децата с не толкова тежки симптоми на СМА (като липса на рефлексии или намален мускулен тонус) може да има достатъчно живи двигателни неврони, за да се получи значителна полза от лечение със Zolgensma. Zolgensma може да не действа толкова добре при деца с тежка мускулна слабост или парализа, проблеми с дишането или които не могат да преглъщат, или при деца със значителни малформации (като сърдечен порок), включително пациенти със СМА тип 0, тъй като може да има ограничена възможност за подобрение след лечение със Zolgensma. Лекарят на Вашето дете ще реши дали на Вашето дете трябва да се прилага това лекарство.

Грижи за хигиената

Активното вещество в Zolgensma може временно да се отдели чрез екскрементите (изпражнения, урина) на детето Ви: това се нарича „изхвърляне“. Родителите и лицата, полагащи грижи, трябва да спазват добра хигиена на ръцете в продължение на 1 месец след като на детето Ви е приложен Zolgensma. Носете предпазни ръкавици, когато влизате в пряк контакт с телесните течности или с екскрементите на детето Ви и измивайте ръцете си старателно след това със сапун и топла течаша вода, или с дезинфекциращ препарат на алкохолна основа. За изхвърляне на замърсени пелени и други отпадъци трябва да се използват двойни торби. Пелените за еднократна употреба може да продължат да се изхвърлят в битовите отпадъци.

Трябва да продължите да следвате тези инструкции в продължение на поне 1 месец след лечението на детето Ви със Zolgensma. Говорете с лекаря или медицинската сестра на детето Ви, ако имате някакви въпроси.

3. Как се прилага Zolgensma

Zolgensma ще се приложи от лекар или медицинска сестра, обучени за лечение на заболяването на Вашето дете.

Лекарят ще определи количеството на Zolgensma, което детето Ви ще получи, в зависимост от теглото на детето. Zolgensma се прилага интравенозно (във вена) чрез еднократна инфузия (вливане) за около 1 час.

Zolgensma ще се приложи на детето Ви само ВЕДНЪЖ.

На детето Ви ще се приложи и преднизолон (или друг кортикостероид) през устата, което започва 24 часа преди да бъде приложен Zolgensma. Дозата кортикостероид ще зависи също от теглото на Вашето дете. Лекарят на Вашето дете ще пресметне общата доза, която да се приложи.

На Вашето дете ще се прилага лечение с кортикостероид ежедневно за около 2 месеца след прилагането на дозата Zolgensma, или докато чернодробните ензими на детето Ви се понижат до приемливо ниво. Лекарят бавно ще намалява дозата кортикостероид до пълното спиране на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или медицинската сестра на детето Ви.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако детето Ви развие някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кръвонасядания или кръвене по-дълго от обичайното, ако детето Ви е наранено – това може да са признаци на нисък брой на тромбоцитите в кръвта.
- блед сив или син цвят на кожата, затруднено дишане (например бързо дишане, задух), подуване на ръцете и краката, или корема – това може да са признаци на възможни проблеми със сърцето.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- повръщане, жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите) или намалена бдителност – това може да са признаци на увреждане на черния дроб (включително чернодробна недостатъчност).
- лесно образуване на синини, припадъци (гърчове), намаляване на количеството отделена урина – това може да бъдат признаци на тромботична микроангиопатия.

Говорете с лекаря или медицинската сестра на детето си, ако детето Ви развие други нежелани реакции. Те могат да включват:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- кръвни изследвания, сочещи за повишаване на чернодробните ензими.

Често (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- повръщане;
- повишена температура.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако детето Ви получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zolgensma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Информацията по-долу е предназначена за медицинските специалисти, които ще приготвят и прилагат лекарството.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Флаконите ще бъдат транспортирани замразени (при или под -60°C).

При получаване флаконите трябва да се поставят незабавно в хладилник при температура от 2°C до 8°C и в оригиналната картонена опаковка. Лечението със Zolgensma трябва да започне в рамките на 14 дни от получаването на флаконите.

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с биологични отпадъци. Тъй като този лекарствен продукт ще се поставя от лекар, лекарят е отговорен за правилното изхвърляне на продукта. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zolgensma

- Активно вещество: онасемноген абепарвовек. Всеки флакон съдържа онасемноген абепарвовек с номинална концентрация 2×10^{13} векторни геноми/ml.
- Други съставки: трометамин, магнезиев хлорид, натриев хлорид, полуксамер 188, солна киселина (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

Как изглежда Zolgensma и какво съдържа опаковката

Zolgensma е бистър до леко непрозрачен, безцветен до белезникав инфузионен разтвор.

Zolgensma може да се доставя във флакони, съдържащи номинален обем на напълване 5,5 ml или 8,3 ml. Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Всяка опаковка съдържа между 2 и 14 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Моля, направете справка в Кратката характеристика на продукта (КХП) преди употреба.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми. Трябва да се следват местните указания, приложими за работа с биологични отпадъци.

Работа

- Със Zolgensma трябва да се борави асептично при стерилни условия.
- По време на работа или приложение на Zolgensma трябва да се носят лични предпазни средства (включващи ръкавици, защитни очила, лабораторна престилка и ръкави). Персоналът не трябва да борави със Zolgensma, ако по кожата има порязвания или одрасквания.
- Всички разливания на Zolgensma трябва да се избършат със салфетка от абсорбираща марля и мястото на разливане трябва да се дезинфекцира с помощта на разтвор на белина, последвано от кърпички, напоени със спирт. Всички почистващи материали трябва да бъдат двойно пакетирани и изхвърлени съгласно местните указания за работа с биологични отпадъци.
- Всички материали, които може да са влезли в контакт със Zolgensma (например флакон, всички материали, използвани за инжектиране, включително стерилни компреси и игли), трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните указания за работа с биологични отпадъци.

Случайно излагане

Случайно излагане на Zolgensma трябва да се избягва.

В случай на излагане на кожата, засегнатият участък трябва да се почисти старателно със сапун и вода в продължение на най-малко 15 минути. В случай на излагане на очите, засегнатото място трябва да се промие обилно с вода в продължение на най-малко 15 минути.

Съхранение

Флаконите ще бъдат транспортирани замразени (при или под -60°C). При получаване флаконите трябва да се поставят незабавно в хладилник при температура от 2°C до 8°C и в оригиналната картонена опаковка. Лечението със Zolgensma трябва да започне в рамките на 14 дни от получаването на флаконите. Датата на получаване трябва да се отбележи на оригиналната картонена опаковка преди съхраняването на продукта в хладилник.

Подготовка

Флаконите трябва да се размразят преди употреба:

- За опаковки, съдържащи до 9 флакона – размразете за около 12 часа в хладилник (2°C до 8°C) или 4 часа при стайна температура (20°C до 25°C).
- За опаковки, съдържащи до 14 флакона – размразете за около 16 часа в хладилник (2°C до 8°C) или 6 часа при стайна температура (20°C до 25°C).

Не използвайте Zolgensma, освен ако не е размразен.

След като се размрази, лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно.

След размразяване леко завъртете Zolgensma. НЕ разклащайте.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви частици или промяна на цвета след като замразеният продукт се размрази и преди прилагане.

След размразяване, Zolgensma трябва да се приложи възможно най-скоро.

Приложение

Zolgensma трябва да се прилага на пациентите само ВЕДНЪЖ.

Дозата на Zolgensma и точният брой на необходимите за всеки пациент флакони се изчисляват според теглото на пациента (вж. КХП точки 4.2 и 6.5).

За да приложите Zolgensma, изтеглете целия обем на дозата в спринцовката. След като обемът на дозата бъде изтеглен в спринцовката, той трябва да се приложи в рамките на 8 часа. Отстранете въздуха от спринцовката преди да приложите на пациента като интравенозна инфузия чрез венозен катетър. Препоръчва се поставяне на вторичен („резервен“) катетър в случай на запушване на първичния катетър.

Zolgensma трябва да се прилага с помпата на спринцовката като еднократна интравенозна инфузия чрез бавна инфузия в продължение на приблизително 60 минути. Трябва да се прилага само като интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага като бърза интравенозна инжекция или болус. След приключване на инфузията, линията трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с биологични отпадъци.

Може да възникне временно отделяне на Zolgensma, предимно чрез екскрементите. Лицата, полагащи грижи, и семействата на пациентите трябва да бъдат информирани относно следните указания за правилното боравене с телесните течности и екскрементите на пациента:

- Необходима е добра хигиена на ръцете (да се носят защитни ръкавици и след това ръцете да се измият старателно със сапун и топла течаща вода или с дезинфекциращ препарат на алкохолна основа), когато се влиза в пряк контакт с телесните течности и екскрементите на пациента, в продължение на най-малко 1 месец след лечението с Zolgensma.
- Пелените за еднократна употреба трябва да бъдат запечатани в двойни найлонови торби и могат да се изхвърлят в битовите отпадъци.