

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zolgensma 2×10^{13} vektorgenoomi/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldine kirjeldus

Onasemnogeen abeparvovek on geeniteraapia ravim, mis ekspresseerib inimese motoneuroni ellujäämiseks vajalikku (SMN) valku. See on mittereplitseeruv rekombinantne adeno-assotsieerunud viiruse serotüüp 9 (AAV9) põhine vektor, mis sisaldab tsütomegaloviiruse enhaanseri/kana beetaaktiini hübriidse promotori kontrolli all olevat inimese *SMN*-geeni cDNA-d.

Onasemnogeen abeparvovekki toodetakse inimese embrüöst pärinevates neerurakkudes rekombinantse DNA tehnoloogiaga.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks milliliiter sisaldab onasemnogeen abeparvovekki nominaalses kontsentratsioonis 2×10^{13} vektorgenoomi (vg). Viaalidest väljavõetav maht on vähemalt 5,5 ml või 8,3 ml. Vajalikku viaalide arvu ja iga pakendi täitemahtude kogusummat kohandatakse vastavalt konkreetse patsiendi kehakaalust lähtuvatele annustamisvajadustele (vt lõigud 4.2 ja 6.5).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,2 mmol naatriumi 1 ml kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni valkjalt lahust.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zolgensma on näidustatud:

- 5q spinaalse lihasatroofiaga patsientide raviks, kellel on *SMN1*-geenis bialleelne mutatsioon ja kliiniliselt diagnoositud 1. tüüpi spinaalne lihasatroofia; või
- 5q spinaalse lihasatroofiaga patsientide raviks, kellel on *SMN1*-geenis bialleelne mutatsioon ja kuni 3 *SMN2*-geeni koopiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ja manustamist tuleb alustada haiglas spinaalse lihasatroofiaga patsientide ravis kogunud arsti järelevalve all.

Enne onasemnogeen abeparvoveki manustamist tuleb teha ravieelsed laboratoorsed analüüsid, sealhulgas:

- AAV9 antikehade test, kasutades sobivalt valideeritud analüüsi;
- maksafunktsiooni analüüsid:alaniini aminotransferaas (ALAT), aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ja üldbilirubiin;
- kreatiniin;
- täisverepilt (kaasa arvatud hemoglobiin ja trombotsüütide arv); ja
- troponiin-I.

Ravi onasemnogeen abeparvovekiga tuleb ajastada, võttes arvesse vajadust jälgida pärast manustamist hoolikalt maksafunktsiooni, trombotsüütide arvu ja troponiin-I sisaldust ning vajadust kasutada kortikosteroidravi (vt lõik 4.4).

Ägedate või krooniliste ravile mittealluvate aktiivsete infektsioonide korral tuleb ravi edasi lükata kuni infektsiooni kadumiseni või kontrolli alla saamiseni (vt lõikudes 4.2 ja 4.4 „Immunomoduleeriv raviskeem“).

Annustamine

Ainult ühekordse intravenoosse annuse infundeerimiseks.

Patsientidele manustatakse nominaalne annus $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogeen abeparvovekki. Kogumaht määratakse kindlaks patsiendi kehakaalu põhjal.

Tabelis 1 on esitatud soovitatavad annused patsientidele kehakaaluga 2,6 kg kuni 21,0 kg.

Tabel 1 Soovitatav annus patsiendi kehakaalu põhjal

Patsiendi kehakaalu vahemik (kg)	Annus (vg)	Annuse kogumaht ^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	$1,54 \times 10^{15}$	74,3
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 MÄRKUS. Viaalide arv komplekti kohta ja vajalik komplektide arv sõltub kehakaalust. Annuse maht arvutatakse patsiendi kehakaalu vahemiku ülempiiri järgi.

Immunomoduleeriv raviskeem

Pärast onasemnogeen abeparvoveki manustamist tekib immuunreaktsioon AAV9 kapsiidi suhtes (vt lõik 4.4). See võib kutsuda esile maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõusu, troponiin-I sisalduse tõusu või trombotsüütide arvu vähenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Immuunvastuse vähendamiseks on soovitatav kasutada immunomodulatsiooni kortikosteroididega. Võimaluse korral tuleb patsiendi vaktsineerimiste ajakava muuta, et enne ja pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni oleks võimalik manustada samaaegselt kortikosteroidi (vt lõik 4.5).

Enne immunomoduleeriva raviskeemi alustamist ja onasemnogeen abeparvoveki manustamist tuleb patsienti kontrollida ükskõik millise iseloomuga aktiivse nakkushaiguse sümptomite suhtes.

Alates 24 tunnist enne onasemnogeen abeparvoveki infusiooni on soovitatav alustada immunomoduleerivat raviskeemi alltoodud tabeli kohaselt (vt tabel 2). Raviarsti otsusel võib neist soovitustest kõrvale kalduda (vt lõik 4.4).

Tabel 2 Infusiooni eelne ja järgne immunomoduleeriv raviskeem

Enne infusiooni	24 tundi enne onasemnogeen abeparvovekki	Prednisoloon suu kaudu 1 mg/kg ööpäevas (või samaväärne muu kortikosteroid)
Pärast infusiooni	30 päeva (kaasa arvatud onasemnogeen abeparvoveki manustamise päev)	Prednisoloon suu kaudu 1 mg/kg ööpäevas (või samaväärne muu kortikosteroid)
	Seejärel 28 päeva: <i>Mittemärkimisväärsete leidudega patsientidel (30-päevase perioodi lõpus kliiniline läbivaatus ja üldbilirubiin normaalsed ja ALAT-i ja ASAT-i väärtused mõlemad alla 2 × normi ülempiirist)</i>	Süsteemseid kortikosteroide tuleb järk-järgult vähendada. Prednisolooni (või samaväärse muu kortikosteroidi) järk-järguline vähendamine, nt 2 nädalat 0,5 mg/kg ööpäevas ja seejärel 2 nädalat 0,25 mg/kg ööpäevas suukaudset prednisolooni
	või <i>Maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel 30-päevase perioodi lõpus: jätkata, kuni ASAT-i ja ALAT-i väärtused on alla 2 × normi ülempiirist ja kõik muud hindamised taastuvad normaalses vahemikus, seejärel järk-järgult vähendada 28 päeva või vajadusel pikema aja jooksul.</i>	Süsteemsed kortikosteroidid (samaväärsed suukaudse prednisolooniga 1 mg/kg ööpäevas) Süsteemseid kortikosteroide tuleb järk-järgult vähendada.
	Maksafunktsiooni tuleb jälgida vähemalt 3 kuud pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni (vt lõik 4.4)	

Kui patsiendil ei teki suukaudse prednisolooniga 1 mg/kg ööpäevas vastava raviga piisavat ravivastust, tuleb konsulteerida laste gastroenteroloogi või hepatoloogi(de)ga (vt lõik 4.4). Suukaudse kortikosteroidravi talumatuse korral tuleb kaaluda kliinilist näidustust veenisiseseks kortikosteroidraviks.

Kui arst kasutab prednisolooni asemel muud kortikosteroidi, tuleb vastavalt vajadusele järgida samu kaalutlusi ja annuse järk-järgulist vähendamist pärast 30 päeva möödumist.

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Onasemnogeen abeparvoveki ohutus ja efektiivsus neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tõestatud ning ravi onasemnogeen abeparvovekiga tuleb hoolikalt kaaluda. Annust ei tohi kohandada.

Maksafunktsiooni kahjustus

Patsiente, kelle ALT, AST aktiivsus või üldbilirubiini sisaldus on suurenenud enam kui kaks korda üle normi ülemise piiri (välja arvatud neonataalse ikteruse tõttu), ei ole uuritud onasemnogeen abeparvovekiga tehtud kliinilistes uuringutes. Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi onasemnogeen abeparvovekiga hoolikalt kaaluda (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Annust ei tohi kohandada.

OSMN1/ISMN2 genotüüp

SMN1-geeni kahealleelse mutatsiooniga ja ainult ühe *SMN2* koopiaga patsientidel ei tohi annust kohandada (vt lõik 5.1).

AAV9-vastased antikehad

Patsientidel, kellel on ravieelne AAV9-vastaste antikehade tiiter üle 1:50, ei tohi annust kohandada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Onasemnogeen abeparvoveki ohutus ja efektiivsus enneaegsetel vastündinutel enne õige sünniajani jõudmist ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Onasemnogeen abeparvoveki manustamist tuleb hoolikalt kaaluda, sest samaaegne ravi kortikosteroididega võib kahjustada neuroloogilist arengut.

2-aastaste ja vanemate lastega ning lastega kehakaaluga üle 13,5 kg on vähe kogemusi.

Onasemnogeen abeparvoveki ohutus ja efektiivsus neil lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1. Annust ei tohi kohandada (vt tabel 1).

Manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks.

Onasemnogeen abeparvovekki manustatakse ühekordse annusena intravenoosse infusioonina. Seda tuleb manustada süstlapumbaga ühekordse intravenoosse aeglase infusioonina ligikaudu 60 minuti jooksul. Seda ei tohi manustada intravenoosse kiirinfusiooni või boolussüstina.

Esmase kateetri ummistumisel on soovitatav kasutada teisest (varu)kateetrit. Pärast infusiooni lõppu tuleb liini loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Ettevaatusabinõud, mida tuleb rakendada enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist

See ravim sisaldab geenmuundatud organismi. Seetõttu peavad tervishoiutöötajad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kasutama kindaid, kaitseprille, laborikitlit ja kätiseid) ravimi käsitlemisel või manustamisel (vt lõik 6.6).

Onasemnogeen abeparvoveki ettevalmistamise, käsitlemise, juhusliku kokkupuutumise korral toimimise ja hävitamise (sealhulgas kehaeritiste õige käsitlemise) juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Olemasolev AAV9-vastane immuunsus

AAV9-vastased antikehad võivad tekkida pärast loomulikku kokkupuudet. Mitu üldises populatsioonis tehtud uuringut AAV9-vastaste antikehade esinemise kohta on näidanud, et lastel on varasemat kokkupuudet AAV9-ga vähe. Patsiente tuleb enne onasemnogeen abeparvoveki infusiooni testida AAV9-vastaste antikehade suhtes. Kui AAV9-vastaste antikehade tiiter on üle 1:50, võib teha kordustesti. Ei ole veel teada, kas või millistel tingimustel võib onasemnogeen abeparvovekki ohutult ja efektiivselt manustada, kui AAV9-vastaseid antikehi on üle 1:50 (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Kaugelearenenud spinaalne lihasatroofia

Kuna spinaalne lihasatroofia põhjustab motoneuronite progresseeruvat ja pöördumatut kahjustust, sõltub sümptomaatilistel patsientidel onasemnogeen abeparvovekist saadav kasu haiguse koormusest ravi ajal, sest varasemast ravist on potentsiaalselt rohkem kasu. Kuigi kaugelearenenud sümptomaatilise spinaalse lihasatroofiaga patsiendid ei saavuta sama üldist motoorset arengut kui samas vanuses asümptomaatilised terved isikud, võib geeniasendusravi olla neile kliiniliselt kasulik olenevalt haiguse astmest ravi ajal (vt lõik 5.1).

Raviarst peab võtma arvesse, et sügava lihasnõrkuse ja hingamispuudulikkusega, püsiva ventileerimisvajadusega patsientidel ja patsientidel, kes ei ole suutelised neelama, on ravist saadav kasu märkimisväärselt väiksem.

Onasemnogeen abeparvoveki kasu/riski profiil kaugelearenenud spinaalse lihasatroofiaga patsientidel, keda hoitakse elus püsiva ventileerimisega ja kellel ei ole paranemisvõimalust, ei ole tõestatud.

Immunogeensus

Pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni tekib vastusena AAV9 kapsiidile immuunreaktsioon, sealhulgas tekivad hoolimata lõigus 4.2 soovitatud immunomoduleerivast raviskeemist AAV9 kapsiidi vastased antikehad ning T-rakkude vahendatud immuunvastus.

Onasemnogeen abeparvoveki kasutamisel on esinenud süsteemset immuunreaktsiooni, sealhulgas immuunvahendatud hepatotoksilisust, mis tavaliselt väljendub ALAT-i ja/või ASAT-i väärtuste tõusuna ja aeg-ajalt ägeda tõsise maksakahjustuse või ägeda maksapuudulikkusena.

Immuunvahendatud hepatotoksilisuse tõttu võib olla vaja immunomoduleerivat raviskeemi kohandada, sealhulgas selle kestust pikendada, annust suurendada või kortikosteroidi annuse vähendamise viivitada. Vt lähemalt lõigust 4.2 immunomoduleeriva raviskeemi kohta ning allpool alalõikudes 'Maksakahjustus' ja 'Immunomoduleeriv raviskeem'.

Hepatotoksilisus

- Adeno-assotsieerunud viirusvektori manustamine võib põhjustada aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise, mis võib olla tõsine.
- On esinenud ägedat tõsist maksakahjustust ja ägedat maksapuudulikkust (vt lõik 4.8).
- Olemasoleva maksakahjustusega või ägeda maksa viirusinfektsiooniga patsientidel võib olla ägeda tõsise maksakahjustuse tekkimise risk suurem (vt lõik 4.2).
- Enne infusiooni tuleb kõigil patsientidel hinnata maksafunktsiooni kliinilise läbivaatuse ja laborianalüüsidega (nt maksa aminotransferaasid ASAT ja ALAT ja üldbilirubiin (vt lõik 4.2)).
- Potentsiaalsete aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise leevendamiseks tuleb kõikidele patsientidele manustada enne ja pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni süsteemset kortikosteroidi (vt lõik 4.2).
- Maksafunktsiooni tuleb jälgida vähemalt 3 kuu jooksul pärast infusiooni.
- Onasemnogeen abeparvoveki infusiooniga seotud riske ja kasu tuleb olemasoleva maksakahjustusega patsientidel hoolikalt kaaluda võrreldes patsiendi ravimata jätmisega seotud riskidega.

ASAT-i/ALAT-i/üldbilirubiini sisaldust tuleb hinnata 30 päeva jooksul üks kord nädalas ning veel 60 päeva jooksul pärast onasemnogeen abeparvoveki manustamist kaks korda nädalas kuni kortikosteroidi annuse järk-järgulise vähendamise perioodi lõpuni või vajaduse korral kauem. Prednisolooni annuse järk-järgulist vähendamist võib kaaluda alles pärast seda, kui ASAT-i/ALAT-i aktiivsus on väiksem kui $2 \times$ normi ülempiirist.

Trombotsütopeenia

Onasemnogeen abeparvoveki kliinilistes uuringutes täheldati trombotsüütide arvu ajutisi vähenemisi, mis mõnel juhul vastasid trombotsütopeenia kriteeriumitele. Trombotsüütide arv oli enamikul juhtudel kõige madalam esimesel nädalal pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni.

Turuletoomise järgselt on trombotsüütide arvu vähenemise juhtudest $<50 \times 10^9/l$ teatatud manustamisjärgse esimese kahe nädala jooksul.

Trombotsüütide arvu tuleb määrata enne onasemnogeen abeparvoveki infusiooni, seda tuleb kontrollida kahel esimesel infusioonijärgsel nädalal ja seejärel regulaarselt, esimesel kuul iga nädal ja teisel ja kolmandal kuul üle nädala, kuni trombotsüütide arvu taastumiseni ravieelsel tasemel.

Trombootiline mikroangiopaatia

Müügiloa saamise järgselt on teatatud trombootilise mikroangiopaatia (TMA) juhtudest, mis on tekkinud ligikaudu üks nädal pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni (vt lõik 4.8). TMA on ägeda ja eluohtliku kuluga seisund, mida iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia. Täheldatud on ka ägedat neerukahjustust. Mõnel juhul on teatatud samaaegsest immuunsüsteemi aktiveerumisest (nt infektsioonid, vaksineerimine) (vt lõigud 4.2 ja 4.5 vaksineerimisteabe kohta).

Trombotsütopeenia on TMA põhitunnus, mistõttu tuleb infusioonijärgsel nädalal ja seejärel regulaarselt (vt alalõik „Trombotsütopeenia“) jälgida trombotsüütide arvu. Trombotsütopeenia korral tuleb patsiendi seisundit hinnata lisauuringutega, sealhulgas uurida hemolüütilise aneemia ja neerupuudulikkuse suhtes. Kui patsiendil ilmnevad TMA-le iseloomulikud haigusnähud, sümptomid või kõrvalekalded analüüsides, tuleb konsulteerida TMA spetsialistiga ning alustada kohe TMA ravi vastavalt kliinilisele seisundile. Patsiendi hooldajaid tuleb teavitada TMA haigusnähtudest ja sümptomitest ning rõhutada, et nad otsiksid kiiresti meditsiinilist abi selliste sümptomite ilmnemisel.

Troponiin-I sisalduse suurenemine

Pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni täheldati südamespetsiifilise troponiin-I sisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Mõnel patsiendil leitud troponiin-I sisalduse tõus võib näidata potentsiaalset südamelihase koe kahjustust. Nende leidude ja hiirtel täheldatud südamel avalduva toksilisuse tõttu tuleb troponiin-I tase määrata enne onasemnogeen abeparvoveki infusiooni ja jälgida vähemalt 3 kuu jooksul pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni või kuni tase on taas spinaalse lihastroofiaga patsientide normaalse referentsvahemiku piires. Vajaduse korral tuleb kaaluda konsulteerimist kardioloogiga.

Immunomoduleeriv raviskeem

Immunomoduleerivat ravi ei tohi alustada samaaegselt aktiivsete infektsioonidega, nii ägedate (nagu ägedad respiratoorsed infektsioonid või äge hepatiit) kui ka ravile mittealluvate krooniliste (nagu krooniline aktiivne B-hepatiit) infektsioonide korral (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Immunomoduleeriv raviskeem (vt lõik 4.2) võib mõjutada ka immuunvastust samaaegsetele infektsioonidele (nt respiratoorsed), mis võib samaaegse infektsiooni kliinilist kulgu raskendada. Täiendavalt tuleb olla ettevaatlik onasemnogeen abeparvoveki annustamisel infektsiooni prodromaalses või paranemisfaasis. Soovitav on olla tähelepanelik infektsiooni diagnoosimisel ja aktiivsel ravimisel. Soovitav on kasutada hooajalist profülaktilist ravi respiratoorse süntsüütilise viiruse (RSV) infektsioonide ennetamiseks ja see peab olema ajakohane. Võimaluse korral tuleb patsiendi vaksineerimiste ajakava muuta, et enne ja pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni oleks võimalik manustada samaaegselt kortikosteroidi (vt lõik 4.5).

Kortikosteroidravi kestuse pikenedes või annuse suurendamisel peab raviarst teadvustama neerupealiste puudulikkuse tekkimise ohtu..

Eritumine

Onasemnogeen abeparvovek eritub ajutiselt, eelkõige kehaeritiste kaudu. Hooldajaid ja patsiendi pereliikmeid tuleb nõustada patsiendi väljaheite õige käitlemise suhtes, andes järgmised juhised:

- tuleb järgida head kätehügieeni otsesel kokkupuutumisel patsiendi kehaeritistega vähemalt 1 kuu jooksul pärast ravi onasemnogeen abeparvovekiga;
- ühekordsed mähkmed võib topelt-kilekottidesse suletuna visata olmejäätmete hulka.

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Zolgensmaga ravitud patsiendid ei tohi siirdamiseks annetada verd, elundeid, kudesid ega rakke.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab 4,6 mg naatriumi ühes milliliitris, mis on võrdne 0,23%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Üks 5,5 ml viaal sisaldab 25,3 mg naatriumi ja üks 8,3 ml viaal sisaldab 38,2 mg naatriumi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Onasemnogeen abeparvoveki kasutamise kohta hepatotoksilisi ravimeid või hepatotoksilisi aineid kasutavatel patsientidel on vähe kogemusi. Onasemnogeen abeparvoveki ohutus neil patsientidel ei ole tõestatud.

Samaaegsete 5q spinaalse lihaskatroofia ravimite kasutamisega on vähe kogemusi.

Vaktsineerimised

Võimaluse korral tuleb patsiendi vaktsineerimiste ajakava kohandada samaaegselt kortikosteroidide manustamise võimaldamiseks enne ja pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Soovitatav on hooajalise RSV profülaktika (vt lõik 4.4). Elusvaktsiine, nagu leetrite-mumpsipunetiste vaktsiin ja tuulerõugete vaktsiin, ei tohi manustada immunosupressiivse steroidide annuse (s.t ≥ 2 nädalat iga päev 20 mg või 2 mg/kg kehakaalu kohta prednisolooni või samaväärset ravimit) korral.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Inimestel kasutamise kohta raseduse või imetamise ajal andmed puuduvad ning loomadega ei ole fertiilsus- ega reproduktsiooniuringuid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Onasemnogeen abeparvovek ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Viies avatud kliinilises uuringus hinnati onasemnogeen abeparvoveki ohutust 99-l patsiendil, kellel manustati onasemnogeen abeparvovekki soovitatavas annuses ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Kõige sagedamini pärast manustamist esinenud kõrvaltoimed olid maksa ensüümi aktiivsuse suurenemine (24,2%), hepatotoksilisus (9,1%), oksendamine (8,1%), trombotsütopeenia (6,1%), troponiini sisalduse suurenemine (5,1%) ja pürektsia (5,1%) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mis tekkisid onasemnogeen abeparvoveki kasutamisel kõigil patsientidel, keda raviti intravenoosse infusiooniga soovitatavas annuses, ja millel oli põhjuslik seos raviga, on esitatud tabelis 3. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3 Onasemnogeen abeparvoveki kasutamisel esinenud kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside / eelistatavate terminite ja esinemissageduse järgi	
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Trombotsütopeenia ¹⁾
Teadmata	Trombootiline mikroangiopaatia ²⁾
Seedetrakti häired	
Sage	Oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Hepatotoksilisus ³⁾
Teadmata	Äge maksapuudulikkus ²⁾
Teadmata	Äge maksakahjustus ²⁾
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Palavik
Uuringud	
Väga sage	Maksa ensüümi aktiivsuse suurenemine ⁴⁾
Sage	Troponiini sisalduse suurenemine ⁵⁾
¹⁾ Trombotsütopeenia hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist.	
²⁾ Väljapool kliinilisi uuringuid teatatud raviga seotud kõrvaltoimed, sealhulgas turuletulekujärgsel perioodil.	
³⁾ Hepatotoksilisus hõlmab maksasteatoosi ja hüpertransaminaseemiat.	
⁴⁾ Maksa ensüümi aktiivsuse suurenemine hõlmab:alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, ammoniaagi sisalduse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, maksa ensüümi aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni testi väärtuse suurenemine ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.	
⁵⁾ Troponiini sisalduse suurenemine hõlmab troponiini sisalduse suurenemist, troponiin-T sisalduse suurenemist ja troponiin-I sisalduse suurenemist (teatatud väljapool kliinilisi uuringuid, sealhulgas turuletulekujärgsel perioodil).	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa ja sapiteede häired

Transaminaaside aktiivsuse suurenemisi $> 2 \times$ normi ülempiirist (mõnel juhul $> 20 \times$ normi ülempiirist) täheldati kliinilistes uuringutes kuni 31%-l patsientidest, keda raviti soovitatava annusega. Need patsiendid ei kogenud kliinilisi sümptomeid ja ühelgi nendest ei olnud bilirubiinisaldus oluliselt suurenenud. Seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine taandus tavaliselt prednisolonraviga ja patsiendid paranesid kliiniliste järelnähtudeta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Väljapool kliinilisi uuringuid, sealhulgas turuletulekujärgsel perioodil, on lastel teatatud ägeda maksapuudulikkuse nähtude ja sümptomite tekkimisest (nt ikterus, koagulopaatia, entsefalopaatia) kahe kuu jooksul pärast ravi onasemnogeen abeparvovekiga, hoolimata kortikosteroidide manustamisest enne ja pärast infusiooni. Vastavalt juhtude teatistele toimus ravi pärast maksapuudulikkuse diagnoosimist modifitseeritud kortikosteroidide kuurina. Need lapsed paranesid.

Mööduv trombotsütopeenia

Kliinilistes uuringutes täheldati pärast annust mitmes ajapunktis keskmiste trombotsüütide arvude mööduvat vähenemist ravieelsega võrreldes, millest mõni vastas trombotsütopeenia kriteeriumitele (6,1%), ja see möödus tavaliselt kahe nädala jooksul. Trombotsüütide vähenemised olid märgatavamad esimesel ravinädalal. Turuletoomise järgselt on trombotsüütide arvu mööduvast vähenemisest $<50 \times 10^9/l$ teatatud manustamisjärgse esimese kahe nädala jooksul (vt lõik 4.4).

Troponiin-I sisalduste suurenemine

Pärast onasemnogeen abeparvoveki infusiooni täheldati südamespetsiifilise troponiin-I sisalduse suurenemist kuni $0,2 \mu g/l$. Kliiniliste uuringute programmis pärast onasemnogeen abeparvoveki manustamist kliiniliselt avaldunud kardiaalseid leide ei täheldatud (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes mõõdeti AAV9-vastaste antikehade tiitreid enne ja pärast geeniravi (vt lõik 4.4).

Kõigil patsientidel, kellele manustati onasemnogeen abeparvovekki, oli AAV9-vastaste antikehade ravieelne tiiter 1:50 või vähem. Kõigil patsientidel täheldati AAV9-vastaste antikehade keskmise tiitri tõusu ravieelsega võrreldes kõigis ajapunktides peale ühe antikehade tiitrite tasemetes AAV9 peptiidi suhtes, näidates normaalset reaktsiooni väliskeskkonnast pärinevale viiruse antigeenile. Mõnel patsiendil tekkinud AAV9 antikehade tiiter ületas kvantifitseerimispiiri, kuid enamikul neist patsientidest potentsiaalseid kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid ei esinenud. Seega ei ole AAV9-vastaste antikehade tiitri tõusu seost potentsiaalsete kõrvaltoimete või efektiivsuse parameetritega kindlaks määratud.

Kliinilises uuringus AVXS-101-CL-101 määrati AAV9-vastaste antikehade tiiter eelnevalt 16 patsiendil: 13 patsiendil oli tiiter alla 1:50 ja nad kaasati uuringusse, kolmel patsiendil oli tiiter üle 1:50, neist kahel määrati need pärast imetamise lõpetamist uuesti ja neil mõõdetud tiiter oli alla 1:50 ning mõlemad kaasati uuringusse. Ei ole teavet selle kohta, kas emadel, kes võivad olla AAV9-vastaste antikehade suhtes seroposiitvused, tuleks imetamist piirata. Kõigil patsientidel oli enne ravi onasemnogeen abeparvovekiga AAV9 antikehade tiiter 1:50 või väiksem ja seejärel tõusis AAV9-vastaste antikehade tiiter vähemalt tasemele 1:102 400 ja kuni üle 1:819 200.

Antikehade tekke tuvastamine sõltub suuresti analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Peale selle võib antikehade (sealhulgas neutraliseerivate antikehade) tekke tuvastamine analüüsis sõltuda mitmest tegurist, sealhulgas analüüsi meetodikast, proovide käsitlemisest, proovide võtmise ajast, samaaegselt kasutatavatest ravimitest ja olemasolevast haigusest.

Mitte ühelgi onasemnogeen abeparvovekiga ravitud patsiendil ei tekkinud immuunreaktsiooni transgeeni suhtes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Onasemnogeen abeparvoveki üleannustamise kohta kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Soovitatav on kohandada prednisolooni annust, patsienti hoolikalt kliiniliselt jälgida ning jälgida laboratoorseid parameetreid (sealhulgas kliinilise biokeemia ja hematoloogia näitajaid) süsteemse immuunreaktsiooni suhtes (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised skeleti-lihassüsteemi häirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: M09AX09

Toimemehhanism

Onasemnogeen abeparvovek on geeniteraapia ravim motoneuronite ellujäämiseks vajaliku geeni (*SMN1*) funktsionaalse koopia viimiseks transdutseeritud rakkudesse haiguse monogeense algpõhjuse kõrvaldamiseks. Alternatiivse SMN-valgu ekspressiooni allikana motoneuronites soodustab see eeldatavalt transdutseeritud motoneuronite ellujäämist ja funktsioneerimist.

Onasemnogeen abeparvovek on mittereplitseeruv rekombinantne adeno-assotsieerunud vektor, mis kasutab AAV9 kapsiidi stabiilse, täielikult funktsioneeriva inimese *SMN* transgeeni saamiseks. Tõestatud on AAV9 kapsiidi võime läbida aju-vere barjääri ja transdutseerida motoneuroneid. Onasemnogeen abeparvovekis sisalduv *SMN1*-geen on ette nähtud jääma DNA episoomina transdutseeritud rakkude tuuma ja see ekspresseerub eeldatavalt pikema aja jooksul stabiilselt postmitootilistes rakkudes. AAV9 viirus inimesel teadaolevalt haigust ei põhjusta. Transgeen viiakse sihtrakkudesse enesega komplementaarse kaheaheelalise molekulina. Transgeeni ekspressioon on püsivalt aktiivse promotori kontrolli all (tsütomegaloviiruse enhaanseri / kana beetaaktiini hübriidne promootor), mille tulemuseks on pidev ja püsiv SMN-valgu ekspressioon. Seda toimemehhanismi toetavad mittekliinilised uuringud ja inimesel saadud andmed ravimi bioloogilise jaotumise kohta.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

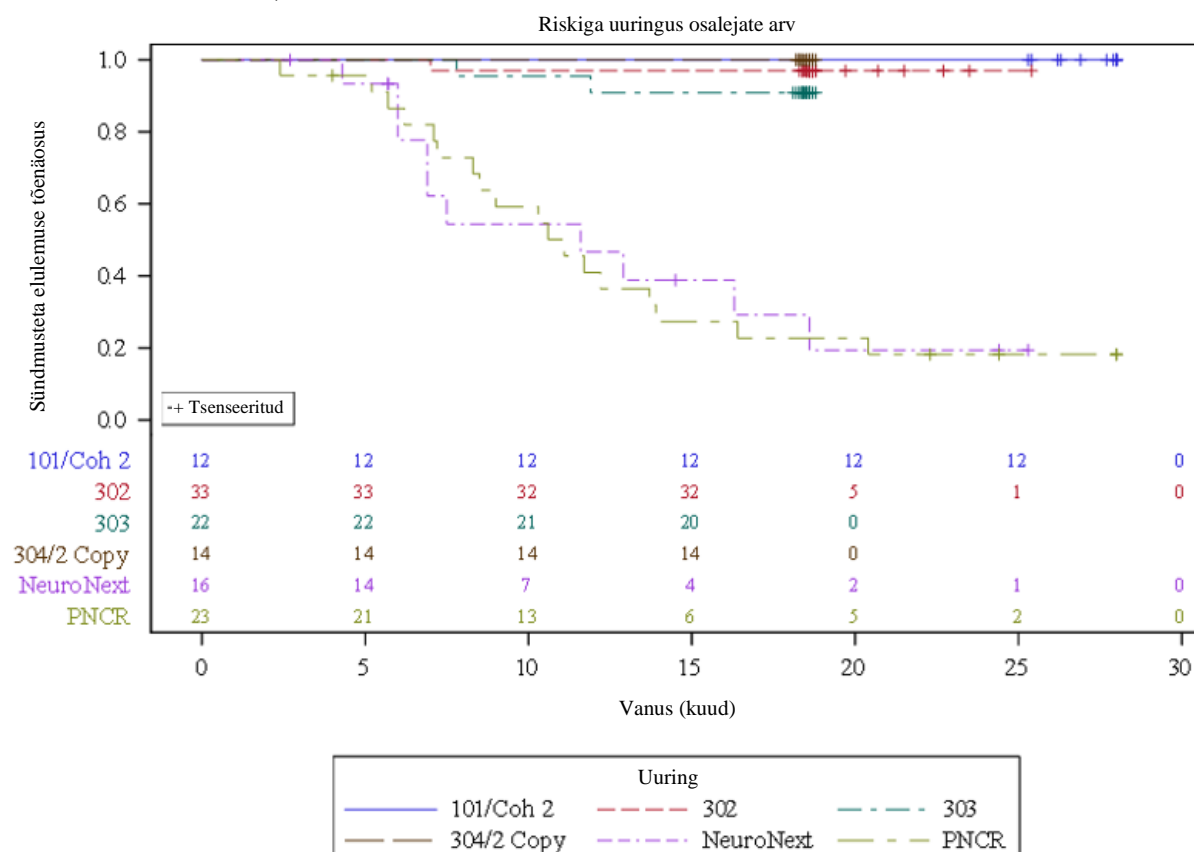
III faasi uuring AVXS-101-CL-303 1. tüüpi spinaalse lihasatroofiaga patsientidel

AVXS-101-CL-303 (uuring CL-303) on III faasi avatud, ühe ravirühmaga, ühe annusega uuring onasemnogeen abeparvoveki intravenoosse manustamisega raviannuses ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Kaasati 22 1. tüüpi spinaalse lihasatroofiaga ja *SMN2*-geeni 2 koopiaga patsienti. Enne ravi onasemnogeen abeparvovekiga ei vajanud ükski 22-st patsiendist mitteinvasiivset hingamise tuge ja kõiki patsiente sai toita suu kaudu (st ei vajanud mitte-suukaudset toitmist). Philadelphia Lastehaigla imikute neuromuskulaarsete häirete testi (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND) keskmine punktisumma algtasemel oli 32,0 (vahemikus 18...52). 22 patsiendi keskmine vanus ravi ajal oli 3,7 kuud (0,5 kuni 5,9 kuud).

22-st kaasatud patsiendist 21 patsienti tulid toime püsiva hingamisaparaadi kasutamiseta (st sündmustevaba elulemus) $\geq 10,5$ elukuuni, 20 patsienti ≥ 14 elukuuni (esmane efektiivsuse kaastulemusnäitaja) ja 20 patsienti jõudsid sündmustevabalt 18. elukuuni.

Kolm patsienti ei lõpetanud uuringut, neist kahel esines sündmus (surm või püsiv ventileerimisvajadus), mille tagajärjel oli sündmusteta elulemus 14 kuu vanuses 90,9% (95% usaldusvahemik: 79,7%, 100,0%) (elus püsiva hingamisaparaadi kasutamiseta), vt joonis 1.

Joonis 1 Aeg (kuudes) surma või püsiva ventileerimisvajaduseni onasemnogeeni abeparvoveki i.v. uuringute (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-2 koopiaga kohort) koondandmete kohaselt



PNCr = *Pediatric Neuromuscular Clinical Research natural history cohort* (laste neuromuskulaarse kliinilise uuringu) loomuliku kuluga kohort
 NeuroNext = *Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials* (neuroteaduste alaste kliiniliste uuringute tippvõrgustik) loomuliku kuluga kohort

14 patsiendil uuringus CL-303, kes jõudsid vähemalt 30 sekundit toeta istumise kontrollpunktini kõigil uuringuviisitidel, oli vanuse mediaan selle teetähise esmakordsel näitamisel 12,6 kuud (vahemik: 9,2 kuni 18,6 kuud). 13 patsiendil (59,1%) kinnitati 30 sekundit toeta istumise kontrollpunktini jõudmist 18 kuu visiidil (esmane kaastulemusnäitaja, $p < 0,0001$). Ühel patsiendil saavutati 30 sekundit toeta istumise kontrollpunkt 16 kuu vanuses, kuid 18 kuu visiidil seda kontrollpunkti ei kinnitatud. Videoga kinnitatud arengu kontrollpunktid uuringu CL-303 patsientidel on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 4. Kolm patsienti ei jõudnud ühegi motoorse kontrollpunktini (13,6%) ja veel kolmel patsiendil (13,6%) saavutati enne viimast uuringuviisiti 18 kuu vanuses maksimaalse motoorse kontrollpunktina pea hoidmine.

Tabel 4 Mediaanne aeg motoorse kontrollpunkti saavutamise dokumenteerimiseni videoga uuringus CL-303

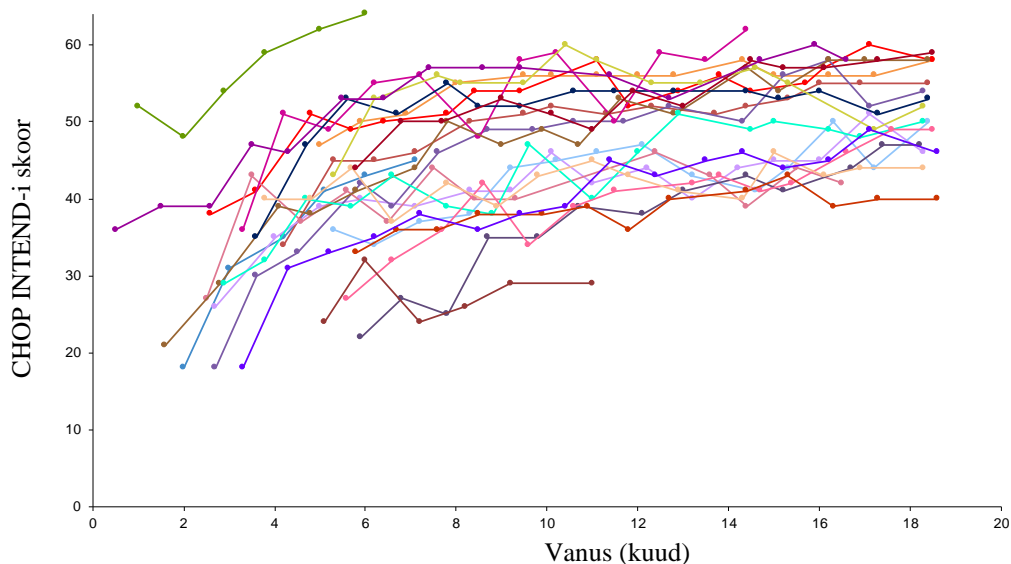
Videoga dokumenteeritud kontrollpunkt	Kontrollpunkti saavutanud patsientide arv n/N (%)	Mediaanne aeg kontrollpunkti saavutamiseni (kuudes)	95% usaldusvahemik
Pea hoidmine	17/20* (85,0)	6,8	(4,77...7,57)
Seljalt külgedele keeramine	13/22 (59,1)	11,5	(7,77...14,53)
Toeta istumine 30 sekundit (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17...15,20)
Toeta istumine vähemalt 10 sekundit (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00...16,17)

* 2 patsienti hoidsid arsti hinnangul pead enne ravi.

Üks patsient (4,5%) suutis ka 12,9 kuu vanuses abita kõndida. Haiguse loomuliku kulu põhjal uuringusse kaasamise kriteeriumitele vastanud patsiendid eeldatavalt toeta istuma ei hakkaks. Lisaks ei vajanud 18 patsienti 22-st hingamisaparaati 18. elukuul.

Motoorse funktsiooni paranemist täheldati ka mõõtmisel CHOP-INTEND-i testiga, vt joonis 2. 21 patsiendil (95,5%) saavutati CHOP-INTEND-i skoor ≥ 40 , 14 patsiendil (63,6%) saavutati CHOP-INTEND-i skoor ≥ 50 ja 9 patsiendil (40,9%) saavutati CHOP-INTEND-i skoor ≥ 58 . Ravimata 1. tüüpi spinaalse lihastroofiaga patsiendid ei saavuta CHOP-INTEND-i skoori ≥ 40 peaaegu mitte kunagi. Mõningatel patsientidel täheldati motoorse kontrollpunkti saavutamine hoolimata CHOP-INTEND-i samal tasemel püsimisest. CHOP-INTEND-i skooride ja motoorse kontrollpunkti saavutamise vahel selget korrelatsiooni ei täheldatud.

Joonis 2 CHOP-INTEND-i motoorse funktsiooni skoorid uuringus CL-303 (N=22)



III faasi uuring AVXS-101-CL-302 1. tüüpi lihasatroofiaga patsientidel

AVXS-101-CL-302 (uuring CL-302) on III faasi avatud, ühe ravirühmaga, ühe annusega uuring onasemnogeen abeparvoveki intravenoosse manustamisega raviannuses ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Kaasati 32 1. tüüpi spinaalse lihasatroofiaga ja SMN2-geeni 2 koopiaga patsienti. Enne ravi onasemnogeen abeparvovekiga vajas 9 patsienti (27,3%) hingamise toetamist ja 9 patsienti (27,3%) abi toitumisel. 33 patsiendi CHOP-INTEND-i keskmine punktisumma algtasemel oli 27,9 (vahemikus 14...55). 33 patsiendi keskmine vanus ravi ajal oli 4,1 kuud (1,8...6,0 kuud).

33-st kaasatud patsiendist (*Efficacy Completers population*, ravile reageerinud rühm) sai üks patsient ravi väljaspool protokollu vanusevahemikku ja seetõttu ei hõlmatud teda ravikavatsususe (*intent-to-treat*, ITT) populatsiooni. ITT populatsiooni 32-st patsiendist suri üks patsient (3%) uuringu ajal haiguse süvenemise tõttu.

ITT populatsiooni 32-st patsiendist 14 patsienti (43,8%) jõudsid vähemalt 10 sekundit toeta istumise kontrollpunktini ükskõik mis visiidil kuni ja kaasa arvatud 18 kuu visiidil (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja). Selle kontrollpunktini jõudmise vanuse mediaan oli 15,9 kuud (7,7...18,6 kuud). ITT populatsiooni 31 patsienti (96,9%) tulid toime püsiva hingamisaparaadi kasutamiseta (st sündmustevaba elulemus) ≥ 14 elukuuni (teisene efektiivsuse tulemusnäitaja).

Uuringu CL-302 täiendavad videoga kinnitatud arengu kontrollpunktid ravile reageerinud rühma patsientidel ükskõik mis visiidil kuni ja kaasa arvatud 18 kuu visiidil on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 5.

Tabel 5 Mediaanne aeg motoorse kontrollpunkti saavutamise dokumenteerimiseni videoga uuringu CL-302 (ravile reageerinud rühm)

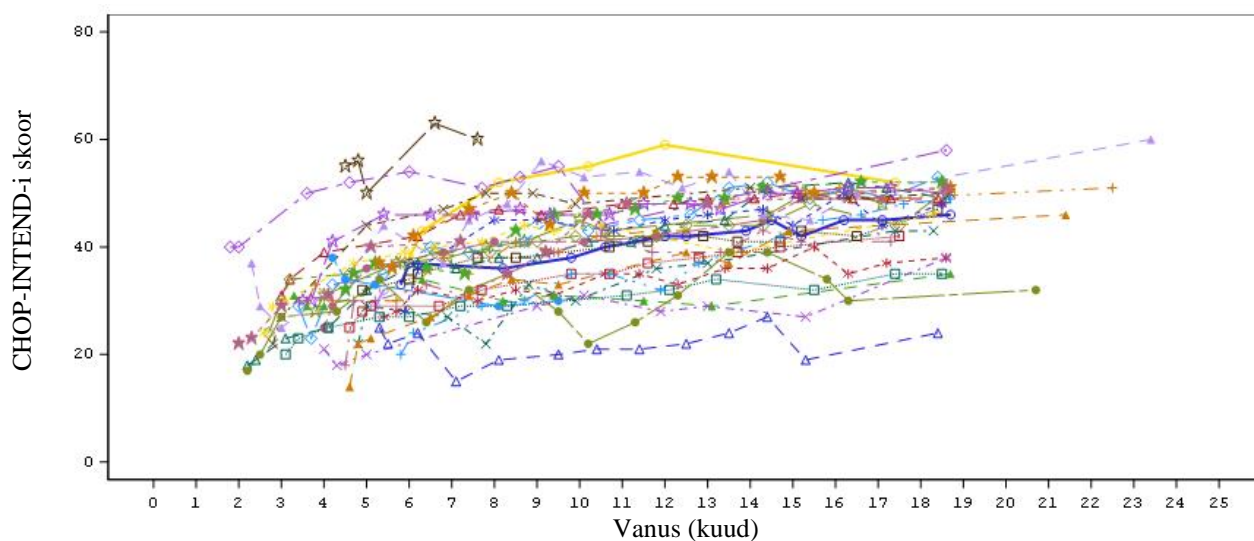
Videoga dokumenteeritud kontrollpunkt	Kontrollpunkti saavutanud patsientide arv n/N (%)	Mediaanne aeg kontrollpunkti saavutamiseni (kuudes)	95% usaldusvahemik
Pea hoidmine	23/30* (76,7)	8,0	(5,8...9,2)
Seljalt külgedele keeramine	19/33 (57,6)	15,3	(12,5...17,4)
Toeta istumine vähemalt 30 sekundit	16/33 (48,5)	14,3	(8,3...18,3)

* 3 patsienti hoidsid arsti hinnangul pead enne ravi.

Üks patsient (3%) saavutas 18. elukuuks motoorsed kontrollpunktid nagu roomamine, abiga seismine, iseseisvalt seismine, abiga kõndimine ja iseseisvalt kõndimine.

33-st kaasatud patsiendist 24 patsiendil (72,7%) saavutati CHOP-INTEND-i skoor ≥ 40 , 14 patsiendil (42,4%) saavutati CHOP-INTEND-i skoor ≥ 50 ja kolmel patsiendil (9,1%) saavutati CHOP-INTEND-i skoor ≥ 58 (vt joonis 3). Ravimata 1. tüüpi lihasatroofiaga patsientidel ei saavutata peaaegu kunagi CHOP-INTEND-i skoor ≥ 40 .

Joonis 3 CHOP-INTEND-i motoorse funktsiooni skoorid uuringus CL-302 (ravile reageerinud rühm; N=33)*



*Märkus: ühe patsiendi kohta (---▲---) 7. kuul programmiselt arvatud üldskoori (üldskoor=3) peetakse kehtetuks. Kõiki punkte ei hinnatud ja üldskoori oleks pidanud märkima „Puudulik“ (st mitte arvatud).

I faasi uuring AVXS-101-CL-101 1. tüüpi lihasatroofiaga patsientidel

Uuringus CL-303 saadud tulemusi toetas uuring AVXS-101-CL-101 (uuring CL-101) 1. tüüpi spinaalse lihasatroofiaga patsientide I faasi uuring, milles onasemnogeen abeparvovekki manustati ühekordse intravenoosse infusioonina 12 patsiendile kehakaaluga 3,6 kuni 8,4 kg (vanuses 0,9 kuni 7,9 kuud). 14 kuu vanuses olid kõik ravitud patsiendid nähtudeta; s.t elasid püsiva ventileerimiseta, võrreldes 25%-ga ravimata kohordis. Uuringu lõpus (24 kuud pärast annust) olid kõik ravitud patsiendid nähtudeta võrreldes vähem kui 8%-ga ravimata patsientide haiguslugudes, vt joonis 1.

Pärast annusejärgset 24-kuulist järelkontrolli olid 10 patsienti 12-st võimelised toeta istuma ≥ 10 sekundit, 9 patsienti olid võimelised istuma toeta ≥ 30 sekundit ja 2 patsienti olid võimelised iseseisvalt seisma ja kõndima. Üks 12 patsiendist ei saavutanud enne 24 kuu vanuseks saamist pea hoidmist maksimaalse motoorse kontrollpunktina. 10 patsienti 12-st uuringus CL-101 jälgitakse pikaajalises uuringus (kuni 6,6 aastat pärast annustamist) ja kõik 10 patsienti olid 23. mai 2021 seisuga elus ega vajanud püsivat ventileerimist. Kõik patsiendid on kas säilitanud varem saavutatud kontrollpunktid või saavutanud uusi kontrollpunkte, nagu toega istumise, abiga seismise ja üksi kõndimise võime. Viis patsienti 10-st sai pikaajalises uuringus mingil ajal samaaegset ravi nusinerseeni või risdiplaamiga. Seetõttu ei saa efektiivsuse püsimist ja kontrollpunktide saavutamist kõigil patsientidel ainult onasemnogeen abeparvovekile omistada. Abiga seismise kontrollpunkti saavutas hiljuti 2 patsienti, keda ei ravitud nusinerseeni ega risdiplaamiga ühelgi hetkel enne selle kontrollpunktini jõudmist.

III faasi uuring AVXS-101-CL-304 presümptomaatilise spinaalse lihastroofiaga patsientidel

Uuring CL-304 on ülemaailmne III faasi avatud ühe ravirühmaga ühe annusega onasemnogeen abeparoveki intravenoosse manustamise uuring presümptomaatilistele kuni 6 nädala vanustele vastündinud patsientidele, kellel oli *SMN2* 2 (1. kohort, n = 14) või 3 (2. kohort, n = 15) koopiat.

1. kohort

14 ravitud patsienti, kellel oli *SMN2* 2 koopiat, jälgiti vanuseni 18 kuud. Kõik patsiendid elasid nähtudeta kuni vanuseni ≥ 14 kuud ega vajanud püsivat ventileerimist.

Kõik 14 patsienti saavutasid iseseisva istumisvõime vähemalt 30 sekundiks igal uuringuviisiil kuni 18 kuu vanuse visiidini (esmane tulemusnäitaja) vanusevahemikus 5,7 kuni 11,8 kuud, ning 11 neist 14-st patsiendist, kes olid saavutanud toeta istumisvõime 279 päeva vanuseks, oli selle teetähise saavutamise 99. protsentiil. Üheksa patsienti saavutas iseseisva kõndimise kontrollpunkti (64,3%). Kõik 14 patsienti saavutasid CHOP-INTEND-i skoori ≥ 58 igal uuringuviisiil kuni 18 kuu vanuse visiidini. Ükski patsient ei vajanud uuringu ajal tuge ventileerimise ega toitmisega.

2. kohort

15 ravitud patsienti, kellel oli *SMN2* 3 koopiat, jälgiti vanuseni 24 kuud. Kõik patsiendid elasid nähtudeta kuni 24 kuu vanuseni ega vajanud püsivat ventileerimist.

Kõik 15 patsienti olid võimelised üksi ilma toeta seisma vähemalt 3 sekundit (esmane tulemusnäitaja) vanusevahemikus 9,5 kuni 18,3 kuud, ning 14 neist 15-st patsiendist, kes olid saavutanud toeta seismisvõime 514 päeva vanuseks, oli selle teetähise saavutamise 99. protsentiil. Neliteist patsienti (93,3%) olid võimelised kõndima iseseisvalt vähemalt viis sammu. Kõik 15 patsienti saavutasid Bayley-III Grossi ja peenmotoorika alatestides (*Fine Motor Subtests*) skaleeritud skoori ≥ 4 kahe standardhälbe piires vanuse keskmisest mistahes ravi alustamise järgsel visiidiil kuni vanuseni 24 kuud. Ükski patsient ei vajanud uuringu ajal tuge ventileerimise ega toitmisega.

Onasemnogeen abeparoveki kasutamist *SMN1*-geeni kahealleelse mutatsiooni ja ainult ühe *SMN2* koopiaga patsientidel ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada onasemnogeen abeparovekiga läbi viidud uuringute tulemused spinaalse lihastroofia näidustusega laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Viidi läbi onasemnogeen abeparoveki vektori eritumise uuringud, milles hinnati kehast sülje, uriini ja väljaheitega eritunud vektori hulka.

Onasemnogeen abeparovek oli pärast infusiooni saadud eritiste proovides avastatav. Onasemnogeen abeparoveki kliirens toimus eelkõige väljaheite kaudu ja enamus sellest eritus 30 päeva jooksul pärast annuse manustamist.

Bioloogilist jaotumist hinnati 2 patsiendil, kes surid vastavalt 5,7 kuud ja 1,7 kuud pärast onasemnogeen abeparoveki infusiooni saamist annuses $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Mõlemal juhul leiti vektori DNA suurimad sisaldused maksas. Vektori DNA-d leiti ka põrnast, südamest, pankreasest, kubeme lümfisõlmest, skeletilihastest, perifeersetest närvidest, neerudest, kopsudest, soolest, sugunäärmetest, seljaajust, peaajust ja tüümusest. Immunospetsiifiline värvimine SMN-valgu suhtes näitas generaliseerunud SMN-i ekspressiooni lüüsisamba motoneuronites, aju närvirakkudes ja närvitugikoe rakkudes ning südames, maksas, skeletilihastes ja teistes analüüsitud kudedes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pärast intravenooset manustamist vastsündinud hiirtele jaotus vektor laialdaselt, suurimat vektori DNA taset tuvastati üldjuhul südames, maksas, kopsudes ja skeletilihastes. Transgeense mRNA ekspressioonis täheldati sarnaseid mustreid. Pärast intravenooset manustamist noortele ahvilistele jaotus vektor laialdaselt järgneva transgeense mRNA ekspressiooniga; suurimad vektori DNA ja transgeense mRNA kontsentratsioonid tekkisid maksa, lihastesse ja südamesse. Mõlemal liigil tuvastati vektor DNA ja transgeenne mRNA selgroos, ajus ja sugunäärmetes.

Kesksetes 3-kuulistes hiire toksilisuse uuringutes olid toksilisuse põhilised sihtelundid süda ja maks. Onasemnogeen abeparvovekiga seotud leiud olid südame vatsakestes annusega seotud põletik, ödeem ja fibroos. Südame kodades täheldati põletikku, tromboosi, müokardi degeneratsiooni/nekroosi ja fibroplaasiat. Onasemnogeen abeparvoveki kõrvaltoimeteta taset hiirte uuringutes kindlaks ei määratud, sest vatsakeste südamelihase põletikku / ödeemi / fibroosi ja kodade põletikku täheldati ka väikseima testitud annusega ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Seda annust loetakse maksimaalseks talutavaks annuseks ja ligikaudu 1,4-kordseks soovitatavaks kliiniliseks annuseks. Onasemnogeen abeparvovekiga seotud suremust hiirte seostati enamikul hiirte kodade tromboosiga ja seda täheldati annuse $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg kasutamisel. Ülejäänud loomadel jäi surma põhjus määramata, kuigi neil loomadel leiti süda mikroskoopilist degeneratsiooni/regeneratsiooni.

Hiirte olid maksas leidudeks maksarakkude hüpertroofia, Kupfferi rakkude aktiveerumine ja hajus maksarakkude nekroos. Pikaajalistes toksilisuse uuringutes onasemnogeen abeparvoveki intravenoosel ja intratekaalsel (ei ole kasutamiseks näidustatud) manustamisel noorele ahvilistele näitasid maksaleiud, sealhulgas maksarakkude üksikrakuline nekroos ja ovaalsete rakkude hüperplaasia, osalist (i.v.) või täielikku (i.t.) pöördumust.

Noortel ahvilistel läbi viidud 6-kuulises toksilisuse uuringus tekitas onasemnogeen abeparvovek ühekordses kliiniliselt soovitatavas intravenoossetes annuses, kortikosteroidraviga või ilma, lülisamba kõigil uuritud tasanditel dorsaalse närvijuure ganglionides (*dorsal root ganglia*, DRG) ja kolmiknärvi ganglionides (*trigeminal ganglia*, TG) ägedat, minimaalset kuni kergelt mononukleaarsete rakkude põletikku ja neuronite degeneratsiooni, samuti aksonite degeneratsiooni ja/või selgroo gliooosi. 6. kuul taandusid need mitteprogresseeruvad leiud täielikult TG puhul ja osaliselt (esinemissageduse ja/või raskusastme vähenemine) DRG ning selgroo puhul. Pärast onasemnogeen abeparvoveki intratekaalset manustamist (ei ole kasutamiseks näidustatud) täheldati noortel ahvilistel neid minimaalse kuni mõõduka raskusastmega ägedaid mitteprogresseeruvaid leide, mis taandusid osaliselt kuni täielikult 12. kuuks. Nendel leidudel ahvilistel ei ole kliinilisi korrelatsioone, seetõttu ei ole kliiniline olulisus inimesel teada.

Genotoksilisuse, kantserogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole onasemnogeen abeparvovekiga läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trometamiin
Magneesiumkloriid
Naatriumkloriid
Poloksameer 188
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

1 aasta.

Pärast sulatamist

Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada ning seda võib säilitada külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C originaalpakendis 14 päeva.

Pärast annuse süstlasse tõmbamist tuleb see 8 tunni jooksul infundeerida. Kui seda 8 tunni jooksul ei manustata, tuleb vektorit sisaldav süstal hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida sügavkülmas (≤ -60 °C).

Vahetult pärast kättesaamist hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

Enne ravimi külmkappi hoiule panemist tuleb originaalkarbile märkida kättesaamise kuupäev.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Onasemnogeen abeparvovekki tarnitakse (10 ml polümeerist Crystal Zenith) viaalis (20 mm klorobutüülkummist) punnkorgi ja (alumiiniumist) ümbrisega, millel on värviline eemaldatav (plast)kate, kahe erineva täitemahuga viaalides, kas 5,5 ml või 8,3 ml.

Igale patsiendile vajalik onasemnogeen abeparvoveki annus ja täpne viaalide arv arvutatakse vastavalt patsiendi kehakaalule (vt lõik 4.2 ja tabel 6 allpool).

Tabel 6 Karbi/komplekti variandid

Patsiendi kehakaal (kg)	5,5 ml viaal ^a	8,3 ml viaal ^b	Viaalide arv karbis
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 Viaali nominaalne kontsentratsioon on 2×10^{13} vg/ml ja selles sisalduv väljavõetav maht on mitte vähem kui 5,5 ml.

^b Viaali nominaalne kontsentratsioon on 2×10^{13} vg/ml ja selles sisalduv väljavõetav maht on mitte vähem kui 8,3 ml.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaalide vastuvõtmine ja sulatamine

- Viaale transporditakse sügavkülmas ($\leq -60\text{ °C}$). Viaalid tuleb asetada pärast kättesaamist kohe külmkapi temperatuurile 2 °C kuni 8 °C originaalpakendis. Ravi onasemnogeen abeparvovekiga tuleb alustada 14 päeva jooksul pärast viaalide kättesaamist.
- Viaalid tuleb enne kasutamist üles sulatada. Mitte kasutada sulatamata onasemnogeen abeparvovekki.
- Kuni 9 viali sisaldava pakendi korral sulab ravim ligikaudu 12 tunni jooksul külmkapis säilitamisel. Kuni 14 viali sisaldava pakendi korral sulab ravim ligikaudu 16 tunni jooksul külmkapis säilitamisel. Alternatiivselt ja kiireks kasutamiseks võib seda sulatada toatemperatuuril.
- Kuni 9 viali sisaldava pakendi korral sulab ravim ligikaudu 4 tunni jooksul toatemperatuuri juures (20 C kuni 25 °C). Kuni 14 viali sisaldava pakendi korral sulab ravim ligikaudu 6 tunni jooksul toatemperatuuri juures (20 C kuni 25 °C).
- Enne vajaliku annuse süstlasse tõmbamist tuleb sulanud ravimi viaale ettevaatlikult keerutada. MITTE loksutada.
- Mitte kasutada seda ravimit, kui pärast ravimi sulatamist ja enne manustamist võib täheldada vedelikus nähtavaid osakesi või värvimuutust.
- Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada.
- Pärast sulatamist tuleb onasemnogeen abeparvovek manustada niipea kui võimalik. Pärast vajaliku annuse süstlasse tõmbamist tuleb see 8 tunni jooksul infundeerida. Kui seda 8 tunni jooksul ei manustata, tuleb vektorit sisaldav süstal hävitada.

Onasemnogeen abeparvoveki manustamine patsiendile

Onasemnogeen abeparvoveki manustamiseks tuleb tõmmata kogu vajalik annus süstlasse. Enne intravenooset infusiooni veenikateetri kaudu tuleb eemaldada süstlast õhk.

Ettevaatusabinõud ravimi käsitlemisel, hävitamisel ja juhuslikul kokkupuutel ravimiga

See ravim sisaldab geenmuundatud organisme. Tuleb järgida nõuetekohaseid onasemnogeen abeparvoveki käsitlemise, hävitamise või sellega juhusliku kokkupuutumise korral vajalikke ettevaatusabinõusid:

- Onasemnogeen abeparvoveki süstla käitlemisel tuleb järgida aseptika nõudeid.
- Onasemnogeen abeparvoveki käitlemisel või manustamisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sealhulgas kindaid, kaitseprille, laborikitlit ja kätseid). Personal, kelle nahal on löikehaavu või kriimustusi, ei tohi onasemnogeen abeparvovekki käsitseda.
- Kõik onasemnogeen abeparvoveki lekkinud kogused tuleb imava marlilapiga ära pühkida ning piirkond, kus ilmnes leke, desinfitseerida pleegitusaine lahusega ja seejärel pühkida alkoholiga immutatud lapiga. Kõik puhastusmaterjalid tuleb panna kahekordsesse kotti ja hävitada kohalike bioloogiliste jäätmete käitlemise juhiste kohaselt.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise juhistele.
- Kõik materjalid, mis on olnud potentsiaalselt onasemnogeen abeparvovekiga kontaktis (nt viaal, kõik süstimiseks kasutatavad materjalid, sealhulgas steriilsed operatsioonilina ja nõelad), tuleb hävitada kohalike bioloogiliste jäätmete käitlemise juhiste kohaselt.
- Tuleb vältida juhuslikku kokkupuudet onasemnogeen abeparvovekiga. Nahale sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult seebi ja veega puhastada vähemalt 15 minuti jooksul. Silma sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult veega loputada vähemalt 15 minuti jooksul.

Eritamine

Patsient võib ajutiselt eritada onasemnogeen abeparvovekki, eelkõige kehaeritiste kaudu. Hooldajaid ja patsiendi pereliikmeid tuleb nõustada, kuidas õigesti käidelda patsiendi kehavedelikke ja eritisi, ning anda järgmisi juhiseid:

- Vähemalt 1 kuu jooksul pärast ravi onasemnogeen abeparvovekiga tuleb järgida head kätehügieeni (kanda kaitsekindaid ja pesta pärast hoolikalt käsi seebi ja sooja kraaniveega või alkoholipõhise käte desinfitseerimisvahendiga), kui on otseseid kokkupuuteid patsiendi kehavedelike ja eritistega.
- Ühekordsed mähkmed tuleb sulgeda topelt-kilekottidesse ja need võib visata olmejäätmete hulka.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. mai 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. mai 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilis(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Gene Therapies, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
Ameerika Ühendriigid

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Zolgensma turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja (MLH) kokku leppima vastava riigi pädeva asutusega teavituseprogrammi sisus ja formaadis, kaasa arvatud teabedastusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmile iseloomulikud osad.

MLH peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Zolgensmat turustatakse, jagatakse kõikidele Zolgensmaga ravi kavatsusega või Zolgensmat saanud patsiendi hooldajatele järgmised patsiendi teabematerjalid:

- pakendi infoleht;
- hooldaja juhend.

Patsiendi teabematerjalid peavad sisaldama järgmisi võtmesõnumeid:

- Mis on spinaalne lihaskatroofia
- Mis on Zolgensma ja kuidas see toimib
- Zolgensma riskidest arusaamine
- Ravi Zolgensmaga: oluline teave enne infusiooni, infusiooni päeval ja pärast ravi, sealhulgas millal arsti poole pöörduda
 - Zolgensma võib suurendada vere ebanormaalse hüübimise riski väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia). Õelge kohe oma arstile, kui märkate selliseid nähte ja sümptomeid nagu verevalumid, krambihood või uriini hulga vähenemine.
- Zolgensma võib mõjutada maksafunktsiooni ja põhjustada maksakahjustust. Võimalikud nähud, mille suhtes te peate last jälgima pärast seda, kui ta on ravi saanud, on oksendamine, ikterus (naha või silmavalgete kollasus) või erksuse kadumine. Teie lapsele tehakse enne Zolgensmaga ravi alustamist vereanalüüs, et kontrollida maksafunktsiooni. Teie lapsele tehakse vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi regulaarselt vereanalüüsi tema jälgimiseks maksaensüümide (maksas toodetud valgud) aktiivsuse tõusu suhtes.
 - Zolgensma võib põhjustada maksas toodetud ensüümide (kehas olevad valgud) aktiivsuse suurenemist. Võimalikud nähud, mille suhtes te peate last jälgima pärast seda, kui ta on ravi saanud, on oksendamine, ikterus (naha või silmavalgete kollasus) või erksuse kadumine. Teie lapsele tehakse enne Zolgensmaga ravi alustamist vereanalüüs, et kontrollida maksafunktsiooni. Teie lapsele tehakse vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi regulaarselt vereanalüüsi tema jälgimiseks maksaensüümide (maksas toodetud valgud) aktiivsuse tõusu suhtes.
 - Kortikosteroid aitab ohjata Zolgensma toimeid, nagu maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mis võib tekkida teie lapsel pärast Zolgensma manustamist. Teie lapsele manustatakse kortikosteroidi, nagu prednisoloon, enne ravi Zolgensmaga ja kuni 2 kuud või kauem pärast ravi Zolgensmaga.
 - Rääkige oma arstile oksendamisest enne või pärast Zolgensmaga ravi, et olla kindel, et teie lapsel ei jääks saamata kortikosteroidi annus.
 - Teavitage oma arsti, kui ilmnevad infektsiooni nähud ja sümptomid, nagu respiratoorse infektsiooni köha, vilistav hingamine, aevastamine, ninaeritis, kurguvalu või palavik enne infusiooni tegemist, kuna võib olla vajalik infusiooni edasi lükata, kuni infektsioon on taandunud või pärast ravi Zolgensmaga, sest see võib põhjustada tüsistusi.
- Kasulik lisateave (toetusravi, kohalikud ühendused)
- Arsti/ravimi väljakirjutaja kontaktandmed

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
<p>Müügiloa saamise järgne mittesekkuv efektiivsusuuring: Spinaalse lihaskatarrõha diagnoosiga patsientide ravitulemuste, sealhulgas Zolgensma pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks ja kontekstualiseerimiseks peab müügiloa hoidja läbi viima kokkulepitud uuringuplaani alusel prospektiivse vaatlus-registriuuringu AVXS-101-RG001 ja esitama selle tulemused.</p>	<p>Vahearuanded tuleb esitada koos iga-aastase uuendamisega. Uuringu lõpparuanne 2038.</p>

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – ÜLDINE MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zolgensma 2×10^{13} vektorgenoomi/ml infusioonilahus
onasemnogeen abeparvovek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab onasemnogeen abeparvovekki koguses, mis vastab 2×10^{13} vektorgenoomile/ml.

3. ABIAINED

Sisaldab ka trometamiini, magneesiumkloriidi, naatriumkloriidi, poloksameer 188, vesinikkloriidhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

8,3 ml viaal x 2

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 1

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 2

8,3 ml viaal x 3

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 2

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 3

8,3 ml viaal x 4

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 3

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 4

8,3 ml viaal x 5

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 4

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 5

8,3 ml viaal x 6

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 5

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 6

8,3 ml viaal x 7

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 6

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 7

8,3 ml viaal x 8

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 7

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 8

8,3 ml viaal x 9

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 8

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 9

8,3 ml viaal x 10

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 9

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 10

8,3 ml viaal x 11

5,5 ml viaal x 2, 8,3 ml viaal x 10

5,5 ml viaal x 1, 8,3 ml viaal x 11

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenosseks kasutamiseks
Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Tuleb kasutada 14 päeva jooksul alates kättesaamisest

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmas (≤ -60 °C).
Vahetult pärast kättesaamist hoida külmkapis temperatuuril 2...8 °C.
Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab geenmuundatud organisme.
Kasutamata ravim ja jäätmematerjal tuleb hävitada kohalike bioloogiliste jäätmete käitlemise juhiste kohaselt.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VÄLISPAKEND – VARIEERUVAD ANDMED (trükitakse pakendamisel otse välispakendile)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorgenoomi/ml infusioonilahus
onaseemnogeen abeparvovek
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

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

6. MUU

Patsiendi kehakaal

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

Kättesaamiskuupäev:

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zolgensma 2×10^{13} vektorgenoomi/ml infusioonilahus
onasemnogeen abeparvovek
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5,5 ml
8,3 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zolgensma 2×10^{13} vektorgenoomi/ml infusioonilahus onasemnogeen abeparvovek

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest oma lapsel. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne kui teie lapsele ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zolgensma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zolgensma manustamist teie lapsele
3. Kuidas Zolgensmat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zolgensmat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zolgensma ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Zolgensma

Zolgensma on geeniteraapia ravim. Selle toimeaine on onasemnogeen abeparvovek, mis sisaldab inimese geneetilist materjali.

Milleks Zolgensmat kasutatakse

Zolgensmat kasutatakse spinaalse lihastroofia (*spinal muscular atrophy*, SMA), haruldase ja raske geneetiliselt päritava haiguse raviks.

Kuidas Zolgensma toimib

Spinaalne lihastroofia tekib, kui kehas on puudu või puudulikult toimiv variant geenist, mis toodab eluliselt tähtsat valku, motoneuronite ellujäämiseks vajalikku valku (SMN-valk). SMN-valgu puuduse korral hävivad kehas lihaseid juhtivad närvid (motoneuronid). Selle tulemusena lihased järk-järgult nõrgenevad ja kõhetuvad ja lõpuks liikumisvõime kaob.

See ravim toimib nii, et viib kehasse korrektselt toimiva *SMN*-geeni koopia, mis aitab seejärel kehal piisavalt SMN-valku toota. Geen viiakse rakkudesse, kus seda vajatakse, kasutades muudetud viirust, mis inimesel haigust ei põhjusta.

2. Mida on vaja teada enne Zolgensma manustamist teie lapsele

Zolgensmat ei tohi kasutada

- kui teie laps on onasemnogeen abeparvoveki või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie lapse arst kontrollib enne ravi antikehade suhtes, mis aitab otsustada, kas see ravim sobib teie lapsele.

Maksahäired

Kui teie lapsel on esinenud maksahäireid, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega, enne kui lapsele seda ravimit manustatakse. See ravim võib põhjustada maksas produtseeritavate ensüümide (kehaomased valgud) aktiivsuse suurenemist või maksakahjustust. Selle võimalikud nähud, mille suhtes te peate last jälgima pärast seda, kui ta on ravi saanud, on oksendamine, ikterus (naha ja silmavalgete kollasus) või erksuse kadumine (vt rohkema teabe saamiseks lõik 4).

Teie lapsele tehakse enne Zolgensmaga ravi alustamist vereanalüüs, et kontrollida maksafunktsiooni. Teie lapsele tehakse vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi regulaarselt vereanalüüsi tema jälgimiseks maksaensüümide aktiivsuse tõusu suhtes.

Infektsioon

Infektsioon enne või pärast ravi Zolgensmaga (nt külmetus, gripp või bronhioliit) võib kaasa tuua tõsisemaid tüsistusi. Te peate last jälgima infektsiooni tunnuste, nagu köha, vilistava hingamise, aevastamise, ninaeritise, kurguvalu või palaviku suhtes. Kui märkate, et teie lapsel tekivad need sümptomid, öelge seda kohe oma lapse arstile.

Regulaarsed vereanalüüsid

See ravim võib vähendada vere trombotsüütide sisaldust (trombotsütopeeniat). Te peate last jälgima vere madala trombotsüütide sisalduse võimalike tunnuste suhtes, nagu ebanormaalsed verevalumid või veritsemised (lisateavet vt lõik 4). Enamus vere madala trombotsüütide sisalduse juhtudest tekkis kahe nädala jooksul pärast Zolgensma manustamist lapsele.

Zolgensma võib suurendada südame valgu troponiin-I sisaldust, mis võib näidata südamekahjustust. Pärast selle ravimi manustamist lapsele, peate te last jälgima võimalike südameprobleemide tunnuste suhtes, nagu hallikas või sinakas nahavärvus, hingamisraskus ning käte ja jalgade või kõhupiirkonna turse (lisateavet vt lõik 4).

Enne ravi Zolgensmaga tehakse teie lapsele vereanalüüs vererakkude (kaasa arvatud vere punaliblede ja trombotsüütide) arvu ja troponiin-I sisalduse kontrollimiseks. Talle tehakse ka vereanalüüs, et määrata kreatiniini, neerude talitluse näitaja, sisaldust veres. Teie lapsele tehakse ka pärast ravi teatava aja jooksul regulaarselt verenalüüsi, et jälgida trombotsüütide arvu ja troponiin-I sisalduse muutusi.

Vere ebanormaalne hüübimine väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia)

On teatatud patsientidest, kellel on tekkinud trombootiline mikroangiopaatia ligikaudu üks nädal pärast ravi Zolgensmaga. Trombootilise mikroangiopaatia puhul vere punaliblede ja vereliistakute (trombotsüütide) arv langeb. Need hüübed võivad kahjustada teie lapse neerusid. Teie lapse raviarst võib otsustada kontrollida teie lapse vereanalüüsi (trombotsüütide arv) ja vererõhku. Võimalikud nähud, mille suhtes te peate oma last jälgima pärast Zolgensma manustamist, on kergesti tekkivad verevalumid, krambihood või uriini hulga vähenemine (vt lõik 4 rohkema teabe saamiseks). Kui teie lapsel tekib üks või enam nimetatud nähtudest, otsige viivitamatult meditsiinilist abi.

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Pärast seda, kui teie laps on saanud ravi Zolgensmaga, ei tohi ta olla vere-, elundi-, koe- ja rakudoonoriks, kuna Zolgensma on geeniteraapia ravim.

Muud ravimid ja Zolgensma

Öelge oma lapse arstile või meditsiiniõele, kui teie laps võtab, on hiljuti võtnud või võib võtta teisi ravimeid.

Prednisoloon

Teie lapsele manustatakse umbes kahe kuu või pikema aja jooksul seoses Zolgensma-raviga ka kortikosteroidi tüüpi ravimit nimetusega prednisoloon (vt ka lõik 3). Kortikosteroidi tüüpi ravim aitab vähendada maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, mis teie lapsel võib pärast Zolgensma manustamist tekkida.

Vaktsineerimised

Kuna kortikosteroidid võivad kahjustada keha immuunsüsteemi (vastupanusüsteemi), **võib teie lapse arst otsustada** ajal, mil teie laps saab kortikosteroidravi, **mõningad vaktsineerimised edasi lükata**. Kui teil on küsimusi, esitage need oma lapse arstile või meditsiiniõele.

Zolgensma sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 4,6 mg naatriumi ühes milliliitris, mis on võrdne 0,23%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Üks 5,5 ml viaal sisaldab 25,3 mg naatriumi ja üks 8,3 ml viaal sisaldab 38,2 mg naatriumi.

Lisateave vanematele/hooldajale

Kaugelearenenud spinaalne lihastroofia

Zolgensma võib päästa elavaid motoneuroneid, kuid ei päästa hävinud motoneuroneid. Vähem raskete spinaalse lihastroofia sümptomitega (nagu reflekside puudumine või lihastoonuse vähenemine) lastel võib olla piisavalt elusaid motoneuroneid, et ravist Zolgensmaga olulist kasu saada. Raske lihastõrkega või halvatusena või hingamisprobleemidega lastel või lastel, kes ei ole võimelised neelama või kellel on olulisi arenguhäireid (näiteks südamedefektid), sealhulgas 0-tüüpi spinaalse lihastroofiaga patsientidel, ei pruugi Zolgensma nii hästi toimida, sest nende paranemise võimalus pärast ravi Zolgensmaga võib olla piiratud. Teie lapse arst otsustab, kas teie lapsele tuleks seda ravimit anda.

Hügieeni eest hoolitsemine

Zolgensmas sisalduv toimeaine võib ajutiselt eritada teie lapse kehaeritistega; see on „eritumine“. Lapsevanemad ja hooldajad peavad järgima hea kätehügieeni nõudeid kuni 1 kuu jooksul pärast Zolgensma manustamist teie lapsele. Otsesel kokkupuutumisel lapse kehavedelike või eritistega kandke kaitsekindaid ja peske pärast seda käsi põhjalikult seebi ja sooja kraaniveega või alkoholipõhise desinfitseeriva ainega. Kasutatud mähkmed ja muud jätmed tuleb panna äraviskamiseks kahekordsesse kotti. Ühekordseid mähkmeid võib seejärel siiski visata olmejäätmete hulka.

Peate järgima neid juhiseid vähemalt 1 kuu jooksul pärast teie lapse ravi Zolgensmaga. Kui teil on küsimusi, esitage need oma lapse arstile või meditsiiniõele.

3. Kuidas Zolgensmat manustatakse

Zolgensmat manustab arst või meditsiiniõde, kes on saanud teie lapse haiguse raviks väljaõppe.

Teie lapse arst arvutab teie lapse kehakaalu alusel välja Zolgensma koguse, mis teie lapsele manustatakse. Zolgensmat manustatakse veeni sisesi (intravenoosselt) ühekordse infusioonina (tilgutiga) ligikaudu 1 tunni jooksul.

Zolgensmat manustatakse teie lapsele ainult ÜKS KORD.

Teie lapsele antakse ka prednisolooni (või muud kortikosteroidi) suu kaudu, alustades 24 tundi enne Zolgensma manustamist. Kortikosteroidi annus sõltub samuti teie lapse kehakaalust. Teie lapse arst arvutab manustatava koguanuse.

Teie lapsele manustatakse kortikosteroidravi iga päev ligikaudu 2 kuu jooksul pärast Zolgensma annust või kuni teie lapse maksaensüümide aktiivsus väheneb vastuvõetava tasemeni. Arst vähendab kortikosteroidi annust aeglaselt, kuni ravi saab täielikult lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge kohe arsti poole, kui teie lapsel tekib ükskõik milline järgmine tõsine kõrvaltoime:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- tavalisest kauem püsivad verevalumid või veritsemised lapse vigastuste korral – need võivad näidata vere madalat trombotsüütide sisaldust;
- hallikas või sinakas nahk, hingamisraskus (nt kiire hingamine, õhupuudus), käte ja jalgade või kõhupiirkonna turse – need võivad olla võimalike südamehäirete tunnused.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- oksendamine, ikterus (naha ja silmavalgete kollasus) või erksuse kadumine – need võivad olla maksakahjustuse nähud;
- kergesti tekkivad verevalumid, krambihood, uriini hulga vähenemine – need võivad olla trombootilise mikroangiopaatia nähud.

Kui teie lapsel tekib ükskõik milliseid muid kõrvaltoimeid, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega. Need võivad olla:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- oksendamine;
- palavik.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zolgensmat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Järgmine teave on tervishoiutöötajatele, kes valmistavad ja manustavad ravimit.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Viaale transporditakse sügavkülmas (temperatuuril vähemalt -60 °C).

Viaalid tuleb asetada pärast kättesaamist kohe külmkappi temperatuurile 2 °C kuni 8 °C originaalpakendis. Ravi Zolgensmaga tuleb alustada 14 päeva jooksul pärast viaalide kättesaamist.

See ravim sisaldab geenmuundatud organisme. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise juhistele. Kuna seda ravimit manustab arst, vastutab arst jäätmete korrektse käitlemise eest. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zolgensma sisaldab

- Toimeaine on onasemnogeen abeparvovek. Üks viaal sisaldab onasemnogeen abeparvovekki nominaalses kontsentratsioonis 2×10^{13} vektorgenoomi/ml.
- Teised koostisained on trometamiin, magneesiumkloriid, naatriumkloriid, poloksameer 188, vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks) ja süstevesi.

Kuidas Zolgensma välja näeb ja pakendi sisu

Zolgensma on selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni valkjast infusioonilahus.

Zolgensmat võidakse tarnida viaalides, mille täitemaht on kas 5,5 ml või 8,3 ml. Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Iga karp sisaldab 2 kuni 14 viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tähtis: enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

See ravim sisaldab geenmuundatud organisme. Tuleb järgida bioloogiliste jäätmete käitlemiseks ettenähtud kohalikke juhiseid.

Käsitlemine

- Zolgensma käitlemisel tuleb järgida aseptika nõudeid.
- Onasemnogeen abeparvoveki käitlemisel või manustamisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sealhulgas kindaid, kaitseprille, laborikitlit ja kätiseid). Personal, kelle nahal on löikehaavu või kriimustusi, ei tohi onasemnogeen abeparvovekki käsitseda.
- Kõik onasemnogeen abeparvoveki lekkinud kogused tuleb imava marlilapiga ära pühkida ning piirkond, kus ilmnes leke, desinfitseerida pleegitusaine lahusega ja seejärel pühkida alkoholiga immutatud lapiga. Kõik puhastusmaterjalid tuleb panna kahekordsesse kotti ja hävitada kohalike bioloogiliste jäätmete käitlemise juhiste kohaselt.
- Kõik materjalid, mis on olnud potentsiaalselt Zolgensmaga kontaktis (nt viaal, kõik süstimiseks kasutatavad materjalid, sealhulgas steriilsed operatsioonilinad ja nõelad), tuleb hävitada vastavalt bioloogiliste jäätmete käitlemise kohalikele juhistele.

Juhuslik kokkupuude

Tuleb vältida juhuslikku kokkupuudet Zolgensmaga.

Juhuslikul nahale sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult puhastada seebi ja veega vähemalt 15 minuti jooksul. Silma sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult veega loputada vähemalt 15 minuti jooksul.

Säilitamine

Viaale transporditakse sügavkülmas (temperatuuril vähemalt -60 °C). Viaalid tuleb asetada pärast kättesaamist kohe külmkappi temperatuurile 2 °C kuni 8 °C originaalpakendis. Ravi Zolgensmaga tuleb alustada 14 päeva jooksul pärast viaalide kättesaamist. Enne ravimi külmkappi hoiule panemist tuleb originaalpakendile märkida kättesaamise kuupäev.

Ettevalmistamine

Viaalid tuleb enne kasutamist sulatada:

- Kuni 9 viaali sisaldavad pakendid – sulatada ligikaudu 12 tunni jooksul külmkapis (2 °C kuni 8 °C) või 4 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C).
- Kuni 14 viaali sisaldavad pakendid – sulatada ligikaudu 16 tunni jooksul külmkapis (2 °C kuni 8 °C) või 6 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C).

Mitte kasutada sulatamata Zolgensmat.

Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada.

Pärast sulatamist keerutada Zolgensmat ettevaatlikult. MITTE loksutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pärast ravimi sulatamist ja enne manustamist vedelikus nähtavaid osakesi või värvimuutust.

Pärast sulatamist tuleb Zolgensma manustada niipea kui võimalik.

Manustamine

Zolgensmat tuleb manustada patsientidele ainult ÜKS KORD.

Igale patsiendile vajalik Zolgensma annus ja täpne viaalide arv arvutatakse vastavalt patsiendi kehakaalule (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.2 ja 6.5).

Zolgensma manustamiseks tuleb tõmmata kogu vajalik annus süstlasse. Pärast kogu annuse süstlasse tõmbamist tuleb see manustada 8 tunni jooksul. Enne patsiendile manustamist intravenoosse infusiooni teel veenikateetri kaudu tuleb eemaldada süstlast õhk. Esmase kateetri ummistumisel on soovitatav kasutada teisest (varu)kateetrit.

Zolgensmat tuleb manustada süstlapumbaga ühekordse intravenoosse infusioonina aeglase infusioonikiirusega ligikaudu 60 minuti jooksul. Seda võib manustada ainult intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada kiire intravenoosse süsti või boolusena. Pärast infusiooni lõppu tuleb süsteemi loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt bioloogiliste jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

Patsient võib ajutiselt eritada Zolgensmat, eelkõige kehaeritiste kaudu. Hooldajaid ja patsiendi pereliikmeid tuleb nõustada, kuidas õigesti käidelda patsiendi kehavedelikke ja eritisi, ning anda järgmisi juhiseid.

- Vähemalt 1 kuu jooksul pärast ravi Zolgensmaga tuleb järgida head kätehügieeni (kanda kaitsekindaid ja pesta pärast hoolikalt käsi seebi ja sooja kraaniveega või alkoholipõhise käte desinfitseerimisvahendiga), kui on otseseid kokkupuuteid patsiendi kehavedelike ja eritistega.
- Ühekordseid mähkmeid, mis on suletud topelt-kilekotti, võib visata olmejäätmete hulka.