

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolgensma infuusioneste, liuos, 2×10^{13} vektorigenomia /ml

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Onasemnogeneenibeparvovekki on geenihoidovalmiste, joka ilmentää ihmisen SMN (survival motor neuron) -proteiinia. Se on ei-replikoiva rekombinantti adenoassosioituneen viruksen serotyyppiin 9 (AAV9) perustuva vektori, joka sisältää ihmisen SMN-geenin cDNA:ta, jota kontrolloi sytomegaloviruksen voimistaja/kanan β -aktiini-hybridi-promoottori.

Onasemnogeneenibeparvovekki on tuotettu ihmisen alkion munuaissoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikkaa käyttämällä.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi millilitra sisältää onasemnogeneenibeparvovekkia, jonka nimellinen pitoisuus on 2×10^{13} vektorigenomia (vg). Injektiopulloista vedettävä määrä on vähintään joko 5,5 ml tai 8,3 ml. Injektiopullojen kokonaislukumäärä ja täyttömäärien yhdistelmä kussakin valmiissa pakkauksessa sovitetaan yksilöllisesti potilaan painon mukaisia annosvaatimuksia noudattaen (ks. kohdat 4.2 ja 6.5).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mmol natriumia/ml (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Sulatuksen jälkeen liuos on kirkas tai lähes opaakki, väritön tai himmeän valkoinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zolgensma on tarkoitettu:

- 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja tyypin 1 SMA:n kliininen diagnoosi, tai
- 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja enintään 3 SMN2-geenin kopiota.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja annettava kliinisissä keskuksissa spinaalista lihasatrofiaa sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ennen onasemnogeneeniabeparvoveekin antoa on suoritettava lähtötilanteen laboratoriotutkimukset, joita ovat:

- AAV9-vasta-ainetutkimus käyttämällä asianmukaista validoitua määritysmenetelmää
- maksan toimintakoe: alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT), ja kokonaisbilirubiini,
- trombosyyttilaskenta ja
- troponiini-I.

Annon jälkeistä maksan toiminnan, trombosyyttien ja troponiini-I:n arvojen tiukkaa seurantaa ja kortikosteroidihoidon tarvetta on harkittava onasemnogeneeniabeparvoveekki-hoidon ajoitusta määritettäessä (ks. kohta 4.4).

Akuuttien tai kroonisten hallitsemattomien aktiivien infektioiden tapauksessa hoitoa on lykättävä siihen saakka kunnes infektio on parantunut tai se on hallinnassa (ks. alakohdat 4.2 ja 4.4 immunomodulatorinen hoito).

Annostus

Ainoastaan kertainfuusiona laskimoon.

Potilaat saavat nimellisen annoksen onasemnogeneeniabeparvoveekkia $1,1 \times 10^{14}$ vg painokiloa kohden. Kokonaismäärä määritetään potilaan painon mukaan.

Taulukossa 1 on esitetty suositeltu annostus potilaille, joiden paino on 2,6 kg–21,0 kg.

Taulukko 1: Potilaan painoon perustuva suositeltu annostus

Potilaan painoalue (kg)	Annos (vg)	Annoksen kokonaismäärä ^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 HUOM: Välinepakkauksen sisältämien injektioipullojen lukumäärä ja välinepakkausten lukumäärä määräytyvät painon mukaan. Annosmäärä lasketaan käyttämällä potilaan painoalueen ylärajaa.

Immunomodulatorinen hoito

Immuunivaste adenoassosioituneen viruksen vektoriserotyypin 9 (AAV9) kapsidiin syntyy onasemnogeeniabeparvoveekin annon jälkeen (ks. kohta 4.4). Tämä voi aiheuttaa maksan transaminaasien ja troponiini-I:n arvojen kohoamisen tai trombosyyttiarvojen laskun (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Immuunivasteen heikentämiseksi suositellaan immunomodulaatiota kortikosteroidien avulla. Potilaan rokotusohjelmaa on mahdollisuuksien mukaan muutettava, jotta mahdollistetaan samanaikainen kortikosteroidin anto ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiota ja infuusion jälkeen (ks. kohta 4.5).

Ennen immunomodulatorisen hoidon aloittamista ja ennen onasemnogeeniabeparvoveekin antoa potilas on tutkittava minkä tahansa tyyppisen aktiivisen infektiosairauden oireiden varalta.

Immunomodulatorinen hoito suositellaan aloitettavaksi 24 tuntia ennen onasemnogeeniabeparvoveekin infuusiota noudattamalla alla olevaa hoito-ohjelmaa (ks. taulukko 2). Poikkeukset näistä suosituksista ovat hoitavan lääkärin harkinnassa (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2: Infuusiota edeltävä ja infuusion jälkeinen immunomodulatorinen hoito

Infuusiota edeltävä hoito	24 tuntia ennen onasemnogeeniabeparvoveekin antoa	Suun kautta annettava prednisoloni 1 mg/kg/vuorokausi (tai vastaava)
Infuusion jälkeinen hoito	30 vuorokauden ajan (mukaan lukien onasemnogeeniabeparvoveekin antopäivä)	Suun kautta annettava prednisoloni 1 mg/kg/vuorokausi (tai vastaava)
	Minkä jälkeen 28 vuorokauden ajan: <i>Potilaille, joilla löydökset eivät ole merkitseviä (normaali kliininen tutkimus, kokonaisbilirubiini ja joiden ALAT- ja ASAT-arvot ovat molemmat alle 2 × normaalin ylärajan (ULN)) 30 vuorokauden ajanjakson lopussa:</i> tai <i>Potilaille, joiden maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavia 30 vuorokauden ajanjakson lopussa: jatketaan kunnes ASAT- ja ALAT-arvot ovat alle 2 × normaalin ylärajan (ULN) ja kaikki muut analyysiarvot palautuvat normaalirajoihin, minkä jälkeen hoitoa pienennetään vähitellen 28 vuorokauden ajan.</i>	Prednisolonin (tai vastaavan) asteittainen pienentäminen, esim. 2 viikon ajan 0,5 mg/kg/vuorokausi ja sen jälkeen 2 viikon ajan 0,25 mg/kg/vuorokausi suun kautta annettavaa prednisolonia Systeemiset kortikosteroidit (vastaten suun kautta annettavaa prednisolonia 1 mg/kg/vuorokausi)
Maksan transaminaasiarvoja on tarkkailtava vähintään 3 kuukauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.4)		

Jos potilailla ei saada riittävää vastetta suun kautta annettavalla vuorokausiannoksella, joka vastaa 1 mg prednisolonia painokiloa kohden, on konsultoitava erikoislääkärinä (erikoislääkäreitä).

Jos lääkäri käyttää jotain muuta kortikosteroidia prednisolonin sijasta, samanlaista harkintaa ja annoksen asteittaista pienentämistä 30 vuorokauden jälkeen on noudatettava, kun se on asianmukaista.

Erityispotilaat

Munuaisten vajaatoiminta

Onasemnogeeniabeparvoveekin turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole vahvistettu, ja onasemnogeeniabeparvoveekki-hoitoa on harkittava varoen. Annoksen muuttamista ei pidä harkita.

Maksan vajaatoiminta

Onasemnogeeniabeparvoveekia ei ole tutkittu potilailla, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa. Onasemnogeeniabeparvoveekia ei pidä infusoida ellei kohonnut bilirubiinitaso liity vastasyntyneen keltaisuuteen. Onasemnogeeniabeparvoveekki-hoitoa on harkittava varovaisesti potilaille, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Annoksen muuttamista ei pidä harkita.

OSMN1/ISMN2-genotyypit

Annoksen muuttamista ei pidä harkita potilaille, joilla on SMN1-geenin bialleelinen mutaatio ja vain yksi SMN2:n kopio (ks. kohta 5.1).

Anti-AAV9-vasta-aineet

Annoksen muuttamista ei pidä harkita potilaille, joiden lähtötilanteen anti-AAV9-vasta-ainemääritys on yli 1:50 (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Onasemnogeeniabeparvoveekin turvallisuutta ja tehoa keskosvauvoille ennen täysiaikaista sikiöikää ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Onasemnogeeniabeparvoveekin antoa on harkittava huolella, sillä samanaikainen kortikosteroidihoito saattaa vaikuttaa haitallisesti neurologiseen kehitykseen.

Vähintään 2-vuotiaista ja yli 13,5 kg painavista potilaista on vain niukasti kokemusta.

Onasemnogeeniabeparvoveekin turvallisuutta ja tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on annettu kohdassa 5.1. Annoksen muuttamista ei pidä harkita (ks. taulukko 1),

Antotapa

Laskimoon.

Onasemnogeeniabeparvoveekki annetaan kerta-annosinfuusiona. Se on annettava ruiskupumppua käyttämällä kertainfuusiona laskimoon noin 60 minuuttia kestäväenä hitaana infuusiona. Sitä ei saa antaa nopeana tai bolusinfuusiona laskimoon.

Toissijaisen (vara-) katetrin laittaminen on suositeltavaa siltä varalta, että ensisijainen katetri tukkiutuu. Infuusion päätyttyä infuusioletku on huuhdeltava keittosuolaliuoksella.

Ohjeet valmisteen laimentamisesta ennen antoa, ks. kohta 6.6

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa suoritettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja organismeja. Henkilökohtaisia suojarusteita (joita ovat käsineet, suojalasit, laboratoriotakki ja hihat) on käytettävä onasemnogeeniabeparvoveekin valmistelussa ja annossa (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon, käsittelystä, vahingossa tapahtuneesta altistuksesta ja hävittämisestä sekä kehon kuona-aineiden asianmukaisesta käsittelystä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Potilaalla jo entuudestaan oleva immunitetti AAV9:ta vastaan

Anti-AAV9-vasta-ainetta voi muodostua luonnollisen altistumisen myötä. AAV9:n vasta-aineiden yleisyydestä yleisväestössä on tehty useita tutkimuksia, joissa on osoitettu pediatristen potilaiden vähäistä aikaisemmin tapahtunutta altistumista AAV9:lle. Potilaat on tutkittava AAV9-vasta-aineiden olemassaolon varalta ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion antoa. Tutkimus voidaan tehdä uudelleen, jos ilmoitetut AAV9-vasta-ainemäärät ovat yli 1:50. Ei ole vielä tiedossa, voidaanko ja missä olosuhteissa onasemnogeeniabeparvoveekkiä voidaan turvallisesti ja tehokkaasti antaa, kun anti-AAV9-vasta-aineet ovat yli 1:50 (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Pitkälle edennyt spinaalinen lihasatrofia (SMA)

Koska spinaalinen lihasatrofia aiheuttaa etenevän ja palautumattoman motoristen hermosolujen vaurioitumisen, onasemnogeeniabeparvoveekin hyöty oireenmukaisille potilaille on riippuvainen hoidon aikaisen tautitaakan asteesta. Varhain aloitetusta hoidosta on potentiaalisesti suurempi hyöty. Siitä huolimatta, että pitkälle edennyttä oireista SMA:ta sairastavat potilaat eivät saavuta samaa liikkeiden kokonaiskehitystä kuin terveet oireettomat verrokkit, geenikorvaushoidosta saattaa olla heille kliinistä hyötyä, mikä on riippuvainen taudin etenemisestä hoidon aikana (ks. kohta 5.1).

Hoitavan lääkärin on huomioitava, että hoidosta saatava hyöty on vakavasti vähentynyt potilailla, joilla on merkittävä lihasheikkous ja hengityksen vajaatoiminta, ja potilailla, jotka saavat jatkuvaa ventilaatiota, sekä potilailla, jotka eivät kykene nielemään.

Onasemnogeeniabeparvoveekin hyöty-/riskiprofiilia etenevää spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla, jatkuvan ventilaation avulla elossa pidettävillä potilailla sekä potilailla, joilta puuttuu kyky kasvaa ja kehittyä, ei ole vahvistettu.

Immunogeenisuus

Onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen adenoassosioituneen viruksen vektoriserotyypin 9 (AAV9) kapsidia kohtaan syntyy immuunivaste, mukaan lukien vasta-aineen muodostuminen AAV9-kapsidia kohtaan, kohdassa 4.2 suositellusta immunomodulatorisesta hoito-ohjelmasta ja myös T-solun välittämästä immuunivasteesta huolimatta.

Systeeminen immuunivaste, mukaan lukien immuunivälitteinen maksatoksisuus on raportoitu onasemnogeeniabeparvoveekin kliinisessä ohjelmassa ja ne saattavat edellyttää immunomodulatorisen hoidon säätämistä sekä pitempää hoitoa tai annoksen suurentamista. Ks. yksityiskohtaiset tiedot immunomodulatorisesta hoidosta kohdasta 4.2, sekä alla olevista alakohdista 'Maksavaurio' ja 'Immunomodulatorinen hoito'.

Maksavaurio

- AAV-vektorin antaminen saattaa aiheuttaa transaminaasiarvojen kohoamisen, mikä saattaa olla vakava.
- Akuuttia, vakavaa maksavauriota on esiintynyt (ks. kohta 4.8).
- Potilailla, joilla on entuudestaan maksan vajaatoiminta tai akuutti maksan virusinfektio, saattaa olla maksavaurion lisääntynyt riski.
- Maksan toiminta on ennen infuusiota tarkistettava kaikilla potilailla kliinisen tutkimuksen ja laboratoriokokeiden avulla (esim. maksan aminotransferaasit ASAT ja ALAT, sekä kokonaisbilirubiini [ks. kohta 4.2]).
- Mahdollisesti kohonneiden transaminaasiarvojen lieventämiseksi kaikille potilaille on annettava systeeminen kortikosteroidi ennen onasemnogeeniabeparvoveekki -infuusiota ja infuusion jälkeen (ks. kohta 4.2).
- Maksan toimintaa on seurattava vähintään 3 kuukauden ajan infuusion jälkeen.
- Onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion riskejä ja höytyjä liittyen jo entuudestaan olemassa olevaan maksan vajaatoimintaan on huolellisesti punnittava riskeihin, jotka liittyvät potilaan hoitamatta jättämiseen.

ASAT/ALAT/bilirubiini-arvo on määritettävä viikoittain 30 vuorokauden ajan, ja sen jälkeen kahden viikon välein vielä 60 vuorokauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekin annon jälkeen vähitellen pienennettävän kortikosteroidihoitojakson loppuun saakka tai tarvittaessa pitempäänkin. Prednisoloniannoksen asteittaista pienentämistä ei pidä harkita ennen kuin ASAT/ALAT-arvot ovat alle $2 \times$ normaalin ylärajan (ULN).

Trombosytopenia

Ohimenevää trombosyyttien määrän laskua, joista muutamien tapaukset täyttivät trombosytopenian kriteerit, havaittiin onasemnogeeniabeparvoveekkiin liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmissa tapauksissa alhaisin trombosyyttiarvo esiintyi ensimmäisellä viikolla onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen. Trombosyyttien määrä on määritettävä ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion antoa ja määrää on seurattava säännöllisesti infuusion jälkeen, viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja joka toinen viikko vielä toisen ja kolmannen kuukauden aikana kunnes trombosyyttien määrä palautuu lähtötasoon.

Troponiini-I:n kohonnut arvo

Sydäntroponiini-I:n pitoisuuden nousua on havaittu onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen. Troponiini-I:n pitoisuuden nousu joillakin potilailla saattaa olla merkki mahdollisesta sydänlihaskauriosta. Näiden löydösten ja hiirellä havaitun sydäntoksisuuden vuoksi troponiini-I:n pitoisuudet on määritettävä ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion antoa ja pitoisuutta on seurattava vähintään 3 kuukauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekin annon jälkeen tai kunnes pitoisuudet palaavat normaalille viitealueelle spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla. Kardiologian erikoislääkärin konsultointia on harkittava tarpeen mukaan.

Immunomodulatorinen hoito

Immunomodulatorista hoitoa ei pidä aloittaa samaan aikaan kun potilaalla on aktiivi infektio, joka on joko akuutti (kuten akuutti hengitystieinfektio tai akuutti hepatiitti) tai hallitsematon krooninen (kuten krooninen aktiivi B-hepatiitti) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Immunomodulatorinen hoito (ks. kohta 4.2) saattaa myös vaikuttaa samanaikaisten (hengitystie-) infektioiden immuunivasteeseen, mikä voi mahdollisesti aiheuttaa samanaikaisen infektion vielä vaikeampia taudinkuvia. Erityistä varovaisuutta on noudatettava onasemnogeeniabeparvoveekin annostelun ajoituksessa, kun potilaalla esiintyy virussairauden ennako-oireita tai sairaus on parantumassa. Tehostettua valppautta suositellaan hengitystie(virus)infektioiden diagnoosissa ja aktiivissa hoidossa. Ennalta ehkäisevää RSV (respiratory syncytial virus) -kausirokotetta suositellaan ja se on pidettävä ajan tasalla. Potilaan rokotusohjelmaa on muutettava mahdollisuuksien mukaan, jotta kortikosteroidi voidaan antaa samanaikaisesti onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiota ennen ja infuusion jälkeen (ks. kohta 4.5).

Hoitavan lääkärin on oltava tietoinen lisämunaisten vajaatoiminnan riskistä, joka liittyy pitempään kestäväseen kortikosteroidihoitoon, mikä voisi vaikuttaa esitettyyn immunomodulatoriseen hoitoon.

Erittyminen

Onasemnogeeniabeparvoveekin ohimenevää erittymistä saattaa esiintyä, pääasiassa elimistön kuona-aineiden mukana. Huoltajia ja potilaiden perheitä on neuvottava potilaan elimistön nesteiden ja kuona-aineiden asianmukaisesta käsittelystä:

- Hyvää käsihygieniaa on noudatettava vähintään 1 kuukauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekki-hoidon jälkeen kun ollaan kontaktissa potilaan kehon kuona-aineisiin.
- Kertakäyttövaipat voidaan laittaa sinetöitäviin kaksinkertaisiin muovipusseihin ja hävittää talousjätteen mukana.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,6 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,23 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Yksi 5,5 ml:n injektio-pullo sisältää 25,3 mg natriumia, ja yksi 8,3 ml:n injektio-pullo sisältää 38,2 mg natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kokemusta onasemnogeneeniabeparvoveekin käytöstä potilaille, jotka saavat maksatoksisia lääkkeitä tai käyttävät maksatoksisia aineita, on niukasti. Onasemnogeneeniabeparvoveekin turvallisuutta näille potilaille ei ole varmistettu.

Kokemusta samanaikaisesti käytettävien, 5q SMA:aan kohdistuvien lääkkeiden käytöstä on niukasti.

Rokotukset

Mikäli mahdollista, potilaan rokotusohjelmaa on säädettävä, jotta voidaan samanaikaisesti antaa kortikosteroidia ennen onasemnogeneeniabeparvoveekki-infuusiota ja infuusion jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Ennalta ehkäisevää RSV (respiratory syncytial virus) -kausirokotetta suositellaan (ks. kohta 4.4). Eläviä rokotteita kuten MMR ja vesirokkorokote ei pidä antaa potilaille, jotka saavat immunosuppressiivisia steroidiannoksia (so. prednisolonia tai vastaavaa ≥ 2 viikon ajan kerran vuorokaudessa annoksella 20 mg tai 2 mg/painokiloa kohden).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tietoa käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ihmisellä ei ole, eikä eläinkokeita ole tehty hedelmällisyyden tai lisääntymisen selvittämiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Onasemnogeneeniabeparvoveekilla ei ole tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja annon jälkeisiä haittavaikutuksia olivat ohimenevä maksan transaminaasiarvojen kohoaminen (12,4 %) ja oksentelu (8,2 %), ks. kohta 4.4.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Onasemnogeneeniabeparvoveekkiin liittyneet haittavaikutukset kaikilla potilailla, joiden saamalla laskimoinfuusiolla oli syyshde hoitoon nähden, on esitetty taulukossa 3. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Onasemnogeneeniabeparvoveekin käyttöön liittyneet haittavaikutukset

Haittavaikutukset MedDRA:n elinjärjestelmäluokkien, suositeltujen termien ja esiintyvyyksiheyden mukaisesti	
Veri ja imukudos	
Yleinen	Trombosytopenia
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Oksentelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Transaminaasipitoisuuksien nousu
Yleinen	Aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden nousu, alaniiniaminotransferaasien arvon nousu, troponiini-I:n arvon nousu

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

Transaminaasiarvojen kohoamista $> 2 \times$ normaalin ylärajan (ULN) ilmoitettiin enintään 12 %:lla suositeltua annosta saaneista potilaista, ja sen katsottiin liittyvän tutkimuslääkkeeseen. Kahdella potilaalla ASAT- ja ALAT-arvot nousivat $> 20 \times$ normaalin ylärajan (ULN) (yhellä näistä potilaista oli virusinfektio). Potilaat olivat kliinisesti oireettomia, heillä ei esiintynyt keltaisuutta tai kliinisesti merkitsevää bilirubiinin nousua eivätkä he täyttäneet Hyn lain mukaisia kriteereitä. Seerumin transaminaasipitoisuuksien nousut korjaantuivat prednisolonihoidolla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4), ja potilaat toipuivat ilman kliinisiä seuraamuksia.

Kliinisten tutkimusten ulkopuolella ilmoitettiin akuutti, vakava maksavaurion tapaus onasemnogeeniabeparveekin käytössä Pohjois-Amerikan 'Managed Access Program' -ohjelmassa, jossa potilas jatkoi nusinerseenihoitoa ASAT- ja ALAT-arvojen ollessa koholla $> 3 \times$ normaalin yläraja (ULN) ennen onasemnogeeniabeparveekkihoitoa. Potilas toipui steroideilla annetulla lisähoidolla.

Ohimenevä trombosytopenia

Keskimääräisen trombosyyttiarvon ohimenevää laskua (4,1 %) lähtötilanteesta havaittiin useassa annoksen jälkeisessä ajankohdassa. Arvot palautuivat normaalisti kahden viikon kuluessa. Trombosyyttiarvojen laskut olivat selvempiä hoidon ensimmäisellä viikolla. Kenelläkään potilaista ei ollut trombosyyttiarvojen laskuun liittyviä kliinisiä oireita (ks. kohta 4.4).

Troponiini-I:n tasojen nousu

Sydäntroponiini-I:n tasojen (3,1 %) nousua enintään 0,2 µg/l:aan havaittiin onasemnogeeniabeparveekki-infuusion jälkeen. Kliinisessä tutkimusohjelmassa ei havaittu mitään kliinisesti ilmeisiä sydämeen liittyviä löydöksiä onasemnogeeniabeparveekin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Geenihoitoa edeltävät ja hoitoa seuraavat anti-AAV9-vasta-ainemääritykset tehtiin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.4). Kaikilla onasemnogeeniabeparveekkia saaneilla potilailla anti-AAV9:n vasta-ainetitteri ennen hoitoa oli enintään 1:50. AAV9:n vasta-ainetitterin keskimääräistä nousua lähtötilanteesta havaittiin kaikilla potilailla kaikkina paitsi yhtenä ajankohtana AAV9 peptidin vasta-ainetitteritasoilla, mikä kuvastaa normaalia vastetta elimistölle vieraille virusantigeenille. Muutamilla potilailla esiintyi AAV9:n vasta-ainetitterin suurentumista yli määritystason, mutta useimmilla näistä potilaista ei esiintynyt potentiaalisesti kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia. Sen vuoksi korkean anti-AAV9:n vasta-ainetitterin ja potentiaalisten haittavaikutusten tai tehon parametrien välistä suhdetta ei ole voitu vahvistaa.

Kliinisessä AVXS-101-CL-101-tutkimuksessa 16 potilasta seulottiin anti-AAV9:n vasta-ainetitterin suhteen: 13 potilaan vasta-ainetitterit olivat alle 1:50 ja nämä otettiin mukaan tutkimukseen; vasta-ainetitterit olivat yli 1:50 kolmella potilaalla, joista kaksi arvioitiin uudelleen imetyksen lopettamisen jälkeen, jolloin näiden mitatut vasta-ainetitterit olivat alle 1:50, ja kumpikin otettiin mukaan tutkimukseen. Ei ole tietoa siitä, pitäisikö imettämistä rajoittaa äideillä, jotka saattavat olla seropositiivisia anti-AAV9-vasta-aineille. Kaikkien potilaiden AAV9:n vasta-ainetitteri oli alle tai tasan 1:50 ennen onasemnogeeniabeparveekki-hoitoa ja osoittivat vastaavasti odotettua nousua anti-AAV9:n vasta-ainetitteritasoissa vähintään 1:102 400:een ja enintään $>1:819\ 200$:een.

Vasta-ainemuodostuksen toteaminen on suuresti riippuvainen tutkimuksen herkkydestä ja spesifisyydestä. Lisäksi vasta-ainepositiivisuuden (ml. neutraloivat vasta-aineet) havaittuun ilmaantuvuuteen tutkimuksessa saattavat vaikuttaa useat tekijät, mukaan lukien tutkimuksen metodiikka, näytteiden käsittely, näytteiden keräämisen ajoitus, samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet ja taustalla olevat sairaudet.

Kukaan onasemnogeneeniabeparvovekki-hoitoa saaneesta potilaasta ei osoittanut immuunivastetta transgeenille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Onasemnogeneeniabeparvoveekin yliannostuksesta ei ole kliinisiä tutkimuksia saatavissa. Prednisolonin annoksen säätämistä, huolellista kliinistä seuranta ja laboratoriotulosten seuranta (ml. kliininen kemia ja hematologia) suositellaan systeemisen immuunivasteen varalta (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: M09AX09

Vaikutusmekanismi

Onasemnogeneeniabeparvovekki on geenihoido, jonka tarkoituksena on luoda 'survival motor neuron' (SMN1) -geenin toimiva kopio transduoiduissa soluissa sairauden monogeenisen perussyyn hoitamiseksi. Tarjoamalla SMN-proteiinin ilmentymän vaihtoehtoisen lähteen liikehermosoluissa, niiden eloonjäännin ja transduoitujen liikehermosolujen toiminnan paraneminen on odotettavissa.

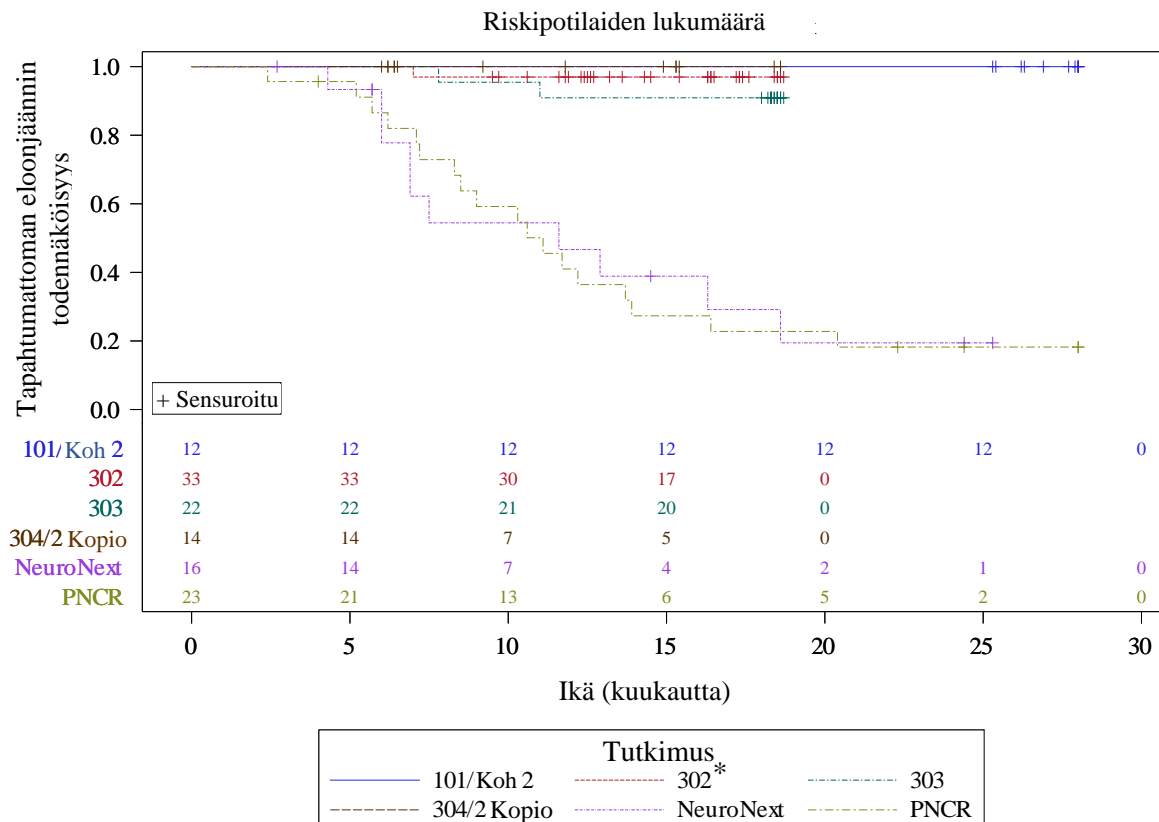
Onasemnogeneeniabeparvovekki on ei-replikoiva rekombinantti AAV-vektori, joka käyttää AAV9-kapsidia vakaan, täysin toimivan ihmisen SMN-transgeenin aikaansaamiseksi. AAV9-kapsidin kyky läpäistä veri-aivoeste ja transduoida liikehermosoluja on osoitettu. Onasemnogeneeniabeparvoveekissa oleva SMN1-geenin on tarkoitus sijaita DNA-episomina transduoitujen solujen ytimessä ja sen odotetaan ekspressoituvan vakaasti pidemmän aikaa post-mitoottisissa soluissa. AAV9-viruksen ei tiedetä aiheuttavan sairautta ihmiselle. Transgeeni viedään kohdesoluihin itselleen komplementaarisenä kaksijuosteisena molekyylinä. Transgeenin ilmentymistä aktivoi peruspromootori (sytomegaloviruksen vahvistama kanan β -aktiinin hybridi), mikä aikaansaa jatkuvan ja pysyvän SMN-proteiinin ilmentymisen. Näyttöä vaikutusmekanismista tukevat ei-kliiniset tutkimukset ja tiedot biodistributiosta ihmisellä.

Kliininen teho ja turvallisuus

AVXS-101-CL-303 faasin 3 tutkimus potilaille, joilla on tyypin 1 SMA

AVXS-101-CL-303 (tutkimus CL-303) on faasin 3, avoin, yksihaarainen kerta-annos -tutkimus onasemnogeneeniabeparvoveekin terapeuttisella annoksella ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) laskimoon. Tutkimukseen otettiin mukaan kaksikymmentäkaksi potilasta, joilla oli tyypin 1 SMA ja SMN2:n 2 kopiota. Potilaiden ikä hoitoa annettaessa oli 0,5–5,9 kuukautta. Näistä 22:sta mukaanotetusta potilaasta lopetti tutkimuksen 3 potilasta, joista 2:lla oli tapahtuma (kuolema tai jatkuva ventilaatio), mikä johti 90,9 %:in eloonjääntiin ilman tapahtumia (95 %:n luottamusväli: 79,7 %, 100,0 %) (elossa ilman jatkuvaa ventilaatiota) 14 kuukauden iässä, ks. kuva 1.

Kuva 1: Aika (kuukausina) ennen potilaan kuolemaa tai jatkuvaa ventilaatiota, yhdistetyt tiedot onasemnogeneinabeparovveikki IV -tutkimuksista (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304:n 2 kopion kohortti)



PNCr = Pediatric Neuromuscular Clinical Research, sairauden luonnollisen kulun kohortti.
 NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, sairauden luonnollisen kulun kohortti.
 * AVXS-101-CL-302 on meneillään oleva vaiheen 3, avoin, yksihaarainen, kerta-annos-, monikeskustutkimus koskien AVXS-101:ta (geeninkorvaushoitoa) potilailla, joilla on tyyppi 1 SMA ja yksi tai kaksi SMN2-geenin kopiota kuten AVXS-101-CL-303-tutkimuksessakin. Potilaiden keskimääräinen ikä tutkimuksessa tietojen katkaisupisteen kohdalla 31. joulukuuta 2019 on 10,62 kuukautta (vaihteluväli: 1,8–15,4 kuukautta).

Mediaani-ikä niillä CL-303-tutkimuksen 14 potilaalla, jotka saavuttivat ensimmäisinä kyvyn istua itsenäisesti ilman tukea vähintään 30 sekunnin ajan, oli 12,5 kuukautta (aikaväli: 9,2 ja 18,6 kuukauden välillä). Kolmetoista potilasta saavutti kyvyn istua itsenäisesti vähintään 30 sekunnin ajan, mikä todettiin 18 kuukauden iässä tehdyllä käynnillä (yhdistetty päätetapahtuma, $p < 0,0001$). Yksi potilas saavutti kyvyn istua itsenäisesti 30 sekunnin ajan 16 kuukauden iässä, mutta tätä saavutusta ei ole vahvistettu 18 kuukauden iässä tehdyllä käynnillä. Yhteenveto videolla vahvistetuista saavutuksista kehityksessä CL-303-tutkimukseen osallistuneilla potilailla on esitetty taulukossa 4. Kolme potilasta ei saavuttanut mitään motorisista kehitystasoista (13,6 %) ja 6 potilasta (27,2 %) saavutti pään hallintakyvyn, mikä oli heidän parhain motorinen kehitystaso, ennen viimeistä tutkimuskäyntiä 18 kuukauden ikäisenä.

Taulukko 4: Kulunut mediaaniaika videolla dokumentoituihin motorisiin kehitystasoihin, tutkimus 303

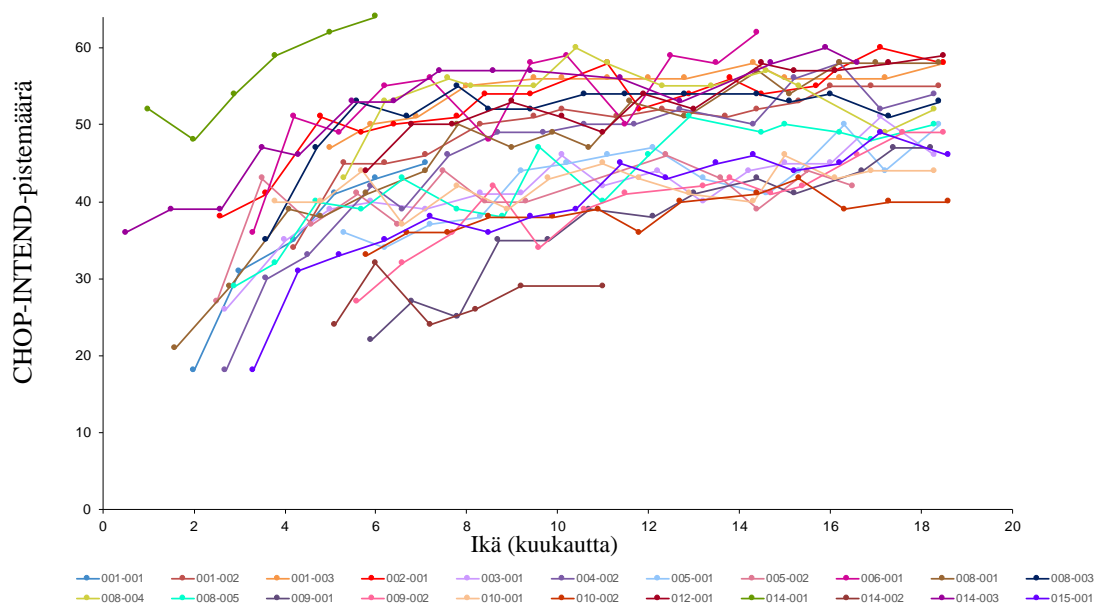
Videolla dokumentoitu kehitystaso	Kehitystason saavuttaneiden potilaiden lukumäärä n/N (%)	Mediaani-ikä kehitystason saavuttamiseen (kuukautta)	95 %:n luottamusväli
Pään hallintakyky	17/20* (85)	6,8	(4,77, 7,17)
Selinmakuulta kääntyminen sivuille	13/22 (59)	11,5	(7,77, 14,53)
Kyky istua ilman tukea 30 sekunnin ajan (Beyley)	14/22 (64)	12,5	(10,17, 15,20)
Kyky istua ilman tukea vähintään 10 sekunnin ajan (WHO)	14/22 (64)	13,9	(11,00, 16,17)

*2 potilaalla ilmoitettiin olevan pään hallintakyky lähtötilanteessa tehdyn kliinisen arvion mukaan.

Yksi potilas (4,5 %) kykeni myös kävelemään tuen avulla 12,9 kuukauden iässä. Sairauden luonnollisen kulun mukaan potilaiden, jotka täyttivät tutkimukseen mukaanoton kriteerit, ei odoteta saavuttavan kykyä istua ilman tukea.

Liiketoiminnoissa havaittiin myös tapahtuneen parannuksia mitattuna CHOP-INTEND-pistemäärillä (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), ks. kuva 2. Kaksikymmentäyksi potilasta (95,5 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 40 , neljätoista potilasta (64 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 50 , ja viisi potilasta (23 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 60 . Hoitamaton tyypin 1 spinaalista lihasatrofiaa (1 SMA) sairastavat potilaat eivät lähes koskaan saavuta CHOP-INTEND-pistemäärää ≥ 40 . Motorisen kehitystason saavuttaminen havaittiin joillakin potilailla siitä huolimatta että CHOP-INTEND-pistemäärät saavuttivat tasannevaiheen. Selvää yhteyttä CHOP-INTEND-pistemäärien ja motoristen kehitystasojen saavuttamisen välillä ei havaittu.

Kuva 2. Motorisen toimintakyvyn CHOP-INTEND-pistemäärät, tutkimus 303



AVXS-101-CL-101 -vaiheen 1 tutkimus potilailla, joilla on tyyppin 1 SMA

Tutkimuksessa 303 saatuja tuloksia tukee AVXS-101-CL-101 -tutkimus (vaiheen 1 tutkimus tyyppin 1 SMA:ssa, tutkimus CL-101), jossa onasemnogeneeniabeparvoveekki annettiin kertainfuusiona laskimoon 12 potilaalle, joiden paino oli 2,6 kg–8,5 kg (ikä 0,9–7,9 kk). Saavuttaessaan 14 kuukauden iän kaikki hoitoa saaneet potilaat olivat tapauksettomia, so. olivat elossa ilman jatkuvaa ventilaatiota verrattuna 25 prosenttiin sairauden luonnollisen kulun kohortissa. Tutkimuksen päätyttyä (24 kuukauden kuluttua annoksesta) kaikki hoitoa saaneet potilaat olivat tapauksettomia verrattuna alle 8 prosenttiin sairauden luonnollisen kulun kohortissa, ks. kuva 1.

Annoksen jälkeisessä seurannassa 24. kuukauteen mennessä 10 potilasta 12:sta kykeni istumaan ilman tukea ≥ 10 sekunnin ajan, 9 potilasta kykeni istumaan ilman tukea ≥ 30 sekunnin ajan ja 2 potilasta kykeni seisomaan ja kävelemään ilman avustajaa. Yksi potilas 12:sta ei saavuttanut pään hallintakykyä parhaimpana motorisena kehitystasona ennen 24 kuukauden ikää. Kymmenen CL-101-tutkimuksen 12 potilaasta, jotka saivat onasemnogeneeniabeparvoveekkiä ehdotetun terapeuttisen annoksen, jatkavat seurannassa pitkäaikaisessa tutkimuksessa (enintään 5,7 vuoden ajan annostelusta), ja kaikki ovat joko säilyttäneet kaikki aikaisemmat kehitystasot tai jopa ylittäneet uusiin kehitystasoihin, esimerkiksi istuminen tuen avulla, seisominen avustajan avulla ja kävely omin avuin. Neljä näistä 10 potilaasta sai samanaikaista nusinerseenihoitoa tämän pitkäaikaisen tutkimuksen jossakin vaiheessa. Tehon ylläpidon ja kehitystasojen saavuttamisen ei siksi voida sanoa olevan yksin onasemnogeneeniabeparvoveekin ansiota kaikilla potilailla. Seisominen avustajan avulla oli uusi saavutettu kehitystaso 2 potilaalla, jotka eivät saaneet nusinerseeniä.

AVXS-101-CL-304 vaiheen 3 tutkimus potilaille, joilla on presymptomaattinen SMA

CL-304-tutkimus on meneillään oleva, globaali, vaiheen 3, avoin, yksihaarainen, yhden annoksen monikeskustutkimus, jossa annetaan AVXS-101:ta laskimoon presymptomaattisille vastasyntyneille potilaille, jotka ovat iältään korkeintaan 6 viikkoa ja joilla on kaksi (kohortti 1, n=14) tai kolme (kohortti 2, n=15) SMN2-kopiota.

Kohortti 1

Viimeisen tutkimuskäynnin yhteydessä ennen 31. joulukuuta 2019 hoidetut potilaat, joilla oli kaksi SMN2-kopiota, olivat iältään 6–18,6 kuukautta, ja potilaat olivat olleet tutkimuksessa mukana keskimäärin 10,5 kuukautta (vaihteluväli 5,1–18,0 kuukautta). Kaikki potilaat olivat elossa eivätkä tarvinneet jatkuvaa ventilaatiota.

Kahdeksan potilasta saavutti kyvyn istua omin avuin vähintään 30 sekuntia 6,4–11,8 kuukauden iässä, ja näistä 7 (87,5 %) saavutti kyvyn istua omin avuin ennen 9,2 kuukauden ikää, mikä oli 99 persentiiliä tämän kehitystason saavuttamisesta. Neljä potilasta saavutti kyvyn kävellä omin avuin (28,6 %). Kaksitoista potilasta (85,7 %) oli saavuttanut CHOP-INTEND-pistemäärät ≥ 60 tietojen katkaisupisteeseen mennessä 31. joulukuuta 2019.

Kohortti 2

Viimeisellä tutkimuskäynnillä ennen 31. joulukuuta 2019 hoidetut potilaat, joilla oli SMN2:n 3 kopiota, olivat iältään 3,3–15,1 kuukautta ja olivat olleet mukana tutkimuksessa keskimäärin 8,74 kuukauden ajan (aikaväli: 2–13,9 kuukautta). Kaikki potilaat olivat elossa eivätkä tarvinneet jatkuvaa ventilaatiota.

Kymmenen potilasta 15:sta kykeni istumaan ilman tukea vähintään 30 sekunnin ajan, 4 potilasta kykeni seisomaan omin avuin ilman tukea vähintään 3 sekunnin ajan, ja 2 potilasta kykeni ottamaan vähintään viisi askelta omin avuin.

Seurannan pituus on liian lyhyt, jotta pystyttäisiin arvioimaan niiden potilaiden kehitystä, jotka saivat AVXS-101-hoitoa, verrattuna sairauden luonnollisen kulun kohortin potilaisiin, joilla on SMN2:n 3 kopiota, ja joilla on heterogeeninen taudinkuva. Sen vuoksi mitään lopullisia johtopäätöksiä hoidon hyödyistä tässä potilasväestössä ei voida tehdä tällä hetkellä.

Onasemnogeeniabeparvoveekkiä ei ole tutkittu potilailla, joilla on *SMN1* -geenin bialleelinen mutaatio ja vain yksi *SMN2* -kopio kliinisissä tutkimuksissa.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset onasemnogeeniabeparvoveekin käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän hoidossa spinaalisessa lihasatrofiassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Onasemnogeeniabeparvoveekin erittymistutkimuksia on tehty, joissa arvioidaan elimistöstä syljen, virtsan ja ulosteen mukana poistuvien vektorien määrää.

Onasemnogeeniabeparvoveekki oli havaittavissa infuusion jälkeisissä eritenäytteissä. Onasemnogeeniabeparvoveekin poistuminen tapahtui ensisijaisesti ulosteen kautta, ja suurin osa lääkeaineesta poistui 30 vuorokauden kuluessa annoksen antamisesta. Onasemnogeeniabeparvoveekin pitoisuudet virtsassa ja syljessä olivat 0,1 %–0,01 % alkuperäisestä pitoisuudesta elimistössä infuusion jälkeisenä päivänä 1, minkä jälkeen ne vähenivät.

Biodistributiota arvioitiin 2:lla potilaalla, jotka kuolivat 5,7 kuukauden ja 1,7 kuukauden iässä, kun onasemnogeeniabeparvoveekkiä oli infusoitu annoksella $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Molemmat tapaukset osoittivat suurimpien vektori DNA -pitoisuuksien löytyvän maksasta. Vektori DNA:ta todettiin myös pernasta, sydäimestä, haimasta, nivuksien imurauhasista, luustolihasista, perifeerisistä hermoista, munuaisista, keuhkoista, suolistosta, selkäytimestä, aivoista ja kateenkorvasta. SMN-proteiinin värjäys osoitti yleistynyttä SMN-ekspressiota selkäytimen liikehermosoluissa, aivojen hermo- ja gliasoluissa sekä sydämessä, maksassa, luustolihasissa ja muissa analysoiduissa kudoksissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vastasyntyneelle hiirelle laskimoon annon jälkeen vektorin ja transgeenin jakaantuminen oli laajaa, ja suurin ilmentymä havaittiin yleensä sydämessä ja maksassa, ja huomattavaa ilmenemistä aivoissa ja selkäytimessä. Keskeisissä, 3 kuukauden pituisissa toksikologisissa tutkimuksissa hiirellä toksisuuden pääasialliset kohde-elimet olivat sydän ja maksa. Onasemnogeeniabeparvoveekkiin liittyvät löydökset sydänkammioissa olivat annosriippuvainen tulehdus, edeema ja fibroosi. Sydämen eteisissä niitä olivat tulehdus, tromboosi, sydänlihaksen rappeuma/nekroosi ja fibroplasia. Löydökset maksassa olivat maksasolujen hypertrofia, Kupfferin solun aktivoituminen ja hajanainen maksasolujen nekroosi. Taso, joka ei aiheuta havaittavaa haittavaikutusta (NoAEL), ei ollut tutkimuksissa tunnistettavissa onasemnogeeniabeparvoveekin käytössä hiirellä, sillä pienintä annosta käyttämällä ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg) havaitut vaikutukset olivat kammion sydänlihaksen tulehdus/edeema/fibroosi ja sydämen eteisen tulehdus. Tätä annosta pidetään suurimpana siedettynä annoksena ja se on noin 1,4-kertainen suositeltuun kliiniseen annokseen verrattuna. Onasemnogeeniabeparvoveekin aiheuttamaan kuolleisuuden suurimmalla osalla hiiristä liittyi sydämen eteisten tukos, ja sitä esiintyi annoksella $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Kuolleisuuden syy muilla eläimillä ei ole selvä, mutta näiden eläinten sydämen mikroskooppista degeneraatiota/regeneraatiota on todettu.

Onasemnogeeniabeparvoveekin genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Toksikologisessa tutkimuksessa kädellisille (NHP) nuorille aikuisille annettu onasemnogeeniabeparvoveekin 3×10^{13} vg/NHP (keskiannos $1,08 \times 10^{13}$ vg/kg) kerta-annos intratekaalisesti Trendelenburgin asennossa ilman kortikosteroidihoitoa aikaansai minimaalisesta merkittävään vaihtelevaa mononukleaarisoluvälitteistä tulehdusreaktiota (pääasiassa lymfosyyttejä) joissakin takajuuren hermosoluissa kaikilla tutkituilla selkäydintasoilla, mihin liittyi hermosolujen satellitoosi, hermosolujen kuolio tai täydellinen hermosolujen tuhoutuminen, johon harvoin liittyi mineralisoitumista. Tämän löydöksen kliinistä merkitsevyyttä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamiini
Magnesiumkloridi
Natriumkloridi
Poloksameeri 188
Suolahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

1 vuosi

Sulatuksen jälkeen

Kun lääkevalmiste on sulanut, sitä ei saa pakastaa uudelleen, vaan se on säilytettävä jääkaapissa 2°C-8°C:een lämpötilassa alkuperäisessä pakkauksessa 14 vuorokauden ajan.

Kun annosmäärä on vedetty ruiskuun, se on infusoitava 8 tunnin kuluessa. Hävitä vektoria sisältävä ruisku, jos sitä ei ole infusoitu 8 tunnin sisällä.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C) välittömästi vastaanoton jälkeen.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen sulattamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Vastaanottopäivämäärä on merkittävä alkuperäiseen pakkaukseen ennen kuin valmiste laitetaan jääkaappiin.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Onasemnogeeniabeparvoveekki toimitetaan injektiopullossa (10 ml, polymeeri Crystal Zenith), joka on varustettu tulpalla (20 mm:n paksuinen klorobutyylimuovi) ja sinetillä (alumiininen, repäistävä), jossa on värillinen (muovi-) korkki, kahdessa eri volyymikossa, sisältäen joko 5,5 ml tai 8,3 ml.

Onasemnogeeniabeparvoveekin annos ja injektiopullojen tarkka tarvittava lukumäärä kullekin potilaalle lasketaan potilaan painon mukaan (ks. kohta 4.2 ja taulukko 5 alla).

Taulukko 5: Välinepakkausten sisällön määrä

Potilaan paino (kg)	5,5 ml:n injektiopullo ^a	8,3 ml:n injektiopullo ^b	Pakkauksen sisältämien injektiopullojen kokonaislukumäärä
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 Injektiopullon sisältämä nimellinen pitoisuus on 2×10^{13} vg/ml ja sen sisältämä ruiskuun vedettävä määrä on vähintään 5,5 ml.

^b Injektiopullon sisältämä nimellinen pitoisuus on 2×10^{13} vg/ml ja sen sisältämä ruiskuun vedettävä määrä on vähintään 8,3 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja organismeja. Asianmukaisia varotoimenpiteitä liittyen Onasemnogeeniabeparvoveekin käsittelyyn, hävittämiseen ja vahingossa tapahtuneeseen altistumiseen on noudatettava:

- Onasemnogeeniabeparvoveekia sisältävää ruiskua on käsiteltävä aseptisesti steriileissä olosuhteissa.
- Henkilökohtaisia suojarusteita (ml. käsineet, suojalasit, laboratoriotakki ja hihat) on käytettävä onasemnogeeniabeparvoveekia käsiteltäessä ja annettaessa potilaalle. Hoitohenkilökunnan jäsenen, jonka iho on haavoittunut tai naarmuuntunut, ei pidä käsitellä onasemnogeeniabeparvoveekia.
- Kaikki onasemnogeeniabeparvoveekin roiskeet on pyyhittävä imukykyisellä haavatyynyllä ja roiskealue on desinfioitava käyttämällä valkaisuainetta ja sen jälkeen alkoholilla kostutettuja puhdistuspyyhkeitä. Kaikki puhdistusmateriaalit on laitettava kaksinkertaiseen pussiin ja hävitettävä noudattaen biologisten jätteiden käsittelystä annettuja paikallisia ohjeita.
- Kaikki materiaalit, jotka ovat saattaneet tulla kosketukseen onasemnogeeniabeparvoveekin kanssa (esim. injektioipullo, kaikki injektioon käytetyt materiaalit, mukaan luettuna steriilit peitteet ja neulat), on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.
- Vahingossa tapahtuvaa altistumista onasemnogeeniabeparvoveekille on vältettävä. Ihoaltistumisen tapauksessa altistunut alue on puhdistettava perusteellisesti vedellä ja saippualla vähintään 15 minuutin ajan. Jos silmät ovat altistuneet, silmät on huuhdeltava huolellisesti vedellä vähintään 15 minuutin ajan.

Injektioipullojen vastaanottaminen ja sulattaminen

- Injektioipullot kuljetetaan pakastettuina ($\leq -60^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa). Vastaanottamisen jälkeen injektioipullot on välittömästi laitettava jääkaappiin 2°C - 8°C :n lämpötilaan alkuperäisessä pakkauksessa. Onasemnogeeniabeparvoveekki-hoito on aloitettava 14 vuorokauden kuluessa injektioipullojen vastaanottamisesta.
- Injektioipullot on sulatettava ennen käyttöä. Älä käytä onasemnogeeniabeparvoveekkiä, ellei se ole sulanut.
- Enintään 9 injektioipulloa sisältävissä pakkauksissa oleva valmiste on sulanut noin 12 tunnin kuluttua jääkaapissa. Enintään 14 injektioipulloa sisältävissä pakkauksissa oleva valmiste on sulanut noin 16 tunnin kuluttua jääkaapissa. Vaihtoehtoisesti ja välitöntä käyttöä varten valmisteen voi antaa sulaa huoneen lämpötilassa.
- Enintään 9 injektioipulloa sisältävissä pakkauksissa oleva valmiste on sulanut pakasteesta noin 4 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa (20°C - 25°C). Enintään 14 injektioipulloa sisältävissä pakkauksissa oleva valmiste on sulanut noin 6 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa (20°C - 25°C)
- Ennen annosmäärän vetämistä ruiskuun, pyöritä sulanutta valmistetta kevyesti. ÄLÄ ravistele.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä partikkeleita tai värjäytymistä sulatuksen jälkeen ja ennen antamista.
- Kun lääkevalmiste on sulatettu, sitä ei pidä pakastaa uudelleen.
- Onasemnogeeniabeparvoveekki on sulatuksen jälkeen annettava potilaalle mahdollisimman pian. Kun annosmäärä on vedetty ruiskuun, se on annettava 8 tunnin kuluessa. Hävitä vektoriä sisältävä ruisku, ellei sitä ole infusoitu 8 tunnin kuluessa.

Onasemnogenebeparvoveekin antaminen potilaalle

- Vedä koko vedettävä annosmäärä injektiopullosta ruiskuun onasemnogenebeparvoveekin antamiseksi. Poista ilma ruiskusta ja valmistelet infuusio pussi ennen laskimoinfuusion antoa potilaalle käyttämällä laskimokatetria

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Onasemnogenebeparvoveekin ohimenevää erittymistä saattaa esiintyä, pääasiassa elimistön kuona-aineiden mukana. Huoltajia ja potilaiden perheitä on kehoitettava noudattamaan seuraavia ohjeita potilaan elimistön nesteiden ja kuona-aineiden asianmukaisesta käsittelystä.

- Hyvä käsihygienia on välttämätöntä (suojakäsineiden käyttö ja käsien huolellinen pesu juoksevalla lämpimällä vedellä ja saippualla käsittelyn jälkeen tai käyttämällä alkoholipohjaista käsien desinfiointiaainetta), kun joudutaan suoraan kontaktiin potilaan elimistön nesteiden ja kuona-aineiden kanssa vähintään 1 kuukauden ajan onasemnogenebeparvoveekkihoidon jälkeen.
- Kertakäyttövaipat on laitettava sinetöitäviin kaksinkertaisiin muovipusseihin, jotka voidaan hävittää talousjätteen mukana.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Gene Therapies EU Limited
Block B, The Crescent Building
Northwood, Santry
Dublin 9
D09 C6X8
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN ENSIMMÄINEN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18. toukokuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

AveXis, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen tehokkuustutkimus (PAES): Myyntiluvanhaltijan tulee suorittaa prospektiivinen havainnoiva rekisteritutkimus, AVXS-101-RG-001 ja toimittaa siitä saadut tulokset sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti SMA-diagnoosin saaneiden potilaiden hoitotulosten paremman karakterisoinnin ja kontekstiin asettamisen saavuttamiseksi.	Väliaikaraportit on toimitettava vuotuisen uudistamisen yhteydessä. Lopullinen tutkimusraportti 2038.
Myyntiluvan hakijan on tehtävä lopputuotteen spesifikaatioiden lisäarvio kun ensisijaiset ja tärkeät toissijaiset päätetapahtumatiedot ovat saatavissa muilta potilailta, joilla on SMN2:n 2 kopiota (so. CL-302-tutkimuksen ja CL-304-tutkimuksen kohortin 1 valmistumisen jälkeen). Tähän lisäarvioon perustuen on päätettävä, onko erävapautuksen spesifikaatorajoja tiukennettava erien yhdenmukaistamisen parantamiseksi ja optimaalisen kliinisen tuloksen varmistamiseksi.	Joulukuussa 2021 CL-302-tutkimuksen ja CL-304-tutkimuksen kohortin 1 tulosten valmistumisen yhteydessä

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan 4 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Myyntiluvanhaltijan on toimitettava lopulliset tiedot AVXS-101-CL-303-tutkimuksesta Zolgensman kerta-annoksen tehon, turvallisuuden ja siedettävyyden varmistamiseksi alle 6 kuukauden ikäisillä, tyyppin 1 spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla, joilla on yksi tai kaksi SMN2-kopiota.	Lopulliset tulokset: ensimmäisen vuotuisen uudistamisen yhteydessä
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Myyntiluvanhaltijan on toimitettava väliaika- ja lopulliset tiedot AVXS-101-CL-302-tutkimuksesta Zolgensman kerta-annoksen tehon, turvallisuuden ja siedettävyyden varmistamiseksi alle 6 kuukauden ikäisillä, tyyppin 1 spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla, joilla on yksi tai kaksi SMN2-kopiota.	Väliaikatulokset: jokaisen vuotuisen uudistamisen yhteydessä Lopulliset tulokset: elokuu 2021
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Myyntiluvanhaltijan on toimitettava väliaika- ja lopulliset tiedot AVXS-101-CL-304-tutkimuksesta Zolgensman kerta-annoksen tehon, turvallisuuden ja siedettävyyden varmistamiseksi geneettisesti diagnosoiduilla ja presymptomaattisilla, hoidon aikana enintään 6 viikon ikäisillä SMA-potilailla, joilla on SMN1:n bialleelinen deleetio ja SMN2:n 2 tai 3 kopiota.	Väliaikatulokset: jokaisen vuotuisen uudistamisen yhteydessä Lopulliset tulokset: elokuu 2026

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS - GENEERISET MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolgensma infuusioneste, liuos, 2×10^{13} vektorigenomia /ml
onasemnogeeniabeparvovekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää onasemnogeeniabeparvoveekkiä vastaten 2×10^{13} vektorigenomia/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös trometamiinia, magnesiumkloridia, natriumkloridia, poloksameeri 188:aa, suolahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

8,3 ml:n injektiopullo x 2
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 1
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 2
8,3 ml:n injektiopullo x 3
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 2
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 3
8,3 ml:n injektiopullo x 4
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 3
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 4
8,3 ml:n injektiopullo x 5
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 4
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 5
8,3 ml:n injektiopullo x 6
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 5
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 6
8,3 ml:n injektiopullo x 7
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 6
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 7
8,3 ml:n injektiopullo x 8
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 7
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 8
8,3 ml:n injektiopullo x 9
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 8
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 9
8,3 ml:n injektiopullo x 10
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 9
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 10
8,3 ml:n injektiopullo x 11
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 10
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 11
8,3 ml:n injektiopullo x 12
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 11

5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 12
8,3 ml:n injektiopullo x 13
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 12
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 13
8,3 ml:n injektiopullo x 14

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon
Kertakäyttöä varten ainoastaan

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa vastaanottamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuina $\leq -60^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa.
Säilytä jääkaapissa $2-8^{\circ}\text{C}$ välittömästi vastaanottamisen jälkeen.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja organismeja.
Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Gene Therapies EU Limited
Block B, The Crescent Building
Northwood, Santry
Dublin 9
D09 C6X8
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1443/001 – 8,3 ml:n injektiopullo x 2
EU/1/20/1443/002 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 1
EU/1/20/1443/003 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 2
EU/1/20/1443/004 – 8,3 ml:n injektiopullo x 3
EU/1/20/1443/005 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 2
EU/1/20/1443/006 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 3
EU/1/20/1443/007 – 8,3 ml:n injektiopullo x 4
EU/1/20/1443/008 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 3
EU/1/20/1443/009 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 4
EU/1/20/1443/010 – 8,3 ml:n injektiopullo x 5
EU/1/20/1443/011 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 4
EU/1/20/1443/012 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 5
EU/1/20/1443/0130 – 8,3 ml:n injektiopullo x 6
EU/1/20/1443/014 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 5
EU/1/20/1443/015 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 6
EU/1/20/1443/016 – 8,3 ml:n injektiopullo x 7
EU/1/20/1443/017 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 6
EU/1/20/1443/018 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 7
EU/1/20/1443/019 – 8,3 ml:n injektiopullo x 8
EU/1/20/1443/020 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 7
EU/1/20/1443/021 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 8
EU/1/20/1443/022 – 8,3 ml:n injektiopullo x 9
EU/1/20/1443/023 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 8
EU/1/20/1443/024 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 9
EU/1/20/1443/025 – 8,3 ml:n injektiopullo x 10
EU/1/20/1443/026 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 9
EU/1/20/1443/027 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 10
EU/1/20/1443/028 – 8,3 ml:n injektiopullo x 11
EU/1/20/1443/029 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 10
EU/1/20/1443/030 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 11
EU/1/20/1443/031 – 8,3 ml:n injektiopullo x 12
EU/1/20/1443/032 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 11
EU/1/20/1443/033 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 12
EU/1/20/1443/034 – 8,3 ml:n injektiopullo x 13
EU/1/20/1443/035 – 5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 12
EU/1/20/1443/036 – 5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 13
EU/1/20/1443/037 – 8,3 ml:n injektiopullo x 14

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – VAIHTELEVAT TIEDOT (teksti painetaan suoraan ulkopakkaukseen pakkaamisen yhteydessä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zolgensma infuusioneste, liuos, 2×10^{13} vektorigenomia /ml
onasemnogeneeniabeparvoveekki
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

Potilaan paino

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

Vastaanottopäivämäärä:

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteiden.

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zolgensma infuusioneste, liuos, 2×10^{13} vektorigenomia /ml
onasemnogeeniabeparvovekki
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5,5 ml
8,3 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

Zolgensma infuusioneste, liuos, 2×10^{13} vektorigenomia /ml
onasemnogeneeniabeparvovekki

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti lapsesi saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsellesi annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos lapsellesi ilmaantuu haittavaikutuksia, käänny lapsesi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Zolgensma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan Zolgensmaa
3. Miten Zolgensmaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zolgensman säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zolgensma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Zolgensma on

Zolgensma on 'geenihoidoksi' kutsuttu lääke. Sen sisältämä vaikuttava aine on onasemnogeneeniabeparvovekki, joka sisältää ihmisen geenimateriaalia.

Mihin Zolgensmaa käytetään

Zolgensmaa käytetään vauvojen ja pikkulasten hoitoon, joilla on harvinainen ja vakava periytyvä sairaus nimeltään 'spinaalinen lihasatrofia' (SMA).

Miten Zolgensma toimii

Spinaalista lihasatrofiaa (SMA) esiintyy silloin, kun kehossa on virheellinen geeni tai kehosta puuttuu geeni, joka tarvitaan elintärkeän proteiinin tuottamiseen nimeltään 'Survival Motor Neuron' (SMN)-proteiini. SMN-proteiinin puuttuminen aikaansaa lihaksia kontrolloivien hermosolujen (liikehermosolujen) surkastumisen. Tämä aikaansaa lihasheikkoutta ja lihasten surkastumista ja lopulta liikuntakyvyn menetyksen.

Zolgensma toimii tarjoamalla täysin toimivan SMN-geenin kopion, joka sitten auttaa kehoa tuottamaan riittävästi SMN-proteiinia. Geeni kuljetetaan solujen sisään, jossa sitä tarvitaan, käyttämällä muunneltua virusta, joka ei aiheuta sairautta ihmiselle.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan Zolgensmaa

ÄLÄ käytä Zolgensmaa

Lapsellesi **EI saa antaa** Zolgensmaa, jos lapsesi on allerginen onasemnogeneeniabeparvoveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Lapsesi lääkäri tekee ennen hoitoa vasta-ainekokeita, joiden avulla päätetään, onko tämä lääke sopiva lapsellesi.

Maksaongelmat

Ennen kuin lapsellesi annetaan tätä lääkettä, kerro lapsesi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos lapsellasi on tai on aikaisemmin ollut mitä tahansa maksaongelmia. Zolgensma voi aikaansaada immuunivasteen, joka voisi aiheuttaa maksan tuottamien entsyymien arvon nousua.

Lapsellesi tehdään verikoe maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen Zolgensma-hoidon aloittamista. Lapsellesi tehdään myös säännöllisiä verikokeita vähintään 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen maksaentsyymiarvojen nousun tarkkailua varten.

Hengitystieinfektio

Jos lapsellesi kehittyy hengitysteiden virusinfektio (esim. vilustuminen, influenssa tai ilmatiehyttulehdus) ennen Zolgensma-hoitoa tai hoidon jälkeen, se voisi mahdollisesti aiheuttaa muita vakavampia komplikaatioita. Mahdollisia hengitysteiden virusinfektion merkkejä, joiden suhteen on oltava varuillaan, ovat yskä, pihisevä hengitys, aivastelu, vuotava nenä, kurkkukipu tai kuume. Kerro välittömästi lapsesi lääkärille, jos havaitset lapsellasi mitä tahansa näistä oireista.

Säännölliset verikokeet

Zolgensma voi vähentää veren trombosyyttiarvoja (trombosytopenia). Veren alhaisen trombosyyttiarvon mahdollisia merkkejä, joiden suhteen on oltava varuillaan lapsesi saatua Zolgensmaa, ovat normaalista poikkeavat mustelmat tai verenvuoto (ks. lisätietoja kohdasta 4).

Zolgensma saattaa lisätä sydänspesifisen proteiinin, troponiini-I:n pitoisuuden nousua, mikä voi olla osoitus sydänvauriosta. Mahdollisia merkkejä, joiden suhteen on oltava varuillaan lapsesi saatua Zolgensmaa, ovat vaaleanharmaa/sinertävä ihonväri, hengitysvaikeus, raajojen tai vatsan turvotus (ks. lisätietoja kohdasta 4).

Lapsellesi tehdään verikoe verihiutalemäärän ja troponiini-I:n tason tarkistamiseksi ennen Zolgensma-hoidon aloittamista. Lapsellesi tehdään säännöllisiä verikokeita myös jonkin aikaa hoidon jälkeen veren trombosyyttiarvojen ja troponiini-I:n pitoisuuden muutosten tarkkailua varten.

Muut lääkevalmisteet ja Zolgensma

Kerro lapsesi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos lapsellesi annetaan, on äskettäin annettu tai hänelle saatetaan antaa mitä tahansa muita lääkkeitä.

Prednisoloni

Lapsellesi annetaan myös lääkettä nimeltään 'prednisoloni' jonkin aikaa (ks. myös kohta 3) osana lapsesi Zolgensma-hoitoa. Tämä lääke kuuluu 'kortikosteroidi' -lääkeryhmään, joka auttaa lapsesi Zolgensma-hoidon jälkeen mahdollisesti kehittyvän maksaentsyymien tason nousun hoidossa. Lapsesi lääkäri päättää, pitäisikö lapsellesi antaa prednisolonia tai jotakin muuta kortikosteroidia.

Rokotukset

Koska kortikosteroidit voivat vaikuttaa kehon immuunijärjestelmään, **lapsesi lääkäri saattaa päättää viivästyttää joidenkin rokotusten antoa** lapsellesi prednisoloni-/kortikosteroidihoidon aikana. Käänny lapsesi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Zolgensma sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 4,6 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,23 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Yksi 5,5 ml:n injektio-pullo sisältää 25,3 mg natriumia ja yksi 8,3 ml:n injektio-pullo sisältää 38,2 mg natriumia.

Lisätietoa vanhemmille/hooltajille

Pitkälle edennyt SMA

Zolgensma voi pelastaa elinkelpoisia liikehermoja, mutta se ei pelasta kuolleita liikehermoja. Lapsilla, joiden SMA-oireet eivät ole kovin vaikeita (esim. refleksien puuttuminen tai lihastonuksen heikentyminen), saattaa olla riittävä määrä eläviä liikehermoja, jotta he voivat hyötyä merkittävästi Zolgensma-hoidosta. Zolgensmalla ei mahdollisesti ole yhtä tehokasta vaikutusta lapsiin, joilla on vaikea lihasheikkous tai halvaus, hengitysvaikeuksia tai joilta puuttuu nielemiskyky, tai lapsiin, joilla on merkittäviä epämuodostumia (esim. sydänvika), mukaan lukien lapset, joilla on tyypin 0 SMA, sillä nämä oireet merkitsevät, että parantumismahdollisuudet Zolgensma-hoidon jälkeen ovat vähäiset. Lapsesi lääkäri päättää, pitäisikö lapsellesi antaa tätä lääkettä.

Hygieniasta huolehtiminen

Zolgensman sisältämä vaikuttava aine saattaa ohimenevästi erittyä lapsesi kehon kuona-aineiden mukana. Lapsen vanhempien ja hooltajien on noudatettava hyvää käsihygieniaa 1 kuukauden ajan Zolgensman annosta. Käytä suojakäsineitä, kun olet kosketuksissa lapsesi kehon nesteiden tai kuona-aineiden kanssa, ja puhdista kädet huolellisesti lämpimällä juoksevalla vedellä ja saippualla tai alkoholipohjaisella desinfiointiaineella. Likaisten vaippojen ja muun jätteen hävittämiseksi on käytettävä kaksinkertaisia jätepusseja. Kertakäyttöiset vaipat voidaan kuitenkin hävittää talousjätteiden mukana.

Näitä ohjeita on noudatettava vähintään 1 kuukauden ajan lapsesi Zolgensma-hoidon jälkeen. Käänny lapsesi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

3. Miten Zolgensmaa annetaan

Zolgensman antaa lapsellesi joko lääkäri tai sairaanhoitaja, joilla on koulutus lapsesi sairauden hoitoon.

Lapsesi lääkäri laskee lapsellesi annettavan Zolgensman määrän, joka määräytyy lapsesi painon mukaan. Annos lasketaan yksikköinä, joita kutsutaan nimellä vektori (sisältää geeniaainesta).

Suositteltu annos on $1,1 \times 10^{14}$ vektoria painokiloa kohden. Tämä annetaan lapsellesi noin 1 tunnin pituisena kertainfuusiona (tiputuksena) laskimoon (laskimoverisuoneen).

Zolgensma annetaan lapsellesi ainostaan KERRAN.

Lapsellesi annetaan myös prednisolonihoitoa (tai jotain muuta kortikosteroidihoitoa) suun kautta alkaen 24 tuntia ennen Zolgensman antamista. Kortikosteroidin annos määräytyy myös lapsesi painon mukaan. Suositeltu annos prednisolonia on 1 mg painokiloa kohden päivittäin. Lapsesi lääkäri laskee lapsellesi annettavan kokonaisannoksen määrän.

Lapsellesi annetaan kortikosteroidihoitoa päivittäin noin 2 kuukauden ajan Zolgensma-annoksen jälkeen tai siihen saakka, kunnes lapsesi kohonneet maksaentsyymi-arvot laskevat hyväksyttävälle tasolle. Lapsellesi annettavaa kortikosteroidiannosta pienennetään hitaasti kunnes hoito voidaan kokonaan lopettaa. Lapsesi lääkäri selittää, milloin ja miten hoitohenkilökunta lopettaa lapsesi hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä Zolgensman tai prednisolonin käytöstä, käänny lapsesi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Käännäyttävä pikaisesti lääkärin puoleen, jos lapsellesi kehittyy mitä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista (niitä esiintyy yleisesti, eli niitä saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- mustelmien muodostus tai verenvuoto pitempään kuin tavallisesti, jos lapsesi on satuttanut itsensä - ne saattavat olla merkkejä veren alhaisesta trombosyyttipitoisuudesta.
- vaaleanharmaa tai sinertävä ihonväri, hengitysvaikeus (esim. nopea hengitys, hengästyneisyys), raajojen tai vatsan turvotus - ne saattavat olla merkkejä mahdollisista sydänongelmista.

Käännä lapsesi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos lapsellesi kehittyy mitä tahansa muita haittavaikutuksia. Näitä voivat olla:

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä 10:stä)

- verikokeilla todettava maksaentsyymiarvojen (transaminaasien) nousu.

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- verikokeilla todettava maksaentsyymiarvojen (aspartaattiaminotransferaasin, alaniiniaminotransferaasin) nousu
- oksentelu
- kuume.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zolgensman säilyttäminen

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Injektiopullot toimitetaan pakastettuina (-60°C:n tai sitä alemmassa lämpötilassa).

Vastaanottamisen jälkeen injektiopullot on välittömästi laitettava jääkaappiin 2°C-8°C:n lämpötilaan, alkuperäisessä pakkauksessa. Zolgensma-hoito on aloitettava 14 vuorokauden kuluessa injektiopullojen vastaanottamisesta.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zolgensma sisältää

- Vaikuttava aine on onasemnogeneeniabeparvoveekki. Yksi injektiopullo sisältää onasemnogeneeniabeparvoveekkiä, jonka nimellinen pitoisuus on 2×10^{13} vg/ml.
- Muut aineet ovat trometamiini, magnesiumkloridi, natriumkloridi, poloksameeri 188, suolahappo (pH:n säätöä varten) ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zolgensma on kirkas tai lähes läpikuultamaton, väritön tai himmeän valkoinen infuusioneste, liuos.

Zolgensma saatetaan toimittaa injektiopulloissa, joiden nimellinen täyttömäärä on joko 5,5 ml tai 8,3 ml. Kukin injektiopullo on ainoastaan kertakäyttöä varten.

Yksi pakkaus sisältää 2-14 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

Novartis Gene Therapies EU Limited
Block B, The Crescent Building
Northwood, Santry
Dublin 9
D09 C6X8
Irlanti
Tel: +353 (1) 566-2364

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkkeestä antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tärkeää: Tutustu valmisteyhteenvedoon ennen käyttöä.

Injektiopullot ovat ainoastaan kertakäyttöä varten.

Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja organismeja. Paikallisia ohjeita liittyen biologisten jätteiden käsittelyyn on noudatettava.

Käsittely

- Zolgensmaa on käsiteltävä aseptisesti steriileissä olosuhteissa.
- Henkilökohtaisia suojavarusteita (ml. käsineet, suojalasit, laboratoriotakki ja hihat) on käytettävä Zolgensmaa käsiteltäessä ja annettaessa potilaalle. Jos hoitohenkilökunnan jäsenen iho on haavoittunut tai naarmuuntunut, hänen ei pidä käsitellä Zolgensmaa.
- Kaikki Zolgensman roiskeet on pyyhittävä imukykyisellä haavatyynyllä ja roiskealue on desinfioitava käyttämällä valkaisuainetta ja sen jälkeen alkoholilla kostutettuja puhdistuspyyhkeitä. Kaikki puhdistusmateriaalit on laitettava kaksinkertaiseen pussiin ja hävitettävä noudattaen biologisten jätteiden käsittelystä annettuja paikallisia ohjeita.
- Kaikki materiaalit, jotka ovat saattaneet tulla kosketukseen Zolgensman kanssa (esim. injektiopullo, kaikki injektioon käytetyt materiaalit, mukaan luettuna steriilit peitteet ja neulat) on hävitettävä noudattaen biologisten jätteiden käsittelystä annettuja paikallisia ohjeita.

Vahingossa tapahtuva altistuminen

Vahingossa tapahtuvaa altistumista Zolgensmalle on vältettävä.

Vahingossa tapahtuneen ihoaltistumisen tapauksessa altistunut alue on puhdistettava perusteellisesti vedellä ja saippualla vähintään 15 minuutin ajan. Jos silmät ovat vahingossa altistuneet, altistunut alue on huuhdeltava huolellisesti vedellä vähintään 15 minuutin ajan.

Säilytys

Injektiopullot kuljetetaan pakastettuina (joko -60°C:n tai sitä alemmassa lämpötilassa). Vastaanottamisen jälkeen injektiopullot on välittömästi laitettava jääkaappiin 2°C-8°C:n lämpötilaan alkuperäisessä pakkauksessa. Zolgensma-hoito on aloitettava 14 vuorokauden kuluessa injektiopullojen vastaanottamisesta. Vastaanottopäivä on merkittävä alkuperäiseen pakkaukseen ennen kuin valmiste laitetaan jääkaappiin.

Valmistus

Injektiopullot on sulatettava ennen käyttöä:

- enintään 9 injektiopulloa sisältävät pakkaukset – anna sulaa noin 12 tunnin ajan jääkaapissa (2°C-8°C) tai 4 tunnin ajan huoneen lämpötilassa (20°C-25°C).
- enintään 14 injektiopulloa sisältävät pakkaukset – anna sulaa noin 16 tunnin ajan jääkaapissa (2°C-8°C) tai 6 tunnin ajan huoneen lämpötilassa (20°C-25°C).

Älä käytä Zolgensmaa, ellei se ole sulanut.

Kun lääkevalmiste on sulatettu, sitä ei pidä pakastaa uudelleen.

Pyöritä Zolgensmaa kevyesti sulatuksen jälkeen. ÄLÄ ravistele.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä partikkeleita tai värjäytymistä sulatuksen jälkeen ja ennen potilaalle antamista.

Zolgensma on sulatuksen jälkeen annettava potilaalle mahdollisimman pian.

Anto

Zolgensman saa antaa potilaalle ainoastaan YHDEN KERRAN.

Zolgensman annos ja kullekin potilaalle vaadittava tarkka lukumäärä injektioipulloja lasketaan potilaan painon mukaan (ks. valmisteyhteenvedon kohdat 4.2 ja 6.5).

Vedä koko annosmäärä ruiskuun Zolgensman antamiseksi. Kun annosmäärä on vedetty ruiskuun, se on annettava 8 tunnin kuluessa. Poista ilma ruiskusta ja valmistelet infuusiopussi ennen laskimoinfuusion antoa potilaalle käyttämällä laskimokatetria. Toissijaisen (vara-) katetrin laittaminen on suositeltavaa siltä varalta, että ensisijainen katetri tukkiutuu.

Zolgensma on annettava ruiskupumpulla hitaana, noin 60 minuutin pituisena kertainfuusiona laskimoon. Sen saa antaa ainoastaan laskimoinfuusiona. Sitä ei pidä antaa nopeana injektiona tai boluksena laskimoon. Infuusion päätyttyä infuusioletku on huuhdeltava keittosuolaliuoksella.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Zolgensman ohimenevää erittymistä saattaa esiintyä, pääasiassa elimistön kuona-aineiden mukana. Huoltajia ja potilaiden perheitä on neuvottava potilaan elimistön nesteiden ja kuona-aineiden asianmukaisesta käsittelystä:

- Hyvää käsihygieniaa on noudatettava (suojakäsineiden käyttö ja käsien pesu huolellisesti lämpimällä juoksevalla vedellä ja saippualla tai alkoholipohjaisella desinfiointiaineella), kun joudutaan suoraan kontaktiin potilaan elimistön nesteiden ja kuona-aineiden kanssa vähintään 1 kuukauden ajan Zolgensma-hoidon jälkeen.
- Kertakäyttövaipat on laitettava sinetöitäviin kaksinkertaisiin muovipusseihin, jotka voidaan hävittää talousjätteen mukana.