

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genoma/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Onasemnogen abeparvovek je lijek za gensku terapiju koji eksprimira ljudski protein *survival motor neuron* (SMN). Riječ je o vektoru koji se temelji na nereplicirajućem rekombinantnom adenoasociranom virusu serotipa 9 (AAV9), koji sadrži cDNA ljudskog *SMN* gena pod kontrolom promotora koji se sastoji od citomegalovirusnog pojačivača i hibrida pilećeg β -aktina.

Onasemnogen abeparvovek se proizvodi u ljudskim embrijskim stanicama bubrega tehnologijom rekombinantne DNA.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml sadrži onasemnogen abeparvovek s nazivnom koncentracijom od 2×10^{13} vektorskih genoma (vg)/ml. Bočice će sadržavati volumen koji se može ekstrahirati ne manji od 5,5 ml ili 8,3 ml. Ukupni broj bočica i kombinacija volumena punjenja u jednom gotovom pakiranju bit će prilagođeni kako bi zadovoljili potrebe doziranja za pojedinačne bolesnike ovisno o njihovoj tjelesnoj težini (vidjeti dijelove 4.2 i 6.5).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,2 mmol natrija po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra do blago neprozirna, bezbojna do blago bijela otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zolgensma je indicirana u liječenju:

- bolesnika s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* i s kliničkom dijagnozom SMA tipa 1, ili
- bolesnika s 5q SMA s bialelnom mutacijom gena *SMN1* i do 3 kopije gena *SMN2*.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i primijeniti u kliničkim centrima i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika sa SMA.

Prije primjene onasemnogen abeparvoveka, potrebno je provesti početne laboratorijske pretrage koje uključuju, ali nisu ograničene na:

- testiranje na prisutnost protutijela na AAV9 korištenjem prikladno validiranog testa,
- funkciju jetre: alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), ukupni bilirubin, albumin, protrombinsko vrijeme, parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTV) i međunarodni normalizirani omjer (INR),
- kreatinin,
- kompletnu krvnu sliku (uključujući hemoglobin i broj trombocita) i
- troponin I.

Potrebno je razmotriti potrebu stalnog nadzora funkcije jetre, broja trombocita i troponina I nakon primjene i potrebu liječenja kortikosteroidima prilikom određivanja vremena liječenja onasemnogen abeparvovekom (vidjeti dio 4.4).

Zbog povećanog rizika od ozbiljnog sistemskog imunološkog odgovora, preporučuje se da su bolesnici klinički stabilni s obzirom na sveukupno zdravstveno stanje (npr. stanje hidracije i prehrane, odsustvo infekcije) prije infuzije onasemnogen abeparvoveka. U slučaju akutnih ili kroničnih nekontroliranih aktivnih infekcija, liječenje treba odgoditi dok se infekcija ne povuče i dok bolesnik ne postane klinički stabilan (vidjeti dio 4.2 „Imunomodulatorni režim“ i 4.4 „Sistemski imunološki odgovor“).

Doziranje

Samo za jednodoznu intravensku infuziju.

Bolesnici će dobiti nazivnu dozu od $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvoveka. Ukupni volumen se određuje prema tjelesnoj težini bolesnika.

Tablica 1 navodi preporučeno doziranje u bolesnika tjelesne težine između 2,6 kg i 21,0 kg.

Tablica 1 Preporučeno doziranje prema tjelesnoj težini bolesnika

| Raspon tjelesne težine bolesnika (kg) | Doza (vg) | Ukupan volumen doze ^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 NAPOMENA: Broj bočica po kompletu i potreban broj kompleta ovise o tjelesnoj težini. Volumen doze izračunava se korištenjem gornje granice raspona tjelesne težine bolesnika.

Imunomodulatorni režim

Nakon primjene onasemnogen abeparoveka javlja se imunološki odgovor na kapsidu AAV9 (vidjeti dio 4.4). To može dovesti do porasta razine jetrenih aminotransferaza, porasta razine troponina I, ili smanjenog broja trombocita (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Za ublažavanje imunološkog odgovora preporučuje se imunomodulacija kortikosteroidima. Kada je to izvedivo, raspored cijepljenja bolesnika treba prilagoditi kako bi se omogućila istodobna primjena kortikosteroida, prije i nakon infuzije onasemnogen abeparoveka (vidjeti dio 4.5).

Prije započinjanja imunomodulatornog režima i prije primjene onasemnogen abeparoveka, potrebno je provjeriti imaju li bolesnici znakove i simptome aktivnih infekcija bilo koje prirode.

Počevši 24 sata prije infuzije onasemnogen abeparoveka preporučuje se započinjanje imunomodulatornog režima pridržavajući se sljedećeg rasporeda (vidjeti Tablicu 2). Ako u bilo kojem trenutku bolesnici ne odgovore adekvatno na ekvivalent od 1 mg/kg/dan prednizolona peroralno, ovisno o bolesnikovom kliničkom tijeku, potrebno je razmotriti hitne konzultacije s pedijatrijskim gastroenterologom ili hepatologom te prilagoditi preporučeni imunomodulatorni režim, uključujući povećanje doze, dulje trajanje ili produljeno smanjivanje doze kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Ako se oralna terapija kortikosteroidima ne podnosi, mogu se razmotriti intravenski kortikosteroidi prema kliničkoj indikaciji.

Tablica 2 Imunomodulatorni režim prije i nakon infuzije

| | | |
|----------------|---|--|
| Prije infuzije | 24 sata prije onasemnogen abeparoveka | Prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ili ekvivalentno ako se primijeni drugi kortikosteroid) |
| Nakon infuzije | 30 dana (uključujući dan primjene onasemnogen abeparoveka) | Prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ili ekvivalentno ako se primijeni drugi kortikosteroid) |
| | Nakon čega slijedi 28 dana: <i>Za bolesnike s urednim nalazima (normalan klinički pregled, ukupni bilirubin i čije su vrijednosti ALT-a i AST-a ispod 2 x gornje granice normale (GGN)) na kraju razdoblja od 30 dana:</i> ili <i>Za bolesnike s poremećajem funkcije jetre na kraju razdoblja od 30 dana: nastavljanje dok vrijednosti AST-a i ALT-a nisu ispod 2 x GGN i dok se sve druge procjene (npr. ukupni bilirubin) ne vrate u normalan raspon, nakon čega slijedi smanjivanje doze tijekom 28 dana ili duže, ako je potrebno.</i> | Sistemske kortikosteroidi trebaju se postepeno smanjivati. Smanjivanje doze prednizolona (ili ekvivalenta ako se primijeni drugi kortikosteroid), npr. 2 tjedna pri 0,5 mg/kg/dan i zatim 2 tjedna pri 0,25 mg/kg/dan prednizolona peroralno. |
| | | Sistemske kortikosteroidi (ekvivalentno prednizolonu peroralno pri 1 mg/kg/dan) Sistemske kortikosteroidi trebaju se postepeno smanjivati. |

Funkciju jetre (ALT, AST, ukupni bilirubin) potrebno je pratiti u redovitim intervalima tijekom najmanje 3 mjeseca nakon infuzije onasemnogen abeparoveka (tjedno tijekom prvih mjesec dana te tijekom cijelog razdoblja postepenog smanjivanja doze kortikosteroida, nakon čega slijedi svaka dva tjedna tijekom sljedećeg mjeseca) te u ostalim situacijama prema kliničkoj indikaciji. Bolesnici s pogoršanjem rezultata nalaza funkcije jetre i/ili znakovima ili simptomima akutne bolesti trebaju se hitno klinički pregledati te pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.4).

Ako liječnik primijeni drugi kortikosteroid umjesto prednizolona, potrebno je primijeniti slično razmatranje i pristup za smanjivanje doze nakon 30 dana, prema potrebi.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost onasemnogen abeparvoveka nisu utvrđene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i potrebno je pažljivo razmotriti liječenje onasemnogen abeparvovekom. Ne bi smjela doći u obzir prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s razinama ALT-a, AST-a, ukupnog bilirubina (osim zbog neonatalne žutice) $>2 \times$ GGN ili pozitivne serologije na hepatitis B ili hepatitis C nisu ispitivani u kliničkim ispitivanjima s onasemnogen abeparvovekom. Potrebno je pažljivo razmotriti liječenje onasemnogen abeparvovekom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne bi smjela doći u obzir prilagodba doze.

Genotip OSMN1/1SMN2

Ne bi smjela doći u obzir prilagodba doze u bolesnika s bialelnom mutacijom *SMN1* gena i samo jednom kopijom *SMN2* (vidjeti dio 5.1).

Anti-AAV9 protutijela

Prilagodba doze ne bi smjela doći u obzir u bolesnika s početnim titrima anti-AAV9 protutijela iznad 1:50 (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost onasemnogen abeparvoveka u nedonoščadi prije dostizanja pune gestacijske dobi nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Potrebno je pažljivo razmotriti primjenu onasemnogen abeparvoveka jer istodobno liječenje kortikosteroidima može štetno utjecati na neurološki razvoj.

Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika u dobi od 2 godine i više ili tjelesne težine iznad 13,5 kg. Sigurnost i djelotvornost onasemnogen abeparvoveka u tih bolesnika nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1. Ne bi smjela doći u obzir prilagodba doze (vidjeti Tablicu 1).

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Onasemnogen abeparvovek se primjenjuje kao jednodozna intravenska infuzija. Treba se primijeniti infuzijskom pumpom (perfuzorom) kao pojedinačna intravenska infuzija sporom infuzijom tijekom približno 60 minuta. Lijek se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom ili intravenskim bolusom.

Preporučuje se uvođenje drugog (sporednog) katetera u slučaju začepjenja primarnog katetera. Nakon dovršetka infuzije, linija se treba isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju.

Mjere opreza pri rukovanju ili primjeni lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirani organizam. Zdravstveni radnici stoga trebaju poduzeti prikladne mjere opreza (korištenje rukavica, zaštitnih naočala, laboratorijske kute dugih rukava) pri rukovanju ili primjeni lijeka (vidjeti dio 6.6).

Za detaljne upute o pripremi, rukovanju, slučajnom izlaganju i zbrinjavanju (uključujući pravilno rukovanje tjelesnim izlučevinama) onasemnogen abeparvoveka, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Prethodno postojeći imunitet na AAV9

Stvaranje anti-AAV9 protutijela može nastati nakon prirodnog izlaganja. Provedeno je nekoliko ispitivanja o prevalenciji protutijela na AAV9 u općoj populaciji koja pokazuju niske stope prethodnog izlaganja AAV9 u pedijatrijskoj populaciji. Bolesnike treba testirati na prisutnost protutijela na AAV9 prije infuzije onasemnogen abeparoveka. Može se obaviti ponovno testiranje ako su prijavljeni titri protutijela na AAV9 iznad 1:50. Još nije poznato može li se onasemnogen abeparovek sigurno i učinkovito primijeniti, i u kojim uvjetima, u prisutnosti anti-AAV9 protutijela iznad 1:50 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Uznapredovali SMA

Budući da SMA rezultira progresivnim i ireverzibilnim oštećenjem motoričkih neurona, korist onasemnogen abeparoveka u simptomatskih bolesnika ovisi o stupnju opterećenja bolešću u vrijeme liječenja, pri čemu ranije liječenje rezultira mogućom većom koristi. Iako simptomatski bolesnici s uznapredovalim SMA neće postići isti ukupni razvoj motoričke sposobnosti kao nezahvaćeni zdravi vršnjaci, mogu imati kliničke koristi od zamjenske genske terapije, ovisno o napredovanju bolesti u vrijeme liječenja (vidjeti dio 5.1).

Nadležni liječnik treba uzeti u obzir da su koristi ozbiljno smanjene u bolesnika s jakom mišićnom slabosti i sa zatajivanjem disanja, bolesnika na trajnoj ventilaciji i u bolesnika koji ne mogu gutati.

Omjer koristi i rizika onasemnogen abeparoveka u bolesnika s uznapredovalim SMA, održavanima na životu uz pomoć trajne ventilacije i bez sposobnosti napredovanja nije utvrđena.

Imunogenost

Nakon infuzije onasemnogen abeparoveka javlja se imunološki odgovor na kapsidu AAV9, uključujući stvaranje protutijela na kapsidu AAV9 i imunološki odgovor posredovan T-limfocitima, usprkos imunomodulatornom režimu preporučenom u dijelu 4.2 (vidjeti također dio „*Sistemska imunološki odgovor*“ ispod).

Hepatotoksičnost

Imunološki posredovana hepatotoksičnost se općenito manifestira kao povišene razine ALT-a i/ili AST-a. Akutna ozbiljna ozljeda jetre i akutno zatajenje jetre, uključujući smrtno slučajevne, prijavljeni su tijekom primjene onasemnogen abeparvoveka, uobičajeno unutar 2 mjeseca nakon infuzije i unatoč primanju kortikosteroida prije i nakon infuzije. Imunološki posredovana hepatotoksičnost može zahtijevati prilagođavanje imunomodulatornog režima, uključujući duže trajanje, povećanu dozu ili produljeno smanjivanje doze kortikosteroida.

- Rizici i koristi terapije onasemnogen abeparvovekom trebaju se pažljivo razmotriti u bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem funkcije jetre.
- Bolesnici s prethodno postojećim oštećenjem funkcije jetre ili akutnom virusnom infekcijom jetre mogu biti u većem riziku od akutne ozbiljne ozljede jetre (vidjeti dio 4.2).
- Primjena vektora AAV često rezultira porastom razina aminotransferaza.
- Pojavile su se akutna ozbiljna ozljeda jetre i akutno zatajenje jetre s onasemnogen abeparvovekom. Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).
- Prije infuzije, potrebno je procijeniti funkciju jetre svih bolesnika kliničkim pregledom i laboratorijskim pretragama (vidjeti dio 4.2).
- Radi ublažavanja mogućih porasta razine aminotransferaza, svim bolesnicima treba primijeniti sistemski kortikosteroid prije i nakon infuzije onasemnogen abeparvoveka (vidjeti dio 4.2).
- Treba nadzirati funkciju jetre u redovitim intervalima tijekom najmanje 3 mjeseca nakon infuzije i u drugim situacijama prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.2).
- Bolesnici s pogoršanjem rezultata nalaza funkcije jetre i/ili znakovima ili simptomima akutne bolesti trebaju se hitno klinički pregledati te pažljivo pratiti.
- U slučaju sumnje na ozljedu jetre, preporučuju se hitne konzultacije s pedijatrijskim gastroenterologom ili hepatologom, prilagodba preporučenog imunomodulatornog režima te dodatno testiranje (npr. albumin, protrombinsko vrijeme, PTV i INR).

Potrebno je procijeniti razinu AST-a/ALT-a/ukupnog bilirubina jednom tjedno tijekom prvih mjesec dana nakon infuzije onasemnogen abeparvoveka te tijekom cijelog razdoblja postepenog smanjivanja doze kortikosteroida. Smanjivanje doze prednizolona se ne smije razmatrati dok razine AST-a/ALT-a nisu ispod 2 x GGN i dok se sve druge procjene (npr. ukupni bilirubin) ne vrate u normalan raspon (vidjeti dio 4.2). Ako je bolesnik klinički stabilan s urednim nalazima na kraju razdoblja smanjivanja doze prednizolona, funkciju jetre je potrebno pratiti svaka dva tjedna tijekom sljedećeg mjeseca.

Trombocitopenija

Prolazna smanjenja u broju trombocita, od kojih su neka zadovoljila kriterije za trombocitopeniju, zapažena su u kliničkim ispitivanjima onasemnogen abeparvoveka. U većini slučajeva, najniža vrijednost trombocita pojavila se u prvom tjednu nakon infuzije onasemnogen abeparvoveka.

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi s brojem trombocita $<25 \times 10^9/l$ koji su se pojavili unutar dva tjedna od primjene.

Potrebno je utvrditi broj trombocita prije infuzije onasemnogen abeparvoveka i potrebno ga je pažljivo pratiti unutar prva dva tjedna nakon infuzije te redovito nakon toga, najmanje svakog tjedna tijekom prvog mjeseca i svakog drugog tjedna tijekom drugog i trećeg mjeseca dok se broj trombocita ne vrati na početne vrijednosti.

Trombotična mikroangiopatija

Prijavljeni su slučajevi trombotične mikroangiopatije (TMA) s onasemnogen abeparvovekom (vidjeti dio 4.8). Slučajevi su se općenito javili unutar prvih dva tjedna od infuzije onasemnogen abeparvoveka. TMA je akutno i životno-ugrožavajuće stanje koje je karakterizirano trombocitopenijom i mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom. Prijavljeni su smrtni ishodi. Također je uočena akutna ozljeda bubrega. U nekim slučajevima, prijavljena je istodobna aktivacija imunološkog sustava (npr. infekcije, cijepljenja) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5 za informacije o primjeni cjepiva).

Trombocitopenija je glavno obilježje TMA, stoga se broj trombocita mora pažljivo pratiti unutar prva dva tjedna nakon infuzije i redovito nakon toga (vidjeti odlomak „Trombocitopenija“). U slučaju trombocitopenije, potrebno je provesti hitnu dodatnu procjenu koja uključuje dijagnostičko ispitivanje hemolitičke anemije i oštećenja funkcije bubrega. Ako bolesnici imaju kliničke znakove, simptome ili laboratorijske nalaze koji ukazuju na TMA, potrebno je odmah konzultirati specijalista radi zbrinjavanja TMA prema kliničkoj indikaciji. Njegovatelji trebaju biti informirani o znakovima i simptomima TMA te ih je potrebno uputiti da zatraže hitnu liječničku pomoć u slučaju pojave takvih simptoma.

Povišena razina troponina I

Primijećeni su porasti u razinama srčanog troponina I nakon infuzije onasemnogen abeparoveka (vidjeti dio 4.8). Povišene razine troponina I izmjerene u nekih bolesnika mogu ukazivati na moguću ozljedu tkiva miokarda. Na temelju tih nalaza i zapažene kardiotoksičnosti u miševa, potrebno je utvrditi razine troponina I prije infuzije onasemnogen abeparoveka i pratiti ih tijekom najmanje 3 mjeseca nakon infuzije onasemnogen abeparoveka ili dok se razine ne vrate unutar normalnog referentnog raspona za bolesnike sa SMA. Razmotrite savjetovanje s kardiologom po potrebi.

Sistemska imunološki odgovor

Zbog povećanog rizika od ozbiljnog sistemskog imunološkog odgovora, preporučuje se da su bolesnici klinički stabilni s obzirom na sveukupno zdravstveno stanje (npr. stanje hidracije i prehrane, odsustvo infekcije) prije infuzije onasemnogen abeparoveka. Liječenje se ne smije započeti kada su prisutne aktivne infekcije, bilo da su akutne (kao što su akutne infekcije dišnog sustava ili akutni hepatitis) ili nekontrolirane kronične infekcije (kao što je kronični aktivni hepatitis B), sve dok se infekcija nije povukla i dok bolesnik ne postane klinički stabilan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Imunomodulatorni režim (vidjeti dio 4.2) može također utjecati na imunološki odgovor na infekcije (npr. respiratorne), što može rezultirati težim kliničkim tijekovima infekcije. Bolesnici s infekcijom su bili isključeni iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima s onasemnogen abeparovekom. Preporučuje se povećan oprez u prevenciji, praćenju i liječenju infekcije prije i nakon infuzije onasemnogen abeparoveka. Preporučuju se sezonska profilaktička liječenja koja sprječavaju infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV) i moraju biti ažurna. Kada je to izvedivo, raspored cijepljenja bolesnika treba prilagoditi kako bi se omogućila istodobna primjena kortikosteroida, prije i nakon infuzije onasemnogen abeparoveka (vidjeti dio 4.5).

Ako je trajanje liječenja kortikosteroidima produženo ili je doza povećana, nadležni liječnik treba biti svjestan mogućnosti adrenalne insuficijencije.

Izlučivanje

Pojavljuje se privremeno izlučivanje onasemnogen abeparoveka, prvenstveno kroz tjelesne izlučevine. Njegovatelje i obitelji bolesnika treba savjetovati o sljedećim uputama za pravilno rukovanje stolicama bolesnika:

- potrebna je dobra higijena ruku kada se dođe u izravni dodir s tjelesnim izlučevinama bolesnika najmanje 1 mjesec nakon liječenja onasemnogen abeparovekom;
- pelene za jednokratnu uporabu mogu se zatvoriti u dvostruke plastične vrećice i baciti u kućni otpad.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Zolgensma ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 4,6 mg natrija po ml, što odgovara 0,23% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Jedna bočica od 5,5 ml sadrži 25,3 mg natrija, a jedna bočica od 8,3 ml sadrži 38,2 mg natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Iskustvo s primjenom onasemnogen abeparoveka u bolesnika koji primaju hepatotoksični lijek ili koriste hepatotoksične tvari je ograničeno. Sigurnost onasemnogen abeparoveka u tih bolesnika nije ustanovljena.

Iskustvo s istodobnom primjenom lijekova koji ciljaju 5q SMA ograničeno je.

Cijepljenje

Kada je to izvedivo, raspored cijepljenja bolesnika treba prilagoditi kako bi se omogućila istodobna primjena kortikosteroida, prije i nakon infuzije onasemnogen abeparoveka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Preporučuje se sezonska profilaksa za prevenciju RSV-a (vidjeti dio 4.4). Živa cjepiva, kao što su MMR i varičela, ne smiju se primjenjivati u bolesnika na imunosupresivnoj dozi steroida (tj. ≥ 2 tjedna svakodnevne primjene 20 mg ili 2 mg/kg tjelesne težine prednizolona ili ekvivalentno).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu dostupni podaci o primjeni tijekom trudnoće ili dojenja u ljudi, a nisu provedena ispitivanja plodnosti ili utjecaja na reprodukciju u životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Onasemnogen abeparovek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost onasemnogen abeparoveka procijenjena je u 99 bolesnika koji su primili onasemnogen abeparovek u preporučenoj dozi ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) u 5 otvorenih kliničkih ispitivanja. Najčešće prijavljivane nuspojave koje su se pojavile nakon primjene bile su povišene razine jetrenih enzima (24,2%), hepatotoksičnost (9,1%), povraćanje (8,1%), trombocitopenija (6,1%), povišeni troponin (5,1%) i pireksija (5,1%) (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave utvrđene s onasemnogen abeparovekom u svih bolesnika liječenih intravenskom infuzijom u preporučenoj dozi s uzročno-posljedičnom povezanosti s liječenjem prikazane su u Tablici 3. Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA te prema učestalosti. Kategorije učestalosti su prikazane prema sljedećim odrednicama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Tablični prikaz nuspojava na onasemnogen abeparvovek

| Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava/preporučenim pojmovima MedDRA i učestalosti | |
|--|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | |
| Često | trombocitopenija ¹⁾ |
| Nepoznato | trombotična mikroangiopatija ²⁾³⁾ |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| Često | povraćanje |
| Poremećaji jetre i žuči | |
| Često | hepatotoksičnost ⁴⁾ |
| Nepoznato | akutno zatajenje jetre ²⁾³⁾ |
| Nepoznato | akutna ozljeda jetre ²⁾ |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| Često | pireksija |
| Pretrage | |
| Vrlo često | povišena razina jetrenih enzima ⁵⁾ |
| Često | povišene vrijednosti troponina ⁶⁾ |
| ¹⁾ Trombocitopenija uključuje trombocitopeniju i smanjeni broj trombocita. ²⁾ Nuspojave povezane s liječenjem prijavljene izvan kliničkih ispitivanja prije stavljanje lijeka u promet, uključujući razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet. ³⁾ Uključuje smrtno slučajeve. ⁴⁾ Hepatotoksičnost uključuje steatozu jetre i hipertransaminazemiju. ⁵⁾ Povišeni jetreni enzimi uključuju: povišenu razinu alanin aminotransferaze, povišenu razinu amonijaka, povišenu razinu aspartat aminotransferaze, povišenu razinu gama glutamiltransferaze, povišenu razinu jetrenih enzima, povišene vrijednosti u laboratorijskim pretragama funkcije jetre i povišene razine transaminaza. ⁶⁾ Povišene vrijednosti troponina uključuju povišenu vrijednost troponina, povišenu vrijednost troponina T i povišenu vrijednost troponina I (prijavljeno izvan kliničkih ispitivanja, uključujući razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet). | |

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji jetre i žuči

U kliničkim ispitivanjima, povišene razine transaminaza $> 2 \times \text{GGN}$ (i u nekim slučajevima $> 20 \times \text{GGN}$) zapažene su u 31% bolesnika liječenih preporučenom dozom. Ovi bolesnici bili su klinički asimptomatski i nitko od njih nije imao klinički značajno povišenje razine bilirubina. Povišenja razina serumskih transaminaza uglavnom su se povukla uz liječenje prednizolonom i bolesnici su se oporavili bez kliničkih posljedica (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Izvan kliničkih ispitivanja, uključujući razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet, postojale su prijave o razvoju znakova i simptoma akutnog zatajenja jetre u djece (npr. žutica, koagulopatija, encefalopatija) uobičajeno unutar 2 mjeseca od liječenja onasemnogen abeparvovekom, unatoč primjeni kortikosteroida prije i nakon infuzije. Prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja jetre sa smrtnim ishodom.

Prolazna trombocitopenija

U kliničkim ispitivanjima, prolazna smanjenja od početnih vrijednosti u srednjoj vrijednosti broja trombocita, od kojih su neka ispunjavala kriterije za trombocitopeniju (6,1%), zapažena su u više vremenskih točaka nakon doziranja i obično su se vratile u normalu unutar dva tjedna. Smanjenja u razini trombocita bila su značajnija tijekom prvog tjedna liječenja. Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi prolaznog smanjenja u broju trombocita do razina $< 25 \times 10^9/l$ unutar dva tjedna od primjene (vidjeti dio 4.4).

Porasti u razinama troponina I

Zapaženi su porasti u razinama srčanog troponina I do 0,2 µg/l nakon infuzije onasemnogen abeparvoveka. U programu kliničkog ispitivanja nisu zapaženi klinički vidljivi kardiološki nalazi nakon primjene onasemnogen abeparvoveka (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima izmjereni su titri anti-AAV9 protutijela prije i nakon genske terapije (vidjeti dio 4.4). Svi bolesnici koji su primili onasemnogen abeparvovek imali su titre anti-AAV9 jednako ili ispod 1:50 prije liječenja. Porast srednje vrijednosti titra AAV9 u odnosu na početak ispitivanja opažen je kod svih bolesnika u svim vremenskim točkama osim jedne za razine titra protutijela na peptid AAV9, što odražava normalan odgovor na strani virusni antigen. U nekoliko bolesnika titri AAV9 premašili su razinu određivanja količine, međutim većina tih bolesnika nije imala potencijalno klinički značajne nuspojave. Stoga nije ustanovljen odnos između visokih titara anti-AAV9 protutijela i mogućih nuspojava ili parametara djelotvornosti.

U kliničkom ispitivanju AVXS-101-CL-101, napravljen je probir 16 bolesnika na titar anti-AAV9 protutijela: 13 je imalo titre manje od 1:50 i bilo je uključeno u ispitivanje; troje bolesnika imalo je titre veće od 1:50, od kojih je dvoje bilo ponovno testirano nakon prekida dojenja i imalo je izmjerene titre manje od 1:50 i oboje je bilo uključeno u ispitivanje. Nema dostupnih informacija treba li izbjegavati dojenje kod majki koje su možda seropozitivne na anti-AAV9 protutijela. Svi su bolesnici imali titar anti-AAV9 protutijela manji ili jednak 1:50 prije liječenja onasemnogen abeparvovekom i zatim su imali porast titra anti-AAV9 protutijela na najmanje 1:102 400 i do više od 1:819 200.

Detekcija stvaranja protutijela izrazito ovisi o osjetljivosti i specifičnosti testa. Nadalje, na opaženu incidenciju pozitivnosti protutijela (uključujući neutralizirajuća protutijela) u testu može utjecati nekoliko čimbenika, uključujući metodologiju testiranja, rukovanje uzorkom, vrijeme uzimanja uzorka, istodobnu primjenu drugih lijekova i podležeću bolest.

Nijedan bolesnik liječen onasemnogen abeparvovekom nije pokazao imunološki odgovor na transgen.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja vezani uz predoziranje onasemnogen abeparvovekom. Preporučuje se podešavanje doze prednizolona, pomno kliničko promatranje i praćenje laboratorijskih parametara (uključujući kliničku kemiju i hematologiju) za sistemski imunološki odgovor (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali pripravci za liječenje bolesti mišićno-koštanog sustava, ATK
oznaka: M09AX09.

Mehanizam djelovanja

Onasemnogen abeparvovek je genska terapija napravljena da uvede funkcionalnu kopiju gena *SMN1* (engl. *survival motor neuron gene*) u transducirane stanice radi rješavanja monogenskog temeljnog uzroka bolesti. Pružajući alternativni izvor ekspresije proteina SMN u motoričkim neuronima, očekuje se poticanje preživljenja i funkcije transduciranih motoričkih neurona.

Onasemnogen abeparvovek je nereplicirajući, rekombinantni AAV vektor koji koristi kapsidu AAV9 za isporuku stabilnog, potpuno funkcionalnog ljudskog transgena *SMN*. Dokazana je sposobnost prelaska kapside AAV9 kroz krvno-moždanu barijeru i transdukcije motoričkih neurona. Gen *SMN1* prisutan u onasemnogen abeparvoveku dizajniran je tako da ostane kao episomalna DNA u jezgri transduciranih stanica i očekuje se da se stabilno izražava kroz produženo vrijeme u postmitotičkim stanicama. Nije poznato da AAV9 virus uzrokuje bolest u ljudi. Transgen se uvodi u ciljne stanice kao samokomplementarna dvolančana molekula. Ekspresiju transgena potiče konstitutivni promotor (hibrid pilećeg β -aktina pojačanog citomegalovirusom), što rezultira kontinuiranom i dugotrajnom ekspresijom proteina SMN. Dokaz mehanizma djelovanja podupiru neklinička ispitivanja i podaci biodistribucije u ljudi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

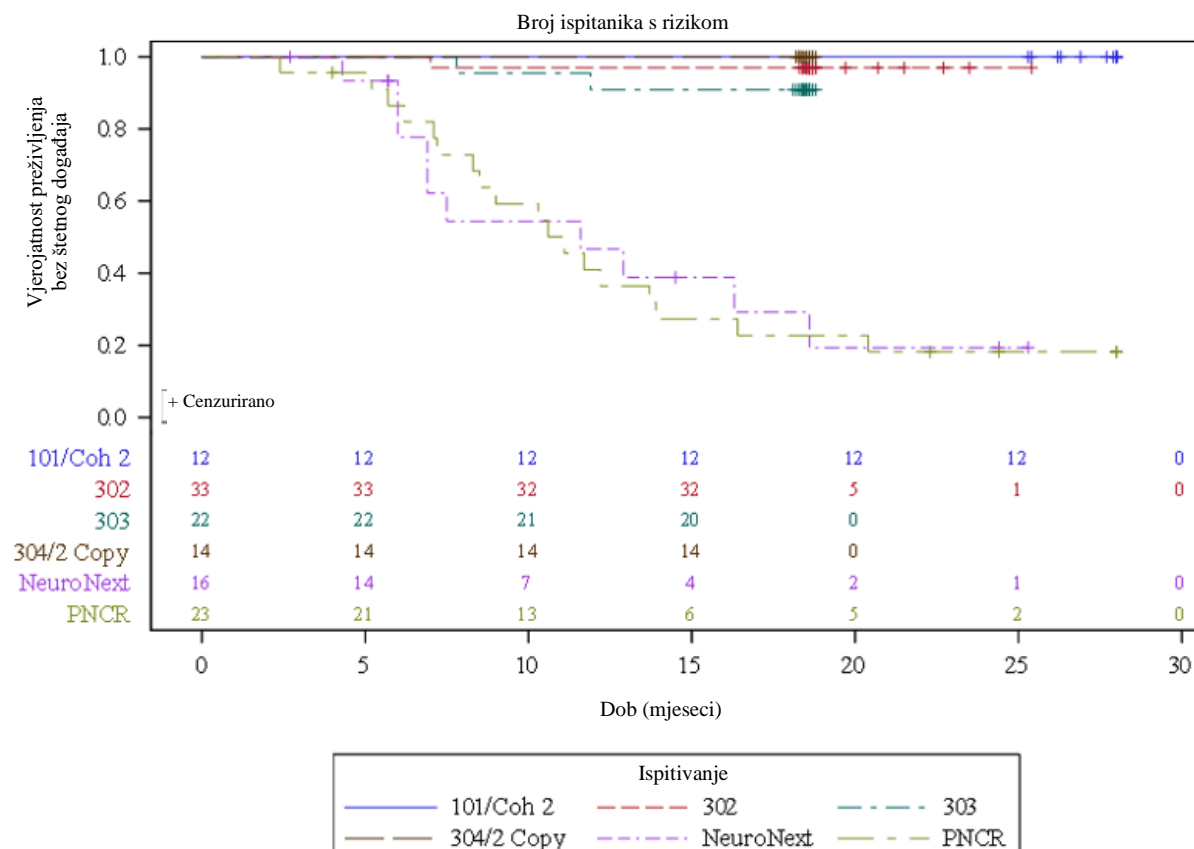
Ispitivanje faze 3 AVXS-101-CL-303 u bolesnika sa SMA tipa 1

AVXS-101-CL-303 (ispitivanje CL-303) je otvoreno ispitivanje faze 3, s jednom skupinom bolesnika i jednom dozom, u kojem je ispitana intravenska primjena onasemnogen abeparvoveka pri terapijskoj dozi ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Uključeno je 22 bolesnika sa SMA tipa 1 i s 2 kopije *SMN2*. Prije liječenja onasemnogen abeparvovekom, nijednom od 22 bolesnika nije bila potrebna neinvazivna ventilatorna podrška te su se svi bolesnici mogli hraniti isključivo peroralno (tj. nisu trebali neperoralnu prehranu). Srednja vrijednost rezultata Testa za neuromuskularnu bolest u dojenčeta Dječje bolnice u Philadelphiji (engl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*, CHOP-INTEND) na početku ispitivanja bila je 32,0 (raspon od 18 do 52). Srednja vrijednost dobi 22 bolesnika u vrijeme liječenja bila je 3,7 mjeseci (0,5 do 5,9 mjeseci).

Od 22 uključena bolesnika, 21 bolesnik preživio je bez trajne ventilacije (tj. preživljenje bez štetnog događaja) do dobi od $\geq 10,5$ mjeseci, 20 bolesnika preživjelo je do dobi od ≥ 14 mjeseci (koprimaryna mjera ishoda djelotvornosti) i 20 bolesnika preživjelo je bez štetnog događaja do dobi od 18 mjeseci.

Troje bolesnika nije dovršilo ispitivanje, od kojih je 2 bolesnika imalo štetan događaj (smrt ili trajnu ventilaciju), što je dovelo do 90,9% (95% CI: 79,7%; 100,0%) preživljenja bez štetnog događaja (živ bez trajne ventilacije) u dobi od 14 mjeseci, vidjeti Sliku 1.

Slika 1 Vrijeme (mjeseci) do smrti ili trajne ventilacije prema podacima iz ispitivanja i.v. primjene onasemnogen abeparvoveka (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-2 kopije kohorta)



Coh 2 = 2. kohorta; 2 Copy = 2 kopije

PNCR = Pedijatrijsko neuromišično kliničko istraživanje s kohortom za istraživanje prirodnog tijeka bolesti
 NeuroNext = Neliječena kohorta u Mreži za izvrsnost u neuroznanstvenim kliničkim ispitivanjima (engl. *Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials*)

Kod 14 bolesnika u ispitivanju CL-303 koji su postigli važan cilj samostalnog sjedenja najmanje 30 sekundi u bilo kojoj posjeti tijekom ispitivanja, medijan je dobi, kada je taj važan cilj bio prvi put dokazan, bio 12,6 mjeseci (raspon: 9,2 do 18,6 mjeseci). Trinaest bolesnika (59,1%) potvrdilo je važan cilj samostalnog sjedenja tijekom najmanje 30 sekundi prilikom posjeta u 18. mjesecu (koprimaryna mjera ishoda, $p < 0,0001$). Jedan bolesnik postigao je važan cilj samostalnog sjedenja u trajanju od 30 sekundi u dobi od 16 mjeseci, ali taj važan cilj nije potvrđen prilikom posjeta u 18. mjesecu. Razvojni važni ciljevi potvrđeni video snimkama za bolesnike u ispitivanju CL-303 sažeti su u Tablici 4. Troje bolesnika nije postiglo nijedan motorički važan cilj (13,6%), a druga 3 bolesnika (13,6%) postigla su kontrolu glave kao maksimalni motorički važni cilj prije konačnog pregleda u ispitivanju u dobi od 18 mjeseci.

Tablica 4 Medijan vremena do videodokumentiranog postignuća motoričkih važnih ciljeva u ispitivanju CL-303

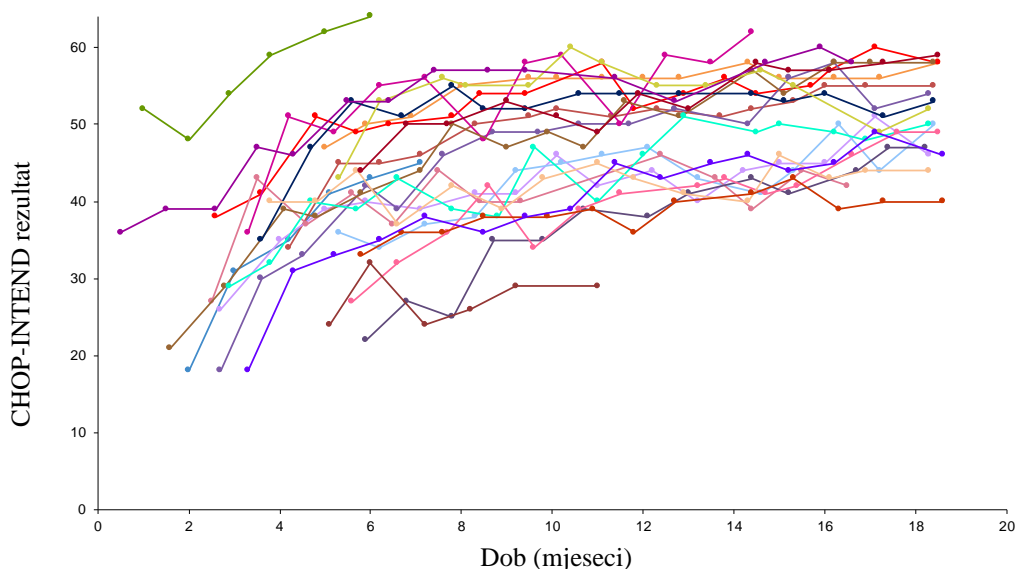
| Videodokumentiran važan cilj | Broj bolesnika koji su postigli važan cilj n/N (%) | Medijan dobi do postignuća važnog cilja (mjeseci) | 95% CI |
|---|--|---|----------------|
| Kontrola glave | 17/20* (85,0) | 6,8 | (4,77; 7,57) |
| Okreće se s leđa na bokove | 13/22 (59,1) | 11,5 | (7,77; 14,53) |
| Sjedi bez potpore 30 sekundi (Bayley) | 14/22 (63,6) | 12,5 | (10,17; 15,20) |
| Sjedi bez potpore najmanje 10 sekundi (WHO) | 14/22 (63,6) | 13,9 | (11,00; 16,17) |

* 2 bolesnika imala su kontrolu glave na početku ispitivanja prema procjeni liječnika.

Jedan bolesnik (4,5%) mogao je također hodati uz pomoć u dobi od 12,9 mjeseci. Na temelju prirodnog tijeka bolesti, nije se očekivalo da će bolesnici koji su zadovoljili kriterije za uključivanje u ispitivanje postići sposobnost sjedenja bez potpore. Nadalje, 18 od 22 bolesnika bilo je neovisno o ventilatornoj podršci u dobi od 18 mjeseci.

Poboljšanja u motoričkoj funkciji također su zapažena i izmjerena testom CHOP-INTEND, vidjeti Sliku 2. Dvadeset i jedan bolesnik (95,5%) postigao je CHOP-INTEND rezultat ≥ 40 , 14 bolesnika (63,6%) je postiglo CHOP-INTEND rezultat ≥ 50 , a 9 bolesnika (40,9%) postiglo je CHOP-INTEND rezultat ≥ 58 . Bolesnici s neliječenim SMA-om tipa 1 skoro nikad ne postignu CHOP-INTEND rezultat ≥ 40 . Postignuća motoričkih važnih ciljeva primijećena su u nekoliko bolesnika usprkos platou krivulje CHOP-INTEND. Nije primijećena jasna korelacija između rezultata CHOP-INTEND i postignuća motoričkih važnih ciljeva.

Slika 2 Rezultati motoričke funkcije CHOP-INTEND u ispitivanju CL-303 (N=22)



Ispitivanje faze 3 AVXS-101-CL-302 u bolesnika sa SMA-om tipa 1

AVXS-101-CL-302 (ispitivanje CL-302) je otvoreno ispitivanje faze 3, s jednom skupinom bolesnika i jednom dozom, u kojem je ispitana intravenska primjena onasemnogen abeparvoveka pri terapijskoj dozi ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Uključeno je 33 bolesnika sa SMA-om tipa 1 i s 2 kopije SMN2. Prije liječenja onasemnogen abeparvovekom, 9 bolesnika (27,3%) je prijavilo potrebu za ventilatornom podrškom i 9 bolesnika (27,3%) je prijavilo potrebu za podrškom pri hranjenju. Srednja vrijednost CHOP-INTEND rezultata za 33 bolesnika na početku ispitivanja bila je 27,9 (raspon od 14 do 55). Srednja vrijednost dobi 33 bolesnika u vrijeme liječenja bila je 4,1 mjesec (raspon od 1,8 do 6,0 mjeseci).

Od 33 uključena bolesnika (populacija koja je završila ispitivanje djelotvornosti), jedan bolesnik (3%) bio je doziran izvan raspona za dob definiranog planom ispitivanja te stoga nije bio uključen u populaciju predviđenu za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT). Od 32 bolesnika u ITT populaciji, jedan bolesnik (3%) je umro tijekom ispitivanja zbog progresije bolesti.

Od 32 bolesnika u ITT populaciji, 14 bolesnika (43,8%) postiglo je važan cilj sjedenja bez potpore najmanje 10 sekundi u bilo kojoj posjeti do i uključujući posjetu u 18. mjesecu (mjera primarnog ishoda djelotvornosti). Medijan dobi kada je taj važan cilj prvi puta postignut bio je 15,9 mjeseci (raspon 7,7 do 18,6 mjeseci). Trideset i jedan bolesnik (96,9%) u ITT populaciji preživio je bez trajne ventilacije (tj. preživljenje bez štetnog događaja) do dobi od ≥ 14 mjeseci (mjera sekundarnog ishoda djelotvornosti).

Dodatni razvojni važni ciljevi potvrđeni video snimkama za bolesnike u populaciji koja je završila ispitivanje djelotvornosti u ispitivanju CL-302 u bilo kojoj posjeti do i uključujući posjetu u 18. mjesecu sažeti su u Tablici 5.

Tablica 5 Medijan vremena do videodokumentiranog postignuća motoričkih važnih ciljeva u ispitivanju CL-302 (populacija koja je završila ispitivanje djelotvornosti)

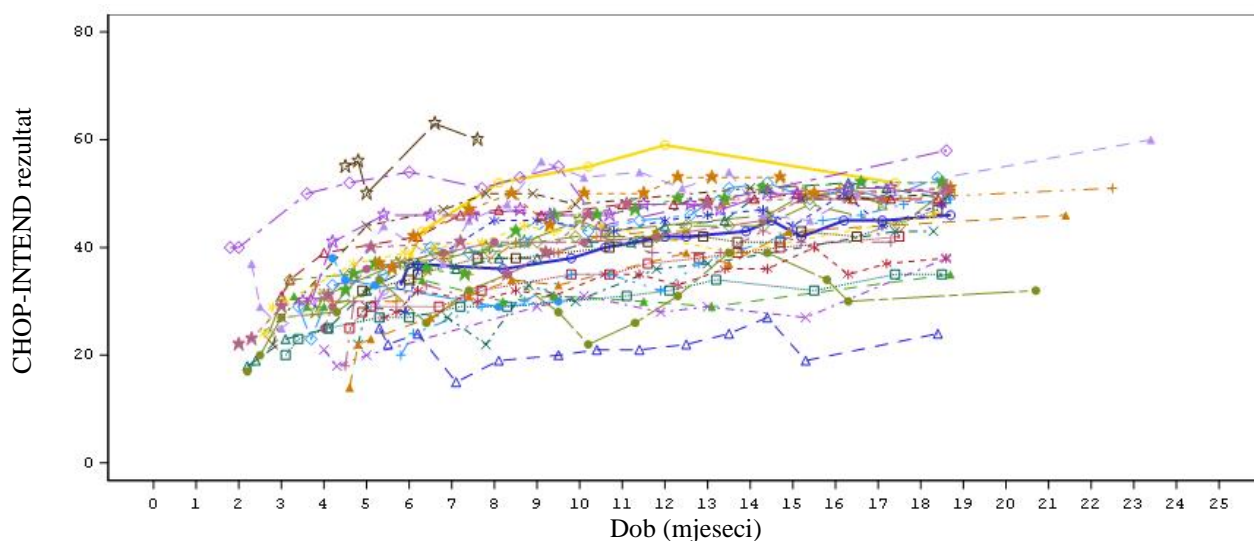
| Videodokumentiran važan cilj | Broj bolesnika koji su postigli važan cilj n/N (%) | Medijan dobi do postignuća važnog cilja (mjeseci) | 95% CI |
|---------------------------------------|--|---|--------------|
| Kontrola glave | 23/30* (76,7) | 8,0 | (5,8; 9,2) |
| Okreće se s leđa na bokove | 19/33 (57,6) | 15,3 | (12,5; 17,4) |
| Sjedi bez potpore najmanje 30 sekundi | 16/33 (48,5) | 14,3 | (8,3; 18,3) |

* 3 bolesnika imala su kontrolu glave na početku ispitivanja prema procjeni liječnika.

Jedan bolesnik (3%) je do dobi od 18 mjeseci postigao motorički važne ciljeve puzanja, stajanja uz pomoć, samostalnog stajanja, hodanja uz pomoć i samostalnog hodanja.

Od 33 uključena bolesnika, 24 bolesnika (72,7%) postiglo je CHOP-INTEND rezultat ≥ 40 , 14 bolesnika (42,4%) postiglo je CHOP-INTEND rezultat ≥ 50 i 3 bolesnika (9,1%) postiglo je CHOP-INTEND rezultat ≥ 58 (vidjeti Sliku 3). Bolesnici s neliječenim SMA-om tipa 1 skoro nikad ne postignu CHOP-INTEND rezultat ≥ 40 .

Slika 3 CHOP-INTEND rezultati motoričke funkcije u ispitivanju CL-302 (populacija koja je završila ispitivanje djelotvornosti; N=33)*



*Napomena: ukupni rezultat programski izračunat za jednog bolesnika (---▲---) u 7. mjesecu (ukupan rezultat=3) se smatra nevažecim. Rezultati svih testova nisu bili ocijenjeni te je ukupan rezultat trebao biti prikazan kao da nedostaje (odnosno da nije izračunat).

Ispitivanje faze 1 AVXS-101-CL-101 u bolesnika sa SMA-om tipa 1

Rezultati zapaženi u ispitivanju CL-303 poduprti su ispitivanjem AVXS-101-CL-101 (ispitivanje CL-101), ispitivanjem faze 1 u bolesnika sa SMA-om tipa 1 u kojem je onasemnogen abeparvovek primijenjen kao jednokratna intravenska infuzija u 12 bolesnika od 3,6 kg do 8,4 kg (u dobi od 0,9 do 7,9 mjeseci). U dobi od 14 mjeseci, ni kod jednog od liječenih bolesnika nisu se pojavili štetni događaji, tj. preživjeli su bez trajne ventilacije, u usporedbi sa 25% u kohorti za istraživanje prirodnog tijeka bolesti. Na kraju ispitivanja (24 mjeseca nakon doze) ni kod jednog liječenog bolesnika nisu se pojavili štetni događaji, u usporedbi s manje od 8% u skupini za istraživanje prirodnog tijeka bolesti, vidjeti Sliku 1.

Nakon 24 mjeseca praćenja nakon primjene doze, 10 od 12 bolesnika moglo je sjediti bez pomoći ≥ 10 sekundi, 9 bolesnika moglo je sjediti bez pomoći ≥ 30 sekundi i 2 bolesnika moglo je stajati i hodati samostalno. Jedan od 12 bolesnika nije postigao kontrolu glave kao maksimalni motorički važan cilj prije dobi od 24 mjeseca. Deset od 12 bolesnika iz ispitivanja CL-101 nastavljaju biti praćeni u dugoročnom ispitivanju (u trajanju do 6,6 godina nakon doziranja) i svih 10 bolesnika bilo je živo i bez trajne ventilacije na dan 23. svibnja 2021. Svi su bolesnici održali prethodno dosegnute važne ciljeve ili postigli nove važne ciljeve kao što su sjedenje uz pomoć, stajanje uz pomoć i samostalno hodanje. Pet od 10 bolesnika dobilo je istodobno liječenje nusinersenom ili risdiplamom u određenom trenutku tijekom dugoročnog ispitivanja. Održavanje djelotvornosti i postizanje važnih ciljeva ne može se stoga pripisati samo onasemnogen abeparvoveku kod svih bolesnika. Važan cilj stajanja uz pomoć nedavno je steklo 2 bolesnika koji nisu dobili nusinersen ili risdiplam ni u kojem trenutku prije postizanja ovog važnog cilja.

Ispitivanje faze 3 AVXS-101-CL-304 u bolesnika s presimptomatskim SMA-om

Ispitivanje CL-304 je globalno, otvoreno ispitivanje faze 3, s jednom skupinom bolesnika i jednom dozom intravenski primijenjenog onasemnogen abeparoveka u presimptomatskih novorođenih bolesnika u dobi do 6 tjedana s 2 (1. kohorta, n=14) ili 3 (2. kohorta, n=15) kopije *SMN2*.

1. kohorta

Četrnaestero liječenih bolesnika s 2 kopije *SMN2* praćeno je do dobi od 18 mjeseci. Svi su bolesnici preživjeli bez štetnih događaja do dobi od ≥ 14 mjeseci bez trajne ventilacije.

Svih 14 bolesnika postiglo je samostalno sjedenje najmanje 30 sekundi pri bilo kojem posjetu do posjeta u dobi od 18 mjeseci (mjera primarnog ishoda djelotvornosti), u dobi između 5,7 i 11,8 mjeseci, a 11 od 14 bolesnika postiglo je samostalno sjedenje u dobi od 279 dana ili ranije, što je 99. percentil za razvoj tog važnog cilja. Devetero bolesnika postiglo je važan cilj samostalnog hodanja (64,3%). Svih 14 bolesnika postiglo je CHOP-INTEND rezultat ≥ 58 pri bilo kojem posjetu do posjeta u dobi od 18 mjeseci. Nijednom bolesniku nije bila potrebna nikakva ventilatorna podrška ili podrška pri hranjenju tijekom ispitivanja.

2. kohorta

Petnaestero liječenih bolesnika s 3 kopije *SMN2* bilo je praćeno do dobi od 24 mjeseca. Svi su bolesnici preživjeli bez štetnih događaja do dobi od 24 mjeseca bez trajne ventilacije.

Svih 15 bolesnika moglo je stajati samostalno bez potpore najmanje 3 sekunde (mjera primarnog ishoda djelotvornosti), u dobi u rasponu od 9,5 do 18,3 mjeseca, a 14 od 15 bolesnika moglo je samostalno stajati u dobi od 514 dana ili ranije, što je 99. percentil za razvoj tog važnog cilja. Četrnaestero bolesnika (93,3%) moglo je hodati najmanje pet koraka samostalno. Svih 15 bolesnika postiglo je skalirani rezultat od ≥ 4 na Bayley-III podtestovima grube i fine motorike unutar 2 standardne devijacije srednje vrijednosti za dob pri bilo kojem posjetu nakon početka ispitivanja pa do dobi od 24 mjeseca. Nijednom bolesniku nije bila potrebna nikakva ventilatorna podrška ili podrška pri hranjenju tijekom ispitivanja.

Onasemnogen abeparovek nije ispitan u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s bialelnom mutacijom *SMN1* gena i samo jednom kopijom *SMN2*.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja onasemnogen abeparoveka u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa spinalnom mišićnom atrofijom za odobrenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Provedena su ispitivanja izlučivanja vektora onasemnogen abeparoveka, koja su procijenila količinu vektora eliminiranog iz tijela kroz slinu, mokraću i stolicu.

Onasemnogen abeparovek mogao se detektirati u uzorcima izlučivanja nakon infuzije. Klirens onasemnogen abeparoveka se prvenstveno odvijao putem fecesa i većina se uklonila u roku od 30 dana nakon primjene doze.

Biodistribucija je procijenjena u 2 bolesnika koji su umrli 5,7 mjeseci odnosno 1,7 mjeseci nakon infuzije onasemnogen abeparoveka u dozi od $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. U oba slučaja najviše razine vektorske DNA pronađene su u jetri. Vektorska DNA pronađena je i u slezeni, srcu, gušterači, preponskim limfnim čvorovima, skeletnim mišićima, perifernim živcima, bubrezima, plućima, crijevima, spolnim žlijezdama, leđnoj moždini, mozgu i timusu. Imunološke pretrage na protein SMN pokazale su generaliziranu ekspresiju SMN-a u spinalnim motoričkim neuronima, neuronskim i glija-stanicama mozga te u srcu, jetri, skeletnim mišićima i drugim pregledanim tkivima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon intravenske primjene u neonatalnih miševa, vektor je bio široko rasprostranjen, s najvišim razinama vektorske DNA općenito pronađenim u srcu, jetri, plućima i skeletnim mišićima. Ekspresija transgenske mRNA pokazivala je slične obrasce. Nakon intravenske primjene u juvenilnih ne-ljudskih primata, vektor je bio široko rasprostranjen s naknadnom ekspresijom transgenske mRNA, pri čemu su se najviše koncentracije vektorske DNA i transgenske mRNA obično javljale u jetri, mišićima i srcu. Vektorska DNA i transgenska mRNA u obje vrste bile su detektirane u kralježničnoj moždini, mozgu i gonadama.

U pivotalnim tromjesečnim ispitivanjima toksičnosti u miševa, glavni ciljni organi toksičnosti bili su srce i jetra. Nalazi povezani s onasemnogen abeparvovekom u srčanim klijetkama sastojali su se od upale, edema i fibroze povezanih s dozom. U srčanim pretklijetkama primijećene su upala, tromboza, degeneracija/nekroza miokarda i fibroplazija. Najveća doza bez štetnog učinka (engl. *No Adverse Effect Level*, NoAEL) nije utvrđena za onasemnogen abeparvovek u ispitivanjima na miševima jer su upala/edem/fibroza miokarda na klijetki i upala na pretklijetki opažene pri najmanjoj ispitanoj dozi ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Ta se doza smatra maksimalnom toleriranom dozom i predstavlja približno 1,4 puta preporučenu kliničku dozu. Mortalitet povezan s primjenom onasemnogen abeparvoveka bio je, u većini miševa, povezan s trombozom pretklijetke, a opažen je pri $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Uzrok mortaliteta u preostalim životinjama nije bio utvrđen, iako je u srcima tih životinja pronađena mikroskopska degeneracija/regeneracija.

Nalazi jetre u miševa uključivali su hepatocelularnu hipertrofiju, aktivaciju Kupfferovih stanica i raspršenu hepatocelularnu nekrozu. U dugoročnim ispitivanjima toksičnosti s intravenskom i intratekalnom (koja nije indicirana za uporabu) primjenom onasemnogen abeparvoveka u juvenilnih ne-ljudskih primata, nalazi jetre, uključujući nekrozu pojedinačnih stanica hepatocita i hiperplaziju ovalnih stanica, pokazali su djelomičnu (i.v.) ili potpunu (i.t.) reverzibilnost.

U šestomjesečnom ispitivanju toksičnosti provedenom na juvenilnim ne-ljudskim primatima, primjena jedne doze onasemnogen abeparvoveka u klinički preporučenoj intravenskoj dozi, sa ili bez liječenja kortikosteroidima, rezultirala je akutnom, minimalnom do blagom mononuklearnom staničnom upalom i degeneracijom neurona u ganglijima stražnjeg korijena (engl. *dorsal root ganglia*, DRG) i trigeminalnim ganglijima (TG), kao i aksonalnu degeneraciju i/ili gliozu u kralježničnoj moždini. Nakon 6 mjeseci ti su neprogresivni nalazi rezultirali potpunim povlačenjem u TG-u i djelomičnim povlačenjem (smanjenom incidencijom i/ili težinom) u DRG-u i kralježničnoj moždini. Nakon intratekalne primjene onasemnogen abeparvoveka (koja nije indicirana za uporabu), ti akutni, neprogresivni nalazi bili su primijećeni s minimalnom do umjerenom težinom u juvenilnih ne-ljudskih primata s djelomičnim do potpunim povlačenjem nakon 12 mjeseci. Ti nalazi u ne-ljudskim primatima nisu imali korelirajuća klinička opažanja, stoga klinički značaj u ljudi nije poznat.

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti s onasemnogen abeparvovekom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trometamin
magnezijev klorid
natrijev klorid
poloksamer 188
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon odmrzavanja

Nakon odmrzavanja lijek se ne smije ponovno zamrzavati i može se čuvati u hladnjaku na temperaturi između 2°C i 8°C u originalnoj kutiji tijekom 14 dana.

Nakon što je volumen doze uvučen u štrcaljku, mora biti primijenjen infuzijom u roku od 8 sati. Bacite štrcaljku koja sadrži vektor ako nije primijenjen infuzijom unutar vremenskog okvira od 8 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti zamrznuto ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C) odmah nakon preuzimanja.

Čuvati u originalnoj kutiji.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Prije čuvanja lijeka u hladnjaku potrebno je označiti datum primitka na originalnoj kutiji.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Onasemnogen abeparvovek se isporučuje u bočici (volumena 10 ml, izrađenoj od polimera „Crystal Zenith“) s čepom (20 mm, klorobutilna guma) i zatvaračem (aluminijски, *flip-off*) s obojenom kapicom (plastičnom), u dvama različitim volumenima punjenja bočica: 5,5 ml ili 8,3 ml.

Doza onasemnogen abeparvoveka i točan broj bočica potrebnih za jednog bolesnika izračunava se prema tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dio 4.2 i Tablicu 6 u nastavku).

Tablica 6 Konfiguracije kutije/kompleta

| Težina bolesnika (kg) | Bočica ^a od 5,5 ml | Bočica ^b od 8,3 ml | Ukupno bočica po kutiji |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 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 Nazivna koncentracija bočice je 2×10^{13} vg/ml i sadrži volumen koji se može ekstrahirati ne manji od 5,5 ml.

^b Nazivna koncentracija bočice je 2×10^{13} vg/ml i sadrži volumen koji se može ekstrahirati ne manji od 8,3 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Primitak i odmrzavanje bočica

- Bočice se prevoze zamrznute ($\leq -60^{\circ}\text{C}$). Nakon zaprimanja bočica, potrebno ih je odmah staviti u hladnjak na temperaturu između 2°C i 8°C , u originalnoj kutiji. Terapiju onasemnogen abeparvovekom treba započeti u roku od 14 dana nakon zaprimanja bočica.
- Bočice se trebaju odmrznuti prije uporabe. Onasemnogen abeparvovek se ne smije upotrijebiti ako nije odmrznut.
- Za konfiguracije pakiranja koje sadrže do 9 bočica, lijek će se odmrznuti nakon približno 12 sati u hladnjaku. Za konfiguracije pakiranja koje sadrže do 14 bočica, lijek će se odmrznuti nakon približno 16 sati u hladnjaku. Drukčije, i za trenutnu uporabu, odmrzavanje se može obaviti na sobnoj temperaturi.
- Za konfiguracije pakiranja koje sadrže do 9 bočica, odmrzavanje će se postići od zamrznutog stanja nakon približno 4 sata na sobnoj temperaturi (od 20°C do 25°C). Za konfiguracije pakiranja koje sadrže do 14 bočica, odmrzavanje će se postići od zamrznutog stanja nakon približno 6 sati na sobnoj temperaturi (od 20°C do 25°C).
- Prije uvlačenja volumena doze u štrcaljku, lagano vrtite odmrznuti lijek. NE mućkati.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili promjenu boje nakon odmrzavanja zamrznutog lijeka i prije primjene.
- Nakon odmrzavanja, lijek se ne smije ponovno zamrzavati.
- Nakon odmrzavanja, onasemnogen abeparvovek se mora primijeniti što prije. Nakon što je volumen doze uvučen u štrcaljku, mora biti primijenjen infuzijom u roku od 8 sati. Bacite štrcaljku koja sadrži vektor ako nije primijenjen infuzijom unutar vremenskog okvira od 8 sati.

Primjena onasemnogen abeparvoveka u bolesnika

Za primjenu onasemnogen abeparvoveka uvucite cijeli volumen doze u štrcaljku. Izbacite sav zrak iz štrcaljke prije intravenske infuzije kroz venski kateter.

Mjere opreza pri rukovanju, zbrinjavanju i slučajnom izlaganju lijeku

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Potrebno je pridržavati se prikladnih mjera opreza za rukovanje, zbrinjavanje ili slučajno izlaganje onasemnogen abeparvoveku:

- Potrebno je rukovati štrcaljkom s onasemnogen abeparvovekom aseptički u sterilnim uvjetima.
- Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući rukavice, zaštitne naočale, laboratorijsku kutu i duge rukave) tijekom rukovanja ili primjene onasemnogen abeparvoveka. Osoblje ne smije raditi s onasemnogen abeparvovekom ako ima porezotine ili ogrebotine na koži.
- Ako dođe do prolijevanja onasemnogen abeparvoveka, mora se obrisati upijajućom kompresom od gaze, a područje prolijevanja mora biti dezinficirano otopinom izbjeljivača, a potom alkoholnim maramicama. Sav materijal za čišćenje mora biti pakiran u dvostruke vrećice i zbrinut u skladu s nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.
- Sav materijal koji je možda došao u kontakt s onasemnogen abeparvovekom (npr. bočice, sav materijal korišten za injekcije, uključujući sterilne prekrivke i igle) mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.
- Slučajno izlaganje onasemnogen abeparvoveku mora se izbjeći. U slučaju izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito prati sapunom i vodom najmanje 15 minuta. U slučaju izlaganja očiju, zahvaćeno područje mora se temeljito ispirati vodom najmanje 15 minuta.

Izlučivanje

Može se pojaviti privremeno izlučivanje onasemnogen abeparoveka, prvenstveno kroz tjelesne izlučevine. Njegovatelje i obitelji bolesnika treba savjetovati o sljedećim uputama za pravilno rukovanje tjelesnim tekućinama i izlučevinama bolesnika:

- Potrebna je dobra higijena ruku (nošenje zaštitnih rukavica i naknadno temeljito pranje ruku sapunom i toplom tekućom vodom, ili dezinfekcijskim sredstvom za ruke na bazi alkohola) kada dođu u izravni dodir s tjelesnim tekućinama i izlučevinama bolesnika najmanje 1 mjesec nakon liječenja onasemnogen abeparovekom.
- Pelene za jednokratnu uporabu treba hermetički zatvoriti u dvostruke plastične vrećice i mogu se baciti u kućni otpad.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. svibnja 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Novartis Gene Therapies, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
Sjedinjene Američke Države

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije primjene lijeka Zolgensma u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se usuglasiti s nacionalnim nadležnim tijelom oko sadržaja i formata edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Zolgensma u prometu zdravstveni radnici za koje se očekuje da propisuju, izdaju i primjenjuju lijek Zolgensma dobiju informativni paket za zdravstvene radnike koji uključuje:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Prije početka liječenja:
 - Liječnik treba procijeniti raspored cijepljenja bolesnika;
 - Obavijestiti njegovatelja(e) o glavnim rizicima s lijekom Zolgensma i njihovim znakovima i simptomima, uključujući TMA, zatajenje jetre i trombocitopeniju; o potrebi za redovitim vađenjem krvi; važnosti liječenja kortikosteroidima; praktičnom savjetu o uklanjanju tjelesnih izlučevina;
 - Obavijestiti njegovatelja(e) o potrebi povećanog opreza u prevenciji, praćenju i liječenju infekcije prije i nakon infuzije lijeka Zolgensma;
 - Bolesnike treba testirati na prisutnost protutijela na AAV9;
- U trenutku infuzije:
 - Provjeriti je li cjelokupni zdravstveni status bolesnika odgovarajući za infuziju (npr. povlačenje infekcija) ili je potrebna odgoda;
 - Provjeriti da je liječenje kortikosteroidima započelo prije infuzije lijeka Zolgensma.
- Nakon infuzije:
 - Liječenje kortikosteroidima treba nastaviti najmanje 2 mjeseca; i ne smije se smanjivati dok AST/ALT ne padnu ispod $2 \times$ GGN te dok se svi drugi nalazi, npr. ukupni bilirubin, ne vrate u normalni raspon;
 - Potrebno je provoditi pažljivo i redovito praćenje (kliničko i laboratorijsko) tijekom svakog bolesnika najmanje 3 mjeseca;
 - Hitno pregledati bolesnike s pogoršanjem nalaza funkcije jetre i/ili znakovima ili simptomima akutne bolesti;
 - Ako bolesnici ne reaguju odgovarajuće na kortikosteroide, ili postoji sumnja na ozljedu jetre, liječnik treba konzultirati pedijatrijskog gastroenterologa ili hepatologa;
 - Ako se sumnja na TMA, potrebno je konzultirati specijalista.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Zolgensma u prometu svi njegovatelji bolesnika kod kojih se planira liječenje lijekom Zolgensma ili koji su primili lijek Zolgensma dobiju informativni paket za bolesnike koji uključuje:

- Uputu o lijeku
- Informativni vodič za njegovatelje

Informativni paket za bolesnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Što je SMA.
- Što je Zolgensma i kako djeluje.
- Razumijevanje rizika lijeka Zolgensma.
- Liječenje lijekom Zolgensma: važne informacije prije, na dan infuzije i nakon liječenja, uključujući o tome kada valja zatražiti liječničku pomoć.
- Preporučljivo je da bolesnici budu zadovoljavajućeg sveukupnog zdravstvenog stanja (npr. status hidracije i prehrane, odsustvo infekcije) prije liječenja lijekom Zolgensma, u protivnom će se liječenje možda morati odgoditi.
- Zolgensma može povećati rizik od poremećenog zgrušavanja krvi u malim krvnim žilama (trombotična mikroangiopatija). Slučajevi su se općenito javili unutar prvih dva tjedna nakon infuzije onasemnogen abeparoveka. Trombotična mikroangiopatija je ozbiljna i može dovesti do smrti. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite znakove i simptome kao što su modrice, napadaji ili smanjena proizvodnja mokraće. Vaše dijete će obavljati redovite krvne pretrage radi provjere bilo kakvog pada broja trombocita, stanica odgovornih za zgrušavanje krvi, tijekom najmanje 3 mjeseca nakon liječenja. Ovisno o vrijednostima i drugim znakovima i simptomima, mogu biti potrebne dodatne pretrage.
- Zolgensma može smanjiti broj trombocita (trombocitopenija). Slučajevi su se općenito javili unutar prvih dva tjedna od infuzije onasemnogen abeparoveka. Mogući znakovi niskog broja trombocita na koje morate obratiti pažnju nakon što Vaše dijete primi lijek Zolgensma uključuju nenormalno stvaranje modrica ili krvarenje. Razgovarajte s Vašim liječnikom ako vidite znakove poput stvaranja modrica ili krvarenja duže nego što je normalno tijekom ozljede djeteta.
- Zolgensma može dovesti do povišenja razine enzima (proteina koji se nalaze u tijelu) koje proizvodi jetra. U nekim slučajevima, Zolgensma može utjecati na funkciju jetre i dovesti do ozljede jetre. Ozljeda jetre može dovesti do ozbiljnih ishoda, uključujući zatajenje jetre i smrt. Mogući znakovi na koje morate paziti nakon što Vaše dijete primi ovaj lijek uključuju povraćanje, žuticu (žutilo kože ili bjeloočnica) ili smanjenu pozornost. Odmah obavijestite liječnika svog djeteta ako primijetite da Vaše dijete razvija bilo koje simptome koji mogu upućivati na ozljedu jetre. Vašem će se djetetu napraviti krvna pretraga kako bi se provjerilo kako jetra funkcionira prije početka liječenja lijekom Zolgensma. Vašem će se djetetu redovito raditi i krvne pretrage tijekom najmanje 3 mjeseca nakon liječenja kako bi se pratilo ima li povišenja razine jetrenih enzima. Ovisno o vrijednostima i drugim znakovima i simptomima, mogu biti potrebne dodatne pretrage.
- Vaše će dijete dobiti kortikosteroid kao što je prednizolon prije liječenja lijekom Zolgensma te tijekom oko 2 mjeseca ili dulje nakon liječenja lijekom Zolgensma. Kortikosteroid će pomoći u kontroliranju učinaka lijeka Zolgensma kao što je povišenje razine jetrenih enzima do kojeg bi moglo doći kod Vašeg djeteta nakon liječenja lijekom Zolgensma.
- Obratite se liječniku u slučaju povraćanja prije ili nakon liječenja lijekom Zolgensma, kako bi se pobrinuo da Vaše dijete ne propusti dozu kortikosteroida.
- Prije i nakon liječenja lijekom Zolgensma važno je spriječiti infekcije izbjegavanjem situacija koje mogu povećati rizik da Vaše dijete dobije infekcije. Njegovatelji i bolesnikovi bliski kontakti trebaju slijediti smjernice za sprječavanje infekcije (npr. higijena ruku, pristojno kašljati/kihati, ograničiti potencijalne kontakte). Odmah obavijestite liječnika u slučaju znakova i simptoma koji ukazuju na infekciju, kao što je respiratorna infekcija (kašljanje, piskanje, kihanje, curenje nosa, grlobolja ili vrućica) prije infuzije, jer će možda biti potrebno odgoditi infuziju dok se infekcija ne povuče, ili nakon liječenja lijekom Zolgensma, jer bi to moglo dovesti do medicinskih komplikacija koje mogu zahtijevati hitnu medicinsku pažnju.
- Korisne dodatne informacije (suportivna skrb, lokalne udruge).
- Kontakt podaci liječnika/propisivača.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

| Opis | Do datuma |
|---|--|
| <p>Neintervencijsko ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno karakterizirali i kontekstualizirali ishodi bolesnika s dijagnozom SMA, uključujući dugoročnu sigurnost i djelotvornost lijeka Zolgensma, nositelj odobrenja mora provesti i predati rezultate prospektivnog opservacijskog registra ispitivanja AVXS-101-RG-001 u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.</p> | <p>Konačno izvješće o ispitivanju: 2038.</p> |

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA - OPĆE OZNAČIVANJE

1. NAZIV LIJEKA

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorskih genoma/ml otopina za infuziju
onasemnogen abeparvovek

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži onasemnogen abeparvovek ekvivalentno 2 x 10¹³ vektorskih genoma/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži trometamin, magnezijev klorid, natrijev klorid, poloksamer 188, kloridnu kiselinu i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

bočica od 8,3 ml x 2

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 1

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 2

bočica od 8,3 ml x 3

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 2

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 3

bočica od 8,3 ml x 4

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 3

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 4

bočica od 8,3 ml x 5

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 4

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 5

bočica od 8,3 ml x 6

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 5

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 6

bočica od 8,3 ml x 7

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 6

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 7

bočica od 8,3 ml x 8

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 7

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 8

bočica od 8,3 ml x 9

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 8

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 9

bočica od 8,3 ml x 10

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 9

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 10

bočica od 8,3 ml x 11

bočica od 5,5 ml x 2, bočica od 8,3 ml x 10

bočica od 5,5 ml x 1, bočica od 8,3 ml x 11

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za intravensku primjenu
Samo za jednokratnu uporabu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

Mora se upotrijebiti u roku od 14 dana od preuzimanja

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto na $\leq -60^{\circ}\text{C}$.
Čuvati u hladnjaku $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ odmah nakon preuzimanja.
Čuvati u originalnoj kutiji.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VANJSKA KUTIJA - VARIJABILNI PODACI (mora se ispisati direktno na vanjsku kutiju u trenutku pakiranja)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorskih genoma/ml otopina za infuziju
onasemnogen abeparvovek
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

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

6. DRUGO

Težina bolesnika

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

Datum preuzimanja:

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorskih genoma/ml otopina za infuziju
onasemnogen abeparvovek
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5,5 ml
8,3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genoma/ml otopina za infuziju onasemnogen abeparvovek

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu kod Vašeg djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete dobije ovaj lijek jer sadrži važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti njegovog liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zolgensma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete dobije lijek Zolgensma
3. Kako se Zolgensma daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Zolgensma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zolgensma i za što se koristi

Što je Zolgensma

Zolgensma je vrsta lijeka koja se naziva „genska terapija“. Sadrži djelatnu tvar onasemnogen abeparvovek koja sadrži ljudski genetski materijal.

Za što se Zolgensma koristi

Zolgensma se koristi u liječenju spinalne mišićne atrofije (SMA), rijetke, ozbiljne nasljedne bolesti.

Kako Zolgensma djeluje

SMA nastaje kada nedostaje ili postoji abnormalna verzija gena potrebnog za proizvodnju esencijalnog proteina koji se naziva protein SMN (engl. *Survival Motor Neuron*). Nedostatak proteina SMN uzrokuje odumiranje živaca koji kontroliraju mišiće (motorički neuroni). To rezultira slabljenjem i atrofiranjem mišića te na kraju gubitkom pokreta.

Ovaj lijek djeluje tako što isporučuje potpuno funkcionalnu kopiju gena *SMN*, koji zatim pomaže tijelu proizvesti dovoljno SMN proteina. Gen se isporučuje u stanice gdje je potreban korištenjem izmijenjenog virusa koji ne uzrokuje bolest u ljudima.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete dobije lijek Zolgensma

NEMOJTE primjenjivati lijek Zolgensma:

- ako je Vaše dijete alergično na onasemnogen abeparvovek ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Liječnik Vašeg djeteta provjerit će prisutnost protutijela prije liječenja što će mu pomoći odlučiti je li taj lijek prikladan za Vaše dijete.

Problemi s jetrom

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru Vašeg djeteta prije nego se ovaj lijek primijeni ako je Vaše dijete imalo bilo kakve probleme s jetrom. Ovaj lijek može dovesti do povećanja razine enzima (proteina koji se nalaze u tijelu) koje proizvodi jetra ili do ozljede jetre. Ozljeda jetre može dovesti do ozbiljnih ishoda, uključujući zatajenje jetre i smrt. Mogući znakovi na koje morate pripaziti nakon što Vaše dijete primi ovaj lijek uključuju povraćanje, žuticu (žuta boja kože ili bjeloočnica) ili smanjenu pažnju (pogledajte dio 4 za više informacija). Odmah obavijestite liječnika svog djeteta ako primijetite da Vaše dijete razvija bilo koje simptome koji mogu upućivati na ozljedu jetre.

Vaše dijete obaviti će krvne pretrage kako bi se provjerio rad jetre prije početka liječenja lijekom Zolgensma. Osim toga, Vaše dijete će obavljati redovite krvne pretrage tijekom razdoblja od najmanje 3 mjeseca nakon liječenja radi praćenja porasta vrijednosti jetrenih enzima.

Infekcije

Infekcija (npr. prehlada, gripa ili bronhiohitis) prije ili nakon liječenja lijekom Zolgensma može dovesti do ozbiljnijih komplikacija. Njegovatelji i bolesnikovi bliski kontakti trebaju slijediti smjernice za sprječavanje infekcije (npr. higijena ruku, pristojno kašljati/kihati, ograničiti potencijalne kontakte). Trebate pratiti znakove infekcije poput kašljanja, piskanja pri disanju u plućima, kihanja, curenja nosa, grlobolje ili vrućice. Odmah obavijestite liječnika svog djeteta ako primijetite da Vaše dijete razvija bilo koje simptome koji mogu upućivati na infekciju **prije** ili **nakon** liječenja lijekom Zolgensma.

Redovite krvne pretrage

Ovaj lijek može smanjiti broj trombocita (trombocitopenija). Trebate pratiti moguće znakove niskog broja trombocita nakon što Vaše dijete primi lijek Zolgensma, poput neuobičajenih modrica ili krvarenja (pogledajte dio 4. za više informacija). Većina prijavljenih slučajeva niskog broja trombocita javila se unutar prva dva tjedna nakon što je dijete primilo lijek Zolgensma.

Zolgensma može povisiti razine srčanog proteina koji se naziva troponin I, što može ukazivati na ozljedu srca. Trebate pratiti moguće znakove problema sa srcem nakon što Vaše dijete primi ovaj lijek, poput blijedo sive ili plave boje kože, poteškoća s disanjem, oticanja ruku i nogu ili trbuha (pogledajte dio 4. za više informacija).

Prije početka liječenja lijekom Zolgensma, Vaše dijete će obaviti krvnu pretragu radi provjere broja krvnih stanica (uključujući eritrocite i trombocite), kao i razine troponina I u tijelu. Također će obaviti krvnu pretragu radi provjere razine kreatinina, što ukazuje na rad bubrega. Osim toga, Vaše će dijete obavljati redovite krvne pretrage neko vrijeme nakon liječenja radi praćenja promjena vrijednosti trombocita i razine troponina I.

Poremećeno zgrušavanje krvi u malim krvnim žilama (trombotična mikroangiopatija)

Prijavljeni su se slučajevi razvoja trombotične mikroangiopatije u bolesnika općenito javili unutar prvih dva tjedna nakon primjene lijeka Zolgensma. Trombotična mikroangiopatija je praćena smanjenjem broja crvenih krvnih stanica (eritrocita) i stanica uključenih u zgrušavanje krvi (trombocita) te može biti smrtonosna. Ovi krvni ugrušci mogu utjecati na bubrege Vašeg djeteta. Liječnik Vašeg djeteta će možda htjeti provjeriti krv (broj trombocita) i krvni tlak Vašeg djeteta. Mogući znakovi na koje morate pripaziti nakon što Vaše dijete dobije lijek Zolgensma uključuju lakši nastanak modrica, napadaje ili smanjenje izlučivanja mokraće (pogledajte dio 4. za više informacija). Ukoliko Vaše dijete razvije bilo koji od tih simptoma, potražite hitnu liječničku pomoć.

Donacija krvi, organa, tkiva i stanica

Nakon što je Vaše dijete liječeno lijekom Zolgensma, neće moći donirati krv, organe, tkiva i stanice. Razlog tome je što je Zolgensma lijek za gensku terapiju.

Drugi lijekovi i Zolgensma

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Prednizolon

Vaše će dijete također primiti kortikosteroidni lijek poput prednizolona otprilike 2 mjeseca ili duže (pogledajte također dio 3.) kao dio terapije lijekom Zolgensma. Kortikosteroidni lijek će pomoći u liječenju bilo kojeg porasta razine jetrenih enzima koji bi Vaše dijete moglo razviti nakon primanja lijeka Zolgensma.

Cijepljenja

Budući da kortikosteroidi mogu utjecati na imunološki (obrambeni) sustav tijela, **liječnik Vašeg djeteta može odlučiti odgodu određenog cijepljenja** dok Vaše dijete dobiva terapiju kortikosteroidom. Ako imate bilo kakvih pitanja obratite se liječniku ili medicinskoj sestri Vašeg djeteta.

Zolgensma sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 4,6 mg natrija po ml, što odgovara 0,23% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Jedna bočica od 5,5 ml sadrži 25,3 mg natrija, a jedna bočica od 8,3 ml sadrži 38,2 mg natrija.

Dodatne informacije za roditelje/njegovatelja

Uznapredovali SMA

Zolgensma može oporaviti živuće motoričke neurone, ali ne može oporaviti mrtve motoričke neurone. Djeca s blažim simptomima SMA (poput odsutnosti refleksa ili smanjenog tonusa mišića) mogu imati dovoljno živućih motoričkih neurona za značajnu korist od liječenja lijekom Zolgensma. Zolgensma možda neće biti toliko djelotvoran u djece s teškom mišićnom slabošću ili paralizom, problemima s disanjem ili koja nisu u stanju gutati, ili kod djece koja imaju značajne malformacije (poput srčanih mana), uključujući bolesnike sa SMA-om tipa 0, jer to može podrazumijevati ograničeno potencijalno poboljšanje nakon liječenja lijekom Zolgensma. Liječnik Vašeg djeteta odlučit će treba li Vaše dijete dobivati ovaj lijek.

Briga o higijeni

Djelatna tvar u lijeku Zolgensma može se privremeno izlučivati kroz tjelesne izlučevine Vašeg djeteta; što se naziva „izlučivanje“. Roditelji i njegovatelji moraju voditi računa o dobroj higijeni ruku do 1 mjesec nakon što Vaše dijete primi lijek Zolgensma. Nosite zaštitne rukavice kada dolazite u izravan dodir s tjelesnim tekućinama ili izlučevinama Vašeg djeteta i naknadno temeljito operite ruke sapunom i toplom tekućom vodom, ili sredstvom za dezinfekciju ruku na bazi alkohola. Potrebno je korištenje dvostrukih vrećica za bacanje korištenih pelena i drugog otpada. Pelene za jednokratnu uporabu mogu se i dalje baciti u kućni otpad.

Trebate se nastaviti pridržavati ovih uputa najmanje 1 mjesec nakon liječenja Vašeg djeteta lijekom Zolgensma. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri Vašeg djeteta.

3. Kako se Zolgensma daje

Lijek Zolgensma će davati liječnik ili medicinska sestra educirani za liječenje zdravstvenog stanja Vašeg djeteta.

Liječnik će odrediti količinu lijeka Zolgensma koju će Vaše dijete primiti prema tjelesnoj težini Vašeg djeteta. Zolgensma se daje jednom infuzijom (dripom) tijekom približno 1 sata intravenski (u venu).

Vaše dijete će primiti lijek Zolgensma samo JEDANPUT.

Vaše dijete će također primiti prednizolon (ili drugi kortikosteroid) kroz usta, počevši 24 sata prije primanja lijeka Zolgensma. Doza kortikosteroida također će ovisiti o tjelesnoj težini Vašeg djeteta. Liječnik Vašeg djeteta odredit će ukupnu dozu lijeka koju dati.

Vaše dijete će primati liječenje kortikosteroidom svakodnevno otprilike 2 mjeseca nakon primanja doze lijeka Zolgensma, ili dok se jetreni enzimi u Vašem djeteta ne smanje do prihvatljive razine. Liječnik će postepeno smanjivati dozu kortikosteroida dok se liječenje ne bude moglo potpuno obustaviti.

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri Vašeg djeteta.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zatražite hitnu medicinsku pomoć ako u Vašeg djeteta nastupi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- modrice ili krvarenje duže od uobičajenog ako se Vaše dijete ozlijedi - to mogu biti znakovi niskog broja trombocita;
- blijedo siva ili plava boja kože, poteškoće u disanju (npr. ubrzano disanje, nedostatak zraka), oticanje ruku i nogu ili trbuha - to mogu biti znakovi mogućeg problema sa srcem.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- povraćanje, žutica (žuta boja kože ili bjeloočnica) ili smanjena pažnja – to mogu biti znakovi ozljede jetre (uključujući zatajenje jetre);
- lakši nastanak modrica, napadaji, smanjenje izlučivanja mokraće – to mogu biti znakovi trombotične mikroangiopatije.

Ako u Vašeg djeteta nastupe bilo kakve druge nuspojave, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri Vašeg djeteta. To može uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- porast vrijednosti jetrenih enzima u krvnim pretragama.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- povraćanje;
- vrućica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti njegovog liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek Zolgensma**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije su za zdravstvene radnike koji će pripremiti i dati lijek.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočice se prevoze zamrznute (na ili ispod -60°C).

Nakon zaprimanja bočica, potrebno ih je odmah staviti u hladnjak na temperaturu između 2°C i 8°C, u originalnoj kutiji. Terapiju lijekom Zolgensma treba započeti u roku od 14 dana nakon zaprimanja bočica.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom. S obzirom na to da će ovaj lijek davati liječnik, liječnik je odgovoran za ispravno zbrinjavanje lijeka. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zolgensma sadrži

- Djelatna tvar je onasemnogen abeparvovek. Jedna bočica sadrži onasemnogen abeparvovek s nazivnom koncentracijom od 2×10^{13} vektorskih genoma/ml.
- Drugi sastojci su trometamin, magnezijev klorid, natrijev klorid, poloksamer 188, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Zolgensma izgleda i sadržaj pakiranja

Zolgensma je bistra do blago neprozirna, bezbojna do blago bijela otopina za infuziju.

Zolgensma se može isporučiti u bočicama koje sadrže nazivni volumen punjenja od 5,5 ml ili 8,3 ml. Jedna bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Jedna kutija sadrži između 2 i 14 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka prije korištenja.

Jedna bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme. Potrebno je pridržavati se nacionalnih propisa za rukovanje biološkim otpadom.

Rukovanje

- Lijekom Zolgensma treba rukovati aseptičkom metodom u sterilnim uvjetima.
- Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući rukavice, zaštitne naočale, laboratorijsku kutu i duge rukave) tijekom rukovanja ili primjene lijeka Zolgensma. Osoblje ne smije raditi s lijekom Zolgensma ako ima porezotine ili ogrebotine na koži.
- Ako dođe do prolijevanja lijeka Zolgensma, mora se obrisati upijajućom kompresom od gaze, a područje prolijevanja mora biti dezinficirano otopinom izbjeljivača, a potom alkoholnim maramicama. Sav materijal za čišćenje mora biti pakiran u dvostruke vrećice i zbrinut sukladno nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.
- Sav materijal koji je možda došao u kontakt s lijekom Zolgensma (npr. bočice, sav materijal korišten za injekcije, uključujući sterilne prekrivke i igle) mora biti zbrinut sukladno nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.

Slučajno izlaganje

Slučajno izlaganje lijeku Zolgensma mora se izbjeći.

U slučaju nehotičnog izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito prati sapunom i vodom najmanje 15 minuta. U slučaju nehotičnog izlaganja očiju, zahvaćeno područje mora se temeljito ispirati vodom najmanje 15 minuta.

Čuvanje

Bočice se prevoze zamrznute (na ili ispod -60°C). Nakon zaprimanja bočica, potrebno ih je odmah staviti u hladnjak na temperaturu između 2°C i 8°C, u originalnoj kutiji. Terapiju lijekom Zolgensma treba započeti u roku od 14 dana nakon zaprimanja bočica. Prije čuvanja lijeka u hladnjaku potrebno je označiti datum primitka na originalnoj kutiji.

Priprema

Bočice se trebaju odmrznuti prije uporabe:

- Za pakiranja koja sadrže do 9 bočica – odmrzavajte približno 12 sati u hladnjaku (od 2°C do 8°C) ili 4 sata na sobnoj temperaturi (od 20°C do 25°C).
- Za pakiranja koja sadrže do 14 bočica – odmrzavajte približno 16 sati u hladnjaku (od 2°C do 8°C) ili 6 sati na sobnoj temperaturi (od 20°C do 25°C).

Lijek Zolgensma se ne smije upotrijebiti ako nije odmrznut.

Nakon odmrzavanja lijek se ne smije ponovno zamrzavati.

Nakon odmrzavanja lagano vrtite lijek Zolgensma. NE mućkati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili promjenu boje nakon odmrzavanja zamrznutog lijeka i prije primjene.

Nakon odmrzavanja, Zolgensma se mora primijeniti što prije.

Primjena

Bolesnici smiju primiti lijek Zolgensma samo JEDANPUT.

Doza lijeka Zolgensma i točan broj bočica potrebnih za jednog bolesnika izračunava se prema tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti u sažetku opisa svojstava lijeka dijelove 4.2 i 6.5).

Za primjenu lijeka Zolgensma uvucite cijeli volumen doze u štrcaljku. Jednom kad se volumen doze uvuče u štrcaljku, mora se primijeniti u roku od 8 sati. Izbacite sav zrak iz štrcaljke prije primjene bolesniku putem intravenske infuzije kroz venski kateter. Preporučuje se uvođenje drugog (sporednog) katetera u slučaju začepljenja primarnog katetera.

Zolgensma se treba primijeniti infuzijskom pumpom (perfuzorom) kao pojedinačna intravenska infuzija sporom infuzijom tijekom otprilike 60 minuta. Smije se primjenjivati isključivo intravenskom infuzijom. Ne smije se primjenjivati brzo intravenskom injekcijom ili bolusom. Nakon dovršetka infuzije, linija se treba isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.

Može se pojaviti privremeno izlučivanje lijeka Zolgensma, prvenstveno kroz tjelesne izlučevine. Njegovatelje i obitelji bolesnika treba savjetovati o sljedećim uputama za pravilno rukovanje tjelesnim tekućinama i izlučevinama:

- Potrebna je dobra higijena ruku (nošenje zaštitnih rukavica i naknadno temeljito pranje ruku sapunom i toplom tekućom vodom, ili sredstvom za dezinfekciju na bazi alkohola) kada dođu u izravni dodir s tjelesnim tekućinama i izlučevinama bolesnika najmanje 1 mjesec nakon liječenja lijekom Zolgensma.
- Pelene za jednokratnu uporabu treba zatvoriti u dvostruke plastične vrećice i mogu se baciti u kućni otpad.