

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  vektorových genómov/ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### 2.1 Všeobecný opis

Onasemnogén abeparvovek je liek na génovú terapiu, ktorý exprimuje ľudský proteín prežívania motorických neurónov (SMN, survival motor neuron). Je to vektor na báze nereplikujúceho rekombinantného adeno-asociovaného vírusu sérotypu 9 (AAV9) obsahujúci cDNA ľudského génu SMN pod kontrolou promotora cytomegalovírusom enhancovaného hybridného kuracieho  $\beta$ -aktínu.

Onasemnogén abeparvovek je produkovaný v ľudských embryonálnych bunkách obličiek rekombinantnou DNA technológiou.

### 2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Jeden ml obsahuje onasemnogén abeparvovek s nominálnou koncentráciou  $2 \times 10^{13}$  vektorových genómov (vg). Injekčné liekovky budú obsahovať odoberateľný objem minimálne 5,5 ml alebo 8,3 ml. Celkový počet injekčných liekoviek a kombinácia plniacich objemov v každom finálnom balení bude prispôbená tak, aby boli splnené požiadavky týkajúce sa dávkovania pre individuálnych pacientov v závislosti od ich telesnej hmotnosti (pozri časti 4.2 a 6.5).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,2 mmol sodíka v 1 ml (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Po rozmrazení je to číry až mierne zakalený, bezfarebný až svetlobielý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Zolgensma je indikovaná na liečbu:

- pacientov s 5q spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA) s bialelickou mutáciou v géne SMN1 a klinicky diagnostikovanou SMA 1. typu,
- pacientov s 5q SMA s bialelickou mutáciou v géne SMN1 a až 3 kópiami génu SMN2.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a podávať v klinických centrách a na liečbu má dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s SMA.

Pred podaním onasemnogénu abeparvoveku je potrebné vykonať základné laboratórne testovanie, a to:

- vyšetrenie na protilátky AAV9 pomocou náležite validovaného testu,
- vyšetrenie funkcie pečene: alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST) a celkový bilirubín,
- počet trombocytov,
- troponín-I.

Pri stanovení načasovania liečby onasemnogénom abeparvovekom je potrebné vziať do úvahy potrebu dôkladného monitorovania funkcie pečene, počtu trombocytov a hladiny troponínu-I po podaní a tiež potrebu liečby kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

V prípade akútnych alebo chronických nekontrolovaných aktívnych infekcií sa má liečba odložiť, kým infekcia neodznie alebo nie je pod kontrolou (pozri časti 4.2 a 4.4 Imunomodulačný režim).

### Dávkovanie

Len na jednorazovú intravenóznú infúziu.

Pacienti dostanú nominálnu dávku  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg onasemnogénu abeparvoveku. Celkový objem sa určí podľa telesnej hmotnosti pacienta.

V tabuľke 1 je uvedené odporúčané dávkovanie pre pacientov s telesnou hmotnosťou od 2,6 do 21,0 kg.

**Tabuľka 1      Odporúčané dávkovanie na základe telesnej hmotnosti pacienta**

<b>Rozsah hmotnosti pacienta (kg)</b>	<b>Dávka (vg)</b>	<b>Celkový objem dávky<sup>a</sup> (ml)</b>
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	$1,1 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	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	$1,36 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,44 \times 10^{15}$	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	$1,59 \times 10^{15}$	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

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Dávka (vg)	Celkový objem dávky <sup>a</sup> (ml)
17,6 – 18,0	1,98 x 10 <sup>15</sup>	99,0
18,1 – 18,5	2,04 x 10 <sup>15</sup>	101,8
18,6 – 19,0	2,09 x 10 <sup>15</sup>	104,5
19,1 – 19,5	2,15 x 10 <sup>15</sup>	107,3
19,6 – 20,0	2,20 x 10 <sup>15</sup>	110,0
20,1 – 20,5	2,26 x 10 <sup>15</sup>	112,8
20,6 – 21,0	2,31 x 10 <sup>15</sup>	115,5

<sup>a</sup> POZNÁMKA: Počet injekčných liekoviek v súprave a požadovaný počet súprav závisí od telesnej hmotnosti. Objem dávky sa vypočíta použitím hornej hranice rozsahu telesnej hmotnosti pacienta.

### Imunomodulačný režim

Po podaní onasemnogénu abeparoveku sa prejaví imunitná odpoveď na kapsid adeno-asociovaného vírusového vektora sérotypu 9 (AAV9) (pozri časť 4.4). Môže to viesť k zvýšeniu hladiny pečeňových transamináz, zvýšeniu hladiny troponínu I alebo zníženiu počtu trombocytov (pozri časti 4.4 a 4.8). Na zníženie imunitnej odpovede sa odporúča imunomodulácia kortikosteroidmi. Ak je to možné, harmonogram očkovania pacienta sa má upraviť tak, aby umožnil súbežné podávanie kortikosteroidov pred infúziou a po infúzii onasemnogénu abeparoveku (pozri časť 4.5).

Pred začatím imunomodulačného režimu a pred podaním onasemnogénu abeparoveku musí byť pacient vyšetrený kvôli výskytu symptómov aktívneho infekčného ochorenia akéhokoľvek charakteru.

24 hodín pred infúziou onasemnogénu abeparoveku sa odporúča začať imunomodulačný režim podľa nižšie uvedeného plánu (tabuľka 2). Odchýlky od týchto odporúčaní sú na rozhodnutí ošetrojúceho lekára (pozri časť 4.4).

**Tabuľka 2 Imunomodulačný režim pred infúziou a po infúzii**

Pred infúziou	24 hodín pred podaním onasemnogénu abeparoveku	Prednizolón perorálne 1 mg/kg/deň (alebo ekvivalent)
Po infúzii	30 dní (vrátane dňa podania onasemnogénu abeparoveku) a potom počas 28 dní:  <i>V prípade pacientov bez významných zistení (normálny výsledok klinického vyšetrenia, normálne hodnoty celkového bilirubínu a hodnoty ALT a AST sú na konci 30-dňového obdobia nižšie ako dvojnásobok hornej hranice normálu (ULN, upper limit of normal)):</i>  <b>alebo</b> <i>V prípade pacientov s abnormalitami funkcie pečene na konci 30-dňového obdobia: pokračovať, kým hodnoty AST a ALT nie sú nižšie ako dvojnásobok ULN a kým sa výsledky všetkých ostatných vyšetrení nevrátia do normálneho rozsahu; potom nasleduje postupné znižovanie dávky počas 28 dní.</i>	Postupné znižovanie dávky prednizolónu (alebo ekvivalentnu), napr. 2 týždne sa podáva prednizolón perorálne v dávke 0,5 mg/kg/deň a ďalšie 2 týždne sa podáva v dávke 0,25 mg/kg/deň  Systémové kortikosteroidy (ekvivalentné perorálnemu prednizolónu 1 mg/kg/deň)
	<b>Najmenej 3 mesiace po infúzii onasemnogénu abeparoveku je potrebné monitorovať hladinu pečeňových transamináz (pozri časť 4.4)</b>	

Ak pacienti neodpovedajú primerane na ekvivalent perorálneho prednizolónu 1 mg/kg/deň, poraďte sa s odborníkom (odborníkmi).

Ak lekár namiesto prednizolónu použije iný kortikosteroid, je potrebné po 30 dňoch podľa potreby prijať podobné stanovisko a prístup pre znižovanie dávky.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Bezpečnosť a účinnosť onasemnogénu abeparvoveku u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené a liečbu onasemnogénom abeparvovekom je potrebné dôkladne zvážiť. Nie je potrebné zvažovať úpravu dávky.

#### *Porucha funkcie pečene*

Onasemnogén abeparvovek sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. Onasemnogén abeparvovek sa nemá podať v infúzii, ak zvýšená hladina bilirubínu nie je spôsobená novorodeneckou žltáčkou. U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné dôkladne zvážiť liečbu onasemnogénom abeparvovekom (pozri časti 4.4 a 4.8). Nie je potrebné zvažovať úpravu dávky.

#### *Genotyp OSMN1/ISMN2*

U pacientov s bialelickou mutáciou génu SMN1 a len s jednou kópiou SMN2 nie je potrebné zvažovať úpravu dávky (pozri časť 5.1).

#### *Protilátky proti AAV9*

U pacientov s východiskovými titrami protilátok proti AAV9 vyššími ako 1:50 nie je potrebné zvažovať úpravu dávky (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť onasemnogénu abeparvoveku u predčasne narodených novorodencov pred dosiahnutím gestačného veku donoseného dieťaťa neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Podanie onasemnogénu abeparvoveku je potrebné dôkladne zvážiť, pretože súbežná liečba kortikosteroidmi môže nežiaducim spôsobom ovplyvniť neurologický vývoj.

U pacientov vo veku 2 rokov a starších alebo s telesnou hmotnosťou vyššou ako 13,5 kg sú obmedzené skúsenosti. Bezpečnosť a účinnosť onasemnogénu abeparvoveku u týchto pacientov neboli stanovené. Údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú opísané v časti 5.1. Nie je potrebné zvažovať úpravu dávky (pozri tabuľku 1).

### Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Onasemnogén abeparvovek sa podáva ako jednorazová intravenózna infúzia. Má sa podať pomocou striekačkovej (injekčnej) pumpy ako pomalá infúzia v trvaní približne 60 minút. Nesmie sa podávať formou intravenózne pretlakovej ani bolusovej injekcie.

V prípade zablokovania primárneho katétra sa odporúča zavedenie sekundárneho (tzv. záložného) katétra. Po skončení infúzie je potrebné infúziu linku prepláchnuť fyziologickým roztokom.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

#### *Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pred zaobchádzaním s liekom alebo pred jeho podaním*

Tento liek obsahuje geneticky modifikovaný organizmus. Pri príprave a podávaní onasemnogénu abeparvoveku je potrebné používať osobné ochranné pomôcky (laboratórny plášť, ochranné okuliare a rukavice) (pozri časť 6.6). Pokyny na prípravu, zaobchádzanie, náhodnú expozíciu a likvidáciu lieku vrátane správneho zaobchádzania s telesným odpadom, pozri časť 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Existujúca imunita proti AAV9

Po prirodzenej expozícii môže dochádzať k tvorbe protilátok proti AAV9. Uskutočnilo sa niekoľko štúdií skúmajúcich prevalenciu protilátok AAV9 v celkovej populácii, v ktorých sa v pediatrickej populácii preukázali nízke miery predchádzajúcej expozície AAV9. Pacientov je potrebné pred podaním infúzie onasemnogénu abeparvoveku vyšetriť z hľadiska prítomnosti protilátok AAV9. Opakované vyšetrenie možno uskutočniť, ak sú titry protilátok AAV9 vyššie ako 1:50. Doteraz nie je známe, či a za akých podmienok sa môže onasemnogén abeparvovek bezpečne a účinne podať v prítomnosti protilátok proti AAV9 s titrom vyšším ako 1:50 (pozri časti 4.2 a 5.1).

#### Pokročilá SMA

Keďže SMA vedie k progresívnemu a nevratnému poškodeniu motorických neurónov, prínos onasemnogénu abeparvoveku u symptomatických pacientov závisí od stupňa záťaže ochorením v čase liečby, pričom skoršia liečba vedie k potenciálne väčšiemu prínosu. Hoci pacienti s pokročilou symptomatickou SMA nedosiahnu rovnaký vývoj hrubej motoriky ako zdravé deti v rovnakom veku, génová substitučná liečba môže byť pre nich klinicky prínosná v závislosti od progresie ochorenia v čase liečby (pozri časť 5.1).

Ošetrojúci lekár si má byť vedomý, že prínos liečby je významne znížený u pacientov s výraznou svalovou slabosťou a respiračným zlyhaním, u pacientov na permanentnej ventilácii a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltať.

Profil prínosu a rizika onasemnogénu abeparvoveku u pacientov s pokročilou SMA, udržiavaných nažive pomocou permanentnej ventilácie a bez schopnosti prosperovať nie je stanovený.

#### Imunogenita

Imunitná odpoveď na kapsid adeno-asociovaného vírusového vektora sérotypu 9 (AAV9) sa objaví po infúzii onasemnogénu abeparvoveku vrátane tvorby protilátok proti kapsidu AAV9 (napriek imunomodulačnému režimu odporúčanému v časti 4.2), a imunitnej odpovede sprostredkovej T-bunkami.

V klinickom programe onasemnogénu abeparvoveku bola hlásená systémová imunitná odpoveď zahŕňajúca hepatotoxicitu sprostredkovanú imunitným systémom, čo môže vyžadovať úpravu imunomodulačného režimu vrátane dlhšieho trvania alebo zvýšenia dávky. Podrobné informácie o imunomodulačnom režime sú uvedené v časti 4.2 a v častiach "Poškodenie pečene" a "Imunomodulačný režim" nižšie".

#### Poškodenie pečene

- Podanie vektora AAV môže viesť k zvýšeniu hladiny transamináz, čo môže byť závažné.
- Vyskytlo sa akútne závažné poškodenie pečene (pozri časť 4.8).
- Pacienti s existujúcou poruchou funkcie pečene alebo s akútnou vírusovou infekciou pečene môžu byť vystavení zvýšenému riziku poškodenia pečene.
- Pred infúziou je potrebné u všetkých pacientov vyhodnotiť funkciu pečene klinickým vyšetrením a laboratórnymi testami (napr. pečenné aminotransferázy AST a ALT a celkový bilirubín (pozri časť 4.2)).
- Na zmiernenie potenciálneho zvýšenia hladiny transamináz je potrebné všetkým pacientom podať systémový kortikosteroid pred infúziou a po infúzii onasemnogénu abeparvoveku (pozri časť 4.2).

- Najmenej 3 mesiace po infúzii je potrebné monitorovať funkciu pečene.
- Je potrebné dôkladne zvážiť riziká a prínosy infúzie onasemnogénu abeparoveku pri existujúcej poruche funkcie pečene oproti rizikám vyplývajúcim z toho, že pacient liečbu nedostane.

Hladinu AST/ALT/bilirubínu je potrebné kontrolovať jedenkrát týždenne počas 30 dní a následne každé dva týždne počas ďalších 60 dní po podaní onasemnogénu abeparoveku, až do konca znižovania dávky (úplného vysadenia) kortikosteroidu alebo v prípade potreby dlhšie. O znižovaní dávky prednizolónu sa nemá uvažovať, ak hladina AST/ALT nie je nižšia ako dvojnásobok ULN.

#### Trombocytopenia

V klinických skúšaníach s onasemnogénom abeparovekom sa pozorovalo prechodné zníženie počtu trombocytov, ktoré v niektorých prípadoch spĺňalo kritériá trombocytopenie. Vo väčšine prípadov sa najnižšia hodnota počtu trombocytov pozorovala v prvom týždni po infúzii onasemnogénu abeparoveku. Pred infúziou onasemnogénu abeparoveku je potrebné stanoviť počet trombocytov a potom ho pravidelne monitorovať; počas prvého mesiaca jedenkrát za týždeň a počas druhého a tretieho mesiaca každý druhý týždeň, kým sa počet trombocytov nevráti na východiskovú úroveň.

#### Zvýšená hladina troponínu-I

Po infúzii onasemnogénu abeparoveku sa pozorovalo zvýšenie hladiny srdcového troponínu-I. Zvýšená hladina troponínu-I zistená u niektorých pacientov môže naznačovať potenciálne poškodenie tkaniva myokardu. Na základe týchto zistení a pozorovanej srdcovej toxicity u myši je potrebné pred infúziou onasemnogénu abeparoveku stanoviť hladinu troponínu-I a monitorovať ju najmenej 3 mesiace po infúzii onasemnogénu abeparoveku alebo kým sa hladina nevráti k normálnemu referenčnému rozsahu u pacientov s SMA. V prípade potreby zvážte konzultáciu s kardiológom.

#### Imunomodulačný režim

Imunomodulačná liečba sa nemá začínať, ak sú prítomné aktívne infekcie, buď akútne (ako sú akútne respiračné infekcie alebo akútna hepatitída) alebo chronické, ktoré nie sú pod kontrolou (ako je chronická aktívna hepatitída B) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Imunomodulačný režim (pozri časť 4.2) môže ovplyvniť aj imunitnú odpoveď na súbežné (respiračné) infekcie, čo môže viesť k závažnejšiemu klinickému priebehu súbežnej infekcie. Odporúča sa zvýšená opatrnosť, pokiaľ ide o načasovanie podania onasemnogénu abeparoveku v prítomnosti prodromálneho alebo odznievajúceho (vírusového) ochorenia. Odporúča sa zvýšená pozornosť pri diagnostike a aktívnej liečbe (vírusovej) respiračnej infekcie. Odporúča sa aktuálna sezónna profylaktická liečba, ktorá zabráni infekciám spôsobeným respiračným syncyciálnym vírusom (RSV). Ak je to možné, harmonogram očkovania pacienta sa má upraviť tak, aby umožnil súbežné podávanie kortikosteroidov pred infúziou a po infúzii onasemnogénu abeparoveku (pozri časť 4.5).

Ošetrojúci lekár si má byť vedomý možného rizika adrenálnej nedostatočnosti súvisiaceho s dlhodobjšou liečbou kortikosteroidmi, čo môže ovplyvniť navrhnutý imunomodulačný režim.

#### Vylučovanie lieku

Dochádza k dočasnému vylučovaniu onasemnogénu abeparoveku, najmä prostredníctvom telesného odpadu. Opatrovateľov a členov rodiny pacientov je potrebné informovať o nasledujúcich pokynoch na správne zaobchádzanie so stolicou pacienta:

- Vyžaduje sa dôkladná hygiena rúk, ak dôjde k priamemu kontaktu s telesným odpadom pacienta minimálne 1 mesiac po liečbe onasemnogénom abeparovekom.
- Jednorazové plienky je potrebné uzavrieť do dvojvrstvových plastových vreciek a zlikvidovať pomocou domového odpadu.

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 14,6 mg sodíka na 1 ml, čo zodpovedá 0,23 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Každá 5,5 ml injekčná liekovka obsahuje 25,3 mg sodíka a každá 8,3 ml injekčná liekovka obsahuje 38,2 mg sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Skúsenosti s použitím onasemnogénu abeparvoveku u pacientov užívajúcich hepatotoxické lieky alebo používajúcich hepatotoxické látky sú obmedzené. Bezpečnosť onasemnogénu abeparvoveku u týchto pacientov nebola stanovená.

Skúsenosti s použitím súbežných liekov zacielených na 5q SMA sú obmedzené.

### Očkovanie

Ak je to možné, harmonogram očkovania pacienta sa má upraviť tak, aby umožnil súbežné podávanie kortikosteroidov pred infúziou a po infúzii onasemnogénu abeparvoveku (pozri časti 4.2 a 4.4). Odporúča sa sezónna profylaxia RSV (pozri časť 4.4). Živé vakcíny, ako napr. MMR a vakcína proti ovčím kiahňam, sa nemajú podávať pacientom užívajúcim dávku kortikosteroidov spôsobujúcu imunosupresiu (t. j.  $\geq 2$  týždne denná dávka 20 mg alebo 2 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu/kg telesnej hmotnosti).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii údaje o použití počas gravidity alebo dojčenia u ľudí a štúdie fertility alebo reprodukcie na zvieratách sa neuskutočnili.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Onasemnogén abeparvovek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou po podaní lieku bolo prechodné zvýšenie hladiny pečeňových transamináz (12,4 %) a vracanie (8,2 %), pozri časť 4.4.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie identifikované pri použití onasemnogénu abeparvoveku u všetkých pacientov liečených intravenóznou infúziou, ktoré súvisia s liečbou, sú uvedené v tabuľke 3. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov (SOC, system organ class) a frekvencie ich výskytu podľa databázy MedDRA. Kategórie frekvencií sú odvodené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 3 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií onasemnogénu abeparvoveku**

<b>Nežiaduce reakcie podľa SOC/preferovanej terminológie a frekvencie databázy MedDRA</b>	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Časté	Trombocytopénia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté	Vracanie
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté	Pyrexia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Veľmi časté	Zvýšená hladina transamináz
Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina troponínu-I



## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Celkovo bola až u 12 % pacientov liečených odporúčanou dávkou hlásená zvýšená hladina transamináz na viac ako dvojnásobok ULN, ktorá súvisela so skúmaným liekom. Dvaja pacienti mali zvýšenie hladiny AST a ALT > 20 × ULN (jeden z týchto pacientov mal vírusovú infekciu). Títo pacienti boli klinicky asymptomatickí, nemali žltacku ani klinicky významné zvýšenie hladiny bilirubínu a nespĺňali kritériá Hyovho zákona. Zvýšená sérová hladina transamináz sa upravila pomocou liečby prednizolónom (pozri časti 4.2 a 4.4) a pacienti sa uzdravili bez klinických následkov.

Mimo klinických skúšaní bol hlásený prípad akútneho závažného poškodenia pečene pri použití onasemnogénu abeparvoveku, pričom pacient pokračoval v liečbe nusinersenom a pred liečbou onasemnogénom abeparvovekom mal zvýšenie hladiny AST a ALT > 3 × ULN. Pacient sa uzdravil pomocou ďalšej liečby steroidmi.

### *Prechodná trombocytopenia*

V rôznych časových bodoch po podaní dávky sa pozorovalo prechodné zníženie priemerného počtu trombocytov (4,1 %) oproti východiskovému počtu a tento pokles sa zvyčajne napravil do dvoch týždňov. Zníženie počtu trombocytov bolo výraznejšie počas prvého týždňa liečby. Žiaden pacient nemal klinické príznaky súvisiace so zníženým počtom trombocytov (pozri časť 4.4).

### *Zvýšené hladiny troponínu-I*

Po infúzii onasemnogénu abeparvoveku sa pozorovalo zvýšenie hladiny srdcového troponínu-I (3,1 %) až do 0,2 µg/l. V programe klinických skúšaní sa po podaní onasemnogénu abeparvoveku nepozorovali žiadne klinicky zjavné problémy so srdcom (pozri časť 4.4).

### *Imunogenita*

V klinických štúdiách sa merali titre protilátok proti AAV9 pred génovou terapiou a po nej (pozri časť 4.4). Všetci pacienti, ktorí dostali onasemnogén abeparvovek, mali pred liečbou titre protilátok proti AAV9 na úrovni 1:50 alebo menej. Priemerné zvýšenia od východiskovej hodnoty titra AAV9 sa pozorovali u všetkých pacientov vo všetkých časových bodoch okrem jedného, pre hladiny titra protilátok proti peptidu AAV9, čo odzrkadľuje normálnu odpoveď na cudzí vírusový antigén. U niektorých pacientov titre AAV9 presahovali úroveň kvantifikácie, väčšina týchto pacientov však nemala potenciálne klinicky významné nežiaduce reakcie. Preto nebol stanovený žiaden vzťah medzi vysokými titrami protilátok proti AAV9 a možnosťou nežiaducich reakcií alebo parametrami účinnosti.

V klinickej štúdii AVXS-101-CL-101 bolo vyšetrených 16 pacientov na titer protilátok proti AAV9: 13 pacientov malo titer nižší ako 1:50 a títo pacienti boli zaradení do štúdie; traja pacienti mali titer vyšší ako 1:50, pričom dvaja z nich boli opätovne vyšetrení po ukončení dojčenia a ich zameraný titer bol nižší ako 1:50 a obidvaja pacienti boli zaradení do štúdie. K dispozícii nie sú informácie o tom, či sa má dojčenie obmedziť u matiek, ktoré môžu byť séropozitívne na protilátky proti AAV9. Všetci pacienti mali pred liečbou onasemnogénom abeparvovekom titer protilátok proti AAV9 nižší alebo rovnajúci sa 1:50 a následne sa preukázalo očakávané zvýšenie titra protilátok proti AAV9 minimálne na úroveň 1:102 400 až po viac ako 1:819 200.

Detekcia tvorby protilátok do veľkej miery závisí od citlivosti a špecifickosti vyšetrenia. Okrem toho, pozorovaný výskyt pozitivity na protilátky (vrátane neutralizačnej protilátky) pri vyšetrení môže byť ovplyvnený niekoľkými faktormi vrátane metódy vyšetrenia, manipulácie so vzorkou, načasovaním odberu vzorky, súbežným podávaním liekov a základným ochorením.

U žiadneho z pacientov liečených onasemnogénom abeparvovekom sa nepreukázala imunitná odpoveď na transgén.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií o predávkovaní onasemnogénom abeparvovekom. Odporúča sa úprava dávky prednizolónu, pozorné klinické sledovanie a monitorovanie laboratórnych parametrov (vrátane klinickej chémie a hematológie) pre systémovú imunitnú odpoveď (pozri časť 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na poruchy muskuloskeletálnej sústavy, ATC kód: M09AX09

#### Mechanizmus účinku

Onasemnogén abeparvovek je génová terapia určená na zavedenie funkčnej kópie génu prežívania motorických neurónov (SMN1) do transdukovaných buniek na vyriešenie monogénnej hlavnej príčiny ochorenia. Očakáva sa, že zabezpečením alternatívneho zdroja expresie proteínu SMN v motorických neurónoch sa podporí prežitie a funkcia transdukovaných motorických neurónov.

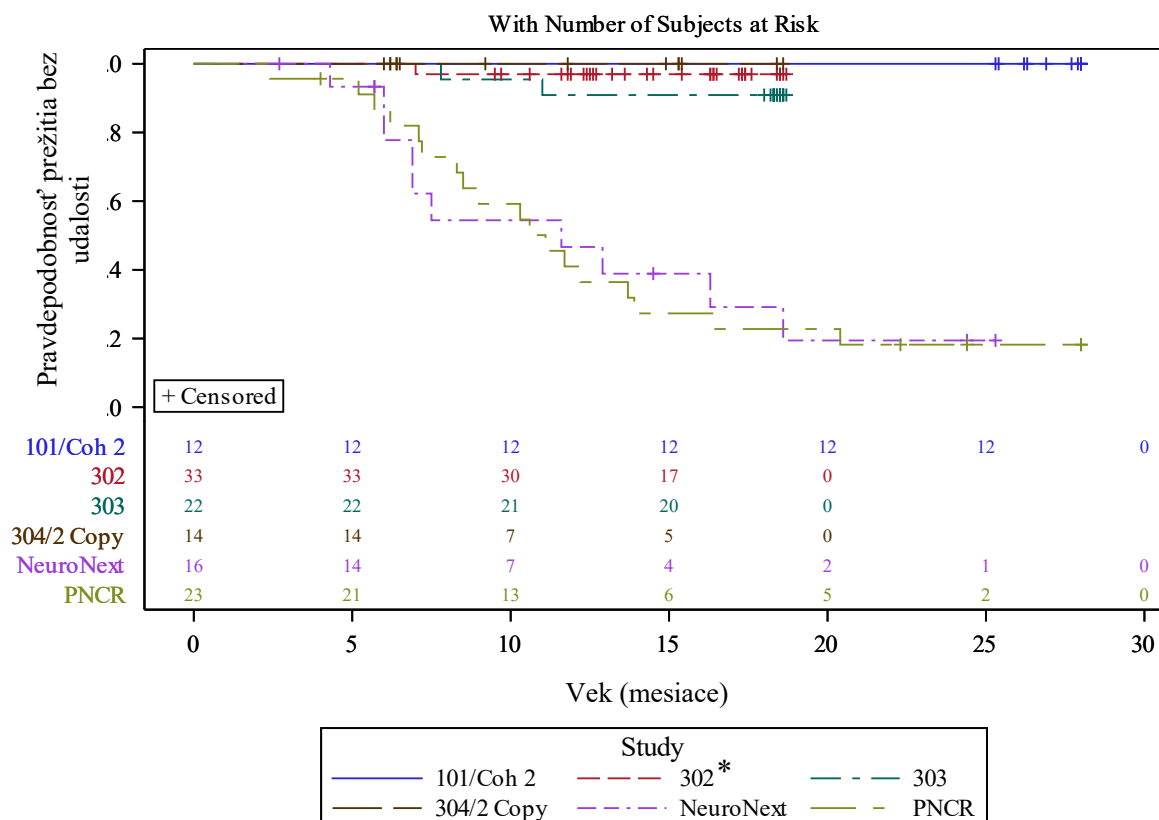
Onasemnogén abeparvovek je nereplikujúci sa rekombinantný AAV vektor, ktorý využíva kapsid AAV9 na zavedenie stabilného plne funkčného ľudského transgénu SMN. Preukázala sa schopnosť kapsidu AAV9 prechádzať cez hematoencefalickú bariéru a transdukovať motorické neuróny. Gén SMN1 prítomný v onasemnogéne abeparvoveku je vytvorený tak, aby zotrval ako DNA epizóm v jadre transdukovaných buniek a očakáva sa, že bude dlhodobo stabilne exprimovaný v postmitotických bunkách. Nie je známe, že vírus AAV9 spôsobuje u ľudí ochorenie. Transgén je zavedený do cieľových buniek ako samokomplementárna dvojvláknová molekula. Expresia transgénu je riadená konštitutívnym promótorom (cytomegalovírusom enhancovaný hybrid kuracieho  $\beta$ -aktínu), čo vedie ku kontinuálnej a pretrvávajúcej expresii proteínu SMN. Dôkaz mechanizmu účinku je podporený neklinickými štúdiami a údajmi biologickej distribúcie u ľudí.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Štúdia AVXS-101-CL-303 vo fáze III u pacientov s SMA 1. typu*

AVXS-101-CL-303 (štúdia 303) je otvorená štúdia v 3. fáze s jednou skupinou skúmajúca intravenózne podanie onasemnogénu abeparvoveku v jednorazovej terapeutickej dávke ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Do štúdie bolo zaradených dvadsaťdva pacientov s SMA 1. typu a 2 kópiami SMN2. Vek pacientov pri podaní bol v rozsahu od 0,5 do 5,9 mesiacov. Z 22 zaradených pacientov traja pacienti ukončili štúdiu a z nich sa u dvoch vyskytla udalosť (úmrť alebo permanentná ventilácia), čo viedlo k 90,9 % (95 % IS: 79,7 %, 100,0 %) prežitiu bez udalostí (pacient je nažive a bez permanentnej ventilácie) vo veku 14. mesiacov, pozri obrázok 1.

**Obrázok 1 Čas (dni) do úmrtia alebo permanentnej ventilácie na základe súhrnných údajov zo štúdií s intravenózne podávaným onasemnogénom abeparvovekom (CL-101, CL-302, CL-303, kohorta s 2 kópiami v CL-304)**



With number of subjects at risk	S počtom ohrozených pacientov
Censored	Cenzurované
Study	Štúdia
101/Coh 2	101/Koh 2
304/2 Copy	304/2 kópie

PNCR = kohorta s prirodzeným vývojom v pediatrickom neuromuskulárnom klinickom výskume.

NeuroNext = kohorta s prirodzeným vývojom organizácie Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials

\* AVXS-101-CL-302 je prebiehajúca multicentrická, otvorená štúdia v 3. fáze s jednou skupinou s jednorazovou dávkou overujúca liečbu AVXS-101 (génová substitučná liečba) u pacientov s SMA 1. typu s 1 alebo 2 kópiami génu SMN2, ktorá je podobná štúdiu AVXS-101-CL-303. Priemerný vek pacientov v štúdiu bol k uzávierke údajov 31. decembra 2019 10,62 mesiaca (rozsah 1,8 až 15,4 mesiaca).

V prípade 14 pacientov v štúdiu CL-303, ktorí dosiahli sledovaný míľnik – sedenie bez pomoci aspoň počas 30 sekúnd, bol medián veku, keď k tomu prvýkrát došlo, 12,5 mesiaca (rozsah 9,2 až 18,6 mesiaca). Trinásť pacientov dosiahlo míľnik sedenia bez pomoci aspoň počas 30 sekúnd pri návšteve v 18. mesiaci (primárny parameter,  $p < 0,0001$ ). Jeden pacient dosiahol míľnik sedenia bez pomoci počas 30 sekúnd vo veku 16 mesiacov, ale tento míľnik sa nepotvrdil pri návšteve v 18 mesiaci. Dosiahnutie míľnikov vo vývine potvrdené videom u pacientov v štúdiu CL-303 sú zhrnuté v tabuľke 4. Traja pacienti (13,6 %) nedosiahli žiadne motorické míľniky a šesť pacientov (27,2 %) dosiahlo pred poslednou návštevou v rámci štúdie v 18 mesiacoch veku ako maximálny motorický míľnik ovládanie hlavy.

**Tabuľka 4 Medián času do dosiahnutia motorických míľnikov zdokumentovaných videom v štúdiu 303**

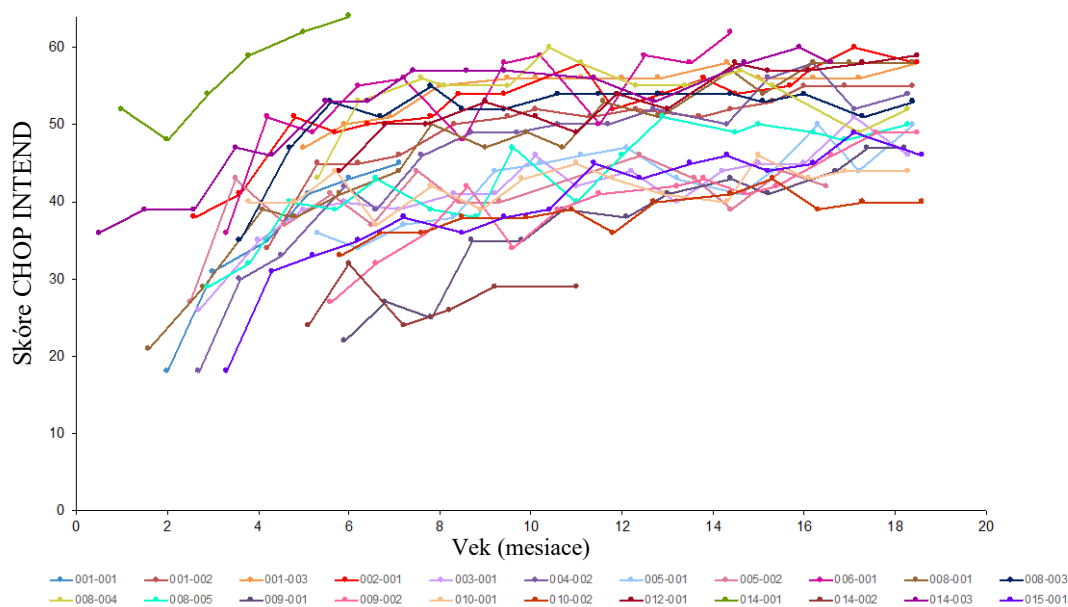
Míľnik zdokumentovaný videom	Počet pacientov, ktorí dosiahli míľnik n/N (%)	Medián veku do dosiahnutia míľniku (mesiace)	95 % interval spoľahlivosti
Ovládanie hlavy	17/20 (85)	6,8	(4,77; 7,17)
Prevalenie z chrbta na boky	13/22 (59)	11,5	(7,77; 14,53)
Sedenie bez opory počas 30 sekúnd (Bayley)	14/22 (64)	12,5	(10,17; 15,20)
Sedenie bez opory aspoň počas 10 sekúnd (WHO)	14/22 (64)	13,9	(11,00; 16,17)

\* U dvoch pacientov bolo pri vstupnej klinickej prehliadke hlásené ovládanie hlavy.

Jeden pacient (4,5 %) bol tiež schopný chodiť s pomocou vo veku 12,9 mesiaca. Na základe prirodzeného vývoja ochorenia by sa v prípade pacientov, ktorí spĺňali kritériá vstupu do štúdie, neočakávalo, že budú schopní sedieť bez opory.

Zlepšenia motorickej funkcie boli tiež pozorované na skóre CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), pozri obrázok 2. Dvadsaťjeden pacientov (95,5 %) dosiahlo skóre CHOP-INTEND  $\geq 40$ , štrnásť pacientov (64 %) dosiahlo skóre CHOP-INTEND  $\geq 50$  a piati pacienti (23 %) dosiahli skóre CHOP-INTEND  $\geq 60$ . Pacienti s neliečenou SMA 1. typu takmer nikdy nedosiahnu skóre CHOP-INTEND  $\geq 40$ . Dosiahnutie motorického míľnika sa pozorovalo u niekoľkých pacientov napriek nemennému stavu skóre CHOP-INTEND. Medzi skóre CHOP-INTEND a dosiahnutím motorických míľnikov sa nepozorovala zjavná korelácia.

**Obrázok 2 Skóre CHOP-INTEND motorickej funkcie v štúdiu 303**



*Štúdia AVXS-101-CL-101 vo fáze I u pacientov s SMA 1. typu*

Výsledky pozorované v štúdiu 303 sú podporené štúdiou AVXS-101-CL-101 (štúdia v 1. fáze skúmajúca SMA 1. typu, štúdia 101), v ktorej sa onasemnogén abeparvovek podával ako jednorazová intravenózna infúzia u 12 pacientov s hmotnosťou 2,6 kg až 8,5 kg (vo veku 0,9 až 7,9 mesiaca). Vo veku 14 mesiacov sa udalosť nevyskytla u žiadneho z liečených pacientov; t. j. prežili bez permanentnej ventilácie v porovnaní s 25 % pacientov v kohorte s prirodzeným vývojom. Na konci

štúdie (24 mesiacov po podaní dávky) sa udalosť nevyskytla u žiadneho z liečených pacientov v porovnaní s menej ako 8 % pacientov v štúdiu skúmajúcej prirodzený vývoj ochorenia, pozri obrázok 1.

V 24. mesiaci sledovania po podaní dávky bolo 10 z 12 pacientov schopných sedieť bez pomoci  $\geq 10$  sekúnd, 9 pacientov bolo schopných sedieť bez pomoci  $\geq 30$  sekúnd a 2 pacienti boli schopní stáť a chodiť bez pomoci. Jeden z 12 pacientov pred dosiahnutím veku 24 mesiacov nedosiahol schopnosť ovládania hlavy ako maximálny motorický míľnik. Desať z 12 pacientov zo štúdie CL-101, ktorým bola podaná navrhnutá terapeutická dávka onasemnogénu abeparvoveku, bolo ďalej sledovaných v dlhodobej štúdiu (až 5,7 roka po podaní dávky) a u všetkých sa zachovali všetky predtým dosiahnuté míľniky, alebo dokonca dosiahli nové míľniky, napríklad sedenie s oporou, státie s pomocou a samostatné chodenie. Štyria z 10 pacientov dostávali súbežnú liečbu nusinersenom v niektorom bode počas dlhodobej štúdie. Zachovanie účinnosti a dosiahnutie míľnikov preto nemožno u všetkých pacientov pripísať výlučne onasemnogénu abeparvoveku. Míľnik státia s pomocou dosiahli nanovo dvaja pacienti, ktorí nedostávali nusinersen.

### *Štúdia AVXS-101-CL-304 vo fáze III u pacientov s presymptomatickou SMA*

Štúdia CL-304 je prebiehajúca, globálna, otvorená, multicentrická štúdia v 3. fáze s jednou skupinou a jednorazovou intravenóznou dávkou AVXS-101 u presymptomatických novorodencov do veku 6 týždňov s 2 (kohorta 1, n = 14) alebo 3 (kohorta 2, n = 15) kópiami SMN2.

#### Kohorta 1

V čase poslednej návštevy v rámci štúdie pred 31. decembrom 2019 boli liečení pacienti s 2 kópiami SMN2 vo veku od 6 mesiacov do 18,6 mesiaca a do štúdie boli zapojení priemerne 10,5 mesiaca (rozsah: 5,1 až 18,0 mesiaca). Všetci pacienti boli nažive a bez permanentnej ventilácie.

Osem pacientov dosiahol sedenie bez pomoci v trvaní aspoň 30 sekúnd vo veku od 6,4 do 11,8 mesiaca a 7 z týchto 8 pacientov (87,5 %) bolo schopných sedieť bez pomoci pred dosiahnutím veku 9,2 mesiaca, čo je 99. percentil pre vývoj tohto míľnika. Štyria pacienti (28,6 %) dosiahli míľnik samostatnej chôdze. Dvanásť pacientov (85,7 %) dosiahol k uzávierke údajov 31. decembra 2019 skóre CHOP-INTEND  $\geq 60$ .

#### Kohorta 2

V čase poslednej návštevy v rámci štúdie pred 31. decembrom 2019 boli liečení pacienti s 3 kópiami SMN2 vo veku 3,3 až 15,1 mesiaca a do štúdie boli zapojení priemerne 8,74 mesiaca (rozsah 2 až 13,9 mesiaca). Všetci pacienti boli nažive a bez permanentnej ventilácie. Desať z 15 pacientov bolo schopných sedieť bez pomoci aspoň 30 sekúnd, 4 pacienti boli schopní stáť bez pomoci aspoň 3 sekundy a 2 pacienti prešli aspoň päť krokov bez pomoci.

Dĺžka sledovania je príliš krátka na posúdenie vývoja pacientov s liečbou AVXS-101 v porovnaní s prirodzeným vývojom pacientov s 3 kópiami SMN2, ktorí majú heterogénne klinické prejavy. V tomto momente preto nemožno vyvodit' definitívne závery o prínose v tejto populácii pacientov.

V klinických skúšaní sa onasemnogén abeparvovek neskúmal u pacientov s bialelickou mutáciou génu SMN1 a len s jednou kópiou SMN2.

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložit' výsledky štúdií s onasemnogénom abeparvovekom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe spinálnej muskulárnej atrofie pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uskutočnili sa štúdie vylučovania vektora onasemnogénu abeparvoveku, v ktorých sa hodnotilo množstvo vektora vylúčeného z tela slinami, močom a stolicou.

Onasemnogén abeparvovek bol po podaní infúzie detegovateľný vo vzorkách výlučkov. Onasemnogén abeparvovek sa vylučoval najmä stolicou a väčšina sa vylúčila počas 30 dní po podaní dávky. Koncentrácia onasemnogénu abeparvoveku v moči a slinách bola 0,1 % až 0,01 % pôvodnej koncentrácie v organizme v 1. deň po podaní infúzie a následne klesala.

Biologická distribúcia sa hodnotila u dvoch pacientov, ktorí zomreli 5,7 mesiaca a 1,7 mesiaca po infúzii onasemnogénu abeparvoveku v dávke  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg. V oboch prípadoch sa najvyššie hladiny vektorovej DNA zistili v pečeni. Vektorová DNA sa zistila aj v slezine, srdci, pankrease, inguinálnej lymfatickej uzline, kostrových svaloch, periférnych nervoch, obličkách, pľúcach, črevách, mieche, mozgu a týmuse. Imunofarbenie detegujúce proteín SMN preukázalo generalizovanú expresiu SMN v motorických neurónoch chrbtice, nervových a gliových bunkách mozgu, v srdci, pečeni, kostrových svaloch a v ďalších hodnotených tkanivách.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po intravenóznom podaní novonarodeným myšiam sa vektor a transgén distribuovali vo veľkej miere, pričom najvyššia expresia sa pozorovala v srdci a pečeni, a významná expresia sa pozorovala v mozgu a mieche. V pivotných 3-mesačných toxikologických štúdiách na myšiach boli hlavným cieľom orgánovej toxicity srdce a pečeň. Nálezy súvisiace s onasemnogénom abeparvovekom v srdcových komorách zahŕňali zápal, edém a fibrózu a boli závislé od dávky. V srdcových predsieňach sa pozoroval zápal, trombóza, degenerácia/nekróza myokardu a fibroplázia a boli závislé od dávky. Nálezy v pečeni zahŕňali hepatocelulárnu hypertrofiu, aktiváciu Kupfferových buniek a roztrúsenú hepatocelulárnu nekrózu. Pre onasemnogén abeparvovek nebola u myši identifikovaná hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (NoAEL, no adverse effect level), keďže zápal/edém/fibróza srdcového svalu a zápal srdcových predsiení sa pozorovali pri najnižšej testovanej dávke ( $1,5 \times 10^{14}$  vg/kg). Táto dávka sa považuje za maximálnu tolerovanú dávku a predstavuje približne 1,4-násobok odporúčanej klinickej dávky. Mortalita súvisiaca s onasemnogénom abeparvovekom u väčšiny myši súvisela s trombózou srdcových predsiení, ktorá sa pozorovala pri dávke  $2,4 \times 10^{14}$  vg/kg. Príčina úmrtí u ostatných zvierat sa neurčila, hoci sa v srdciach týchto zvierat zistila mikroskopická degenerácia/regenerácia.

S onasemnogénom abeparvovekom sa neuskutočnili štúdie genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity.

V toxikologickej štúdiu uskutočnenej u mladých dospelých nehumánných primátov viedlo podanie (v Trendelenburgovej polohe) jednorazovej intratekálnej dávky  $3 \times 10^{13}$  vg/zviera (medián dávky  $1,08 \times 10^{13}$  vg/kg) onasemnogénu abeparvoveku bez liečby kortikosteroidmi k minimálnemu až výraznému zápalu mononukleárných buniek (najmä lymfocytov) v niektorých dorzálnych koreňových gangliách (na všetkých skúmaných úrovniach miechy) sprevádzanému neuronálnou satelitózou, neuronálnou nekrózou alebo úplnou stratou neurónov so zriedkavou mineralizáciou. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

trometamín  
chlorid horečnatý  
chlorid sodný  
poloxamér 188  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

voda na injekcie

## 6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## 6.3 Čas použiteľnosti

1 rok

### *Po rozmrazení*

Po rozmrazení sa liek nemá znova zmrazovať a má sa uchovávať v chlade pri teplote 2 °C až 8 °C v pôvodnom obale počas 14 dní.

Po odobratí objemu dávky do injekčnej striekačky sa dávka musí podať formou infúzie do 8 hodín. Ak sa dávka nepodať do 8 hodín, zlikvidujte injekčnú striekačku obsahujúcu vektor.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať a prepravovať v mraze ( $\leq -60$  °C).

Ľneď po prijatí uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávať v pôvodnom obale.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

Na pôvodný obal je potrebné uviesť dátum prijatia predtým, ako sa liek uskladní v chladničke.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Onasemnogén abeparvovek sa dodáva v injekčnej liekovke (10 ml, polymér Crystal Zenith) so zátkou (20 mm, chlórbutylová guma), viečkom (hliníkové, odklápacie) a farebným krytom (plastový) v dvoch rôznych veľkostiach plniaceho objemu injekčnej liekovky (5,5 ml alebo 8,3 ml).

Dávka onasemnogénu abeparvoveku a presný počet injekčných liekoviek potrebných pre každého pacienta sa vypočíta podľa hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2 a tabuľka 5 nižšie).

**Tabuľka 5 Zostavy škatúl/súprav**

Hmotnosť pacienta (kg)	5,5 ml injekčná liekovka <sup>a</sup>	8,3 ml injekčná liekovka <sup>b</sup>	Celkový počet injekčných liekoviek v škatuli
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

Hmotnosť pacienta (kg)	5,5 ml injekčná liekovka <sup>a</sup>	8,3 ml injekčná liekovka <sup>b</sup>	Celkový počet injekčných liekoviek v škatuli
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

<sup>a</sup> Nominálna koncentrácia v injekčnej liekovke je  $2 \times 10^{13}$  vg/ml a obsahuje odoberateľný objem minimálne 5,5 ml.

<sup>b</sup> Nominálna koncentrácia v injekčnej liekovke je  $2 \times 10^{13}$  vg/ml a obsahuje odoberateľný objem minimálne 8,3 ml.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Je potrebné dodržiavať príslušné opatrenia na zaobchádzanie, likvidáciu alebo náhodnú expozíciu onasemnogénu abeparvoveku:

- S injekčnou striekačkou s onasemnogénom abeparvovekom sa má zaobchádzať asepticky za sterilných podmienok.
- Pri zaobchádzaní alebo podávaní onasemnogénu abeparvoveku je potrebné používať osobné ochranné pomôcky (rukavice, ochranné okuliare, laboratórny plášť a ochranné rukávy). Ak má niekto z personálu porezanú alebo poškriabanú kožu, nemá pracovať s liekom.
- Rozliaty liek sa musí utrieť savým gázovým tampónom a zasiahnuté miesto sa musí vydezinfikovať bieliacim roztokom a následne alkoholovým tampónom. Všetok materiál použitý pri čistení sa musí zabaliť do dvojvrstvového vrečka a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.
- Všetok materiál, ktorý sa mohol dostať do kontaktu s liekom (napr. injekčná liekovka, všetok materiál použitý na podanie injekcie vrátane sterilných rúšok a ihliel), sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.



- Je potrebné vyhnúť sa náhodnej expozícii onasemnogénu abeparvoveku. V prípade expozície kože sa postihnuté miesto musí dôkladne umývať mydlom a vodou najmenej 15 minút. V prípade zasiahnutia očí sa postihnuté miesto musí dôkladne vyplachovať vodou aspoň 15 minút.

#### Prijatie a rozmrazenie injekčných liekoviek

- Injekčné liekovky sa majú prepravovať v mraze ( $\leq -60$  °C). Po prijatí sa injekčné liekovky majú ihneď uchovávať v chlade pri teplote 2 °C až 8 °C a v pôvodnom obale. Liečba onasemnogénom abeparvovekom sa má začať do 14 dní po prijatí injekčných liekoviek.
- Injekčné liekovky sa musia pred použitím rozmraziť. Nepoužívajte liek, ak nie je rozmrazený.
- Pri baleniach škatúl obsahujúcich do 9 injekčných liekoviek sa liek rozmrazí približne po 12 hodinách v chladničke. Pri baleniach škatúl obsahujúcich do 14 injekčných liekoviek sa liek rozmrazí približne po 16 hodinách v chladničke. Alternatívne a v prípade okamžitého použitia môže rozmrazovanie prebiehať pri izbovej teplote.
- Pri baleniach škatúl obsahujúcich do 9 injekčných liekoviek dôjde k rozmrazeniu približne po 4 hodinách pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C). Pri baleniach škatúl obsahujúcich do 14 injekčných liekoviek dôjde k rozmrazeniu približne po 6 hodinách pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C).
- Pred natiatnutím objemu dávky do injekčnej striekačky premiešajte rozmrazený liek jemným krúživým pohybom. Liekovkou NETRASTE.
- Nepoužívajte tento liek, ak po rozmrazení zmrazeného lieku a pred jeho podaním spozorujete prítomnosť akýkoľvek častíc alebo zmenu zafarbenia.
- Liek sa nemá po rozmrazení znova zmrazovať.
- Liek sa má po rozmrazení podať čo najskôr. Po odobratí objemu dávky do injekčnej striekačky sa dávka musí podať formou infúzie do 8 hodín. Ak sa dávka nepodá do 8 hodín, zlikvidujte injekčnú liekovku obsahujúcu vektor.

#### Podanie onasemnogénu abeparvoveku pacientovi

- Na podanie onasemnogénu abeparvoveku odoberte do injekčnej striekačky celý objem dávky. Pred podaním intravenózne infúzie cez venózne katéter odstráňte z injekčnej striekačky všetok vzduch a pripravte infúzny vak.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.

Môže dochádzať k dočasnému vylučovaniu onasemnogénu abeparvoveku, najmä prostredníctvom telesného odpadu. Opatrovateľov a členov rodiny pacientov je potrebné informovať o nasledujúcich pokynoch na správne zaobchádzanie s telesnými tekutinami a stolicou pacienta:

- Je potrebná dôkladná hygiena rúk (nosenie ochranných rukavíc a následné dôkladné umytie rúk mydlom a teplou tečúcou vodou alebo dezinfekčným prostriedkom na ruky na báze alkoholu), ak dôjde k priamemu kontaktu s telesnými tekutinami a stolicou pacienta minimálne 1 mesiac po liečbe onasemnogénom abeparvovekom.
- Jednorazové plienky je potrebné uzavrieť do dvojvrstvových plastových vreciek a možno ich zlikvidovať pomocou domového odpadu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AveXis EU Limited  
 Block B, The Crescent Building  
 Northwood, Santry  
 Dublin 9  
 D09 C6X8  
 Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA  
A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE  
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI  
S PODMIENKOU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

AveXis, Inc.  
1940 USG Drive  
Libertyville  
IL 60048  
Spojené štáty americké

### Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
<b>Neintervenčná štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES):</b> Držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční prospektívnu pozorovaciu registračnú štúdiu AVXS-101-RG001 a predloží jej výsledky na ďalšiu charakterizáciu a kontextualizáciu výsledkov u pacientov s diagnózou SMA vrátane dlhodobej bezpečnosti a účinnosti lieku Zolgensma podľa schváleného protokolu.	Predbežné správy budú predložené s každoročným predĺžením. Záverečná správa zo štúdie: 2038.
Žiadateľ vykoná ďalšie vyhodnotenie špecifikácií finálneho lieku, keď budú k dispozícii údaje o primárnych a sekundárnych parametroch od ďalších pacientov s 2 kópiami SMN2 (t. j. dokončenie CL-302 a kohorty 1 z CL-304). Na základe tohto vyhodnotenia sa určí, či je potrebné zúžiť limity pre špecifikácie uvoľnenia na zlepšenie konzistentnosti šarží a zabezpečenie optimálneho klinického výsledku.	December 2021 s dokončením štúdie CL-302 a kohorty 1 v štúdiu CL-304

#### **E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU**

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods. 4 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží záverečné údaje zo štúdie AVXS-101-CL-303 na potvrdenie účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti jednorazovej dávky lieku Zolgensma u pacientov mladších ako 6 mesiacov so spinálnou svalovou atrofiou 1. typu s jednou alebo dvomi kópiami SMN2.	Záverečné výsledky: pri prvom každoročnom predĺžení
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží predbežné a záverečné údaje zo štúdie AVXS-101-CL-302 na potvrdenie účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti jednorazovej dávky lieku Zolgensma u pacientov mladších ako 6 mesiacov so spinálnou svalovou atrofiou 1. typu s jednou alebo dvomi kópiami SMN2.	Predbežné výsledky: pri každom každoročnom predĺžení  Záverečné výsledky: august 2021
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží predbežné a záverečné údaje zo štúdie AVXS-101-CL-304 na potvrdenie účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti jednorazovej dávky lieku Zolgensma u pacientov vo veku 6 týždňov alebo mladších s geneticky diagnostikovanou a presymptomatickou SMA s bialeickou deléciou SMN1 a s 2 alebo 3 kópiami SMN2 v čase liečby.	Predbežné výsledky: pri každom každoročnom predĺžení  Záverečné výsledky: august 2026

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽA – VŠEOBECNÉ OZNAČENIE

#### 1. NÁZOV LIEKU

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> vektorových genómov/ml infúzny roztok  
onasemnogén abeparvovek

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje onasemnogén abeparvovek, čo zodpovedá  
2 x 10<sup>13</sup> vektorových genómov/ml.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež trometamín, chlorid horečnatý, chlorid sodný, poloxamér 188, kyselinu chlorovodíkovú  
a vodu na injekcie.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

8,3 ml injekčná liekovka x 2  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 1  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 2  
8,3 ml injekčná liekovka x 3  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 2  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 3  
8,3 ml injekčná liekovka x 4  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 3  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 4  
8,3 ml injekčná liekovka x 5  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 4  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 5  
8,3 ml injekčná liekovka x 6  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 5  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 6  
8,3 ml injekčná liekovka x 7  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 6  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 7  
8,3 ml injekčná liekovka x 8  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 7  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 8  
8,3 ml injekčná liekovka x 9  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 8  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 9  
8,3 ml injekčná liekovka x 10  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 9  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 10  
8,3 ml injekčná liekovka x 11  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 10  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 11



8,3 ml injekčná liekovka x 12  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 11  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 12  
8,3 ml injekčná liekovka x 13  
5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 12  
5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 13  
8,3 ml injekčná liekovka x 14

## 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie.  
Len na jednorazové použitie.

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

**EXP**

Musí sa použiť do 14 dní po prijatí.

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v mraze  $\leq -60$  °C.  
Ihneď po prijatí uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Uchovávajte v pôvodnom obale.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.  
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AveXis EU Limited  
Block B, The Crescent Building  
Northwood, Santry  
Dublin 9  
D09 C6X8  
Írsko

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA – VARIABILNÉ ÚDAJE (majú byť vytlačené priamo na vonkajšom obale v čase balenia)**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> vektorových genómov/ml infúzny roztok  
onasemnogén abeparvovek  
i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

EU/1/20/1443/001 – 8,3 ml injekčná liekovka x 2  
EU/1/20/1443/002 – 5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 1  
EU/1/20/1443/003 – 5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 2  
EU/1/20/1443/004 – 8,3 ml injekčná liekovka x 3  
EU/1/20/1443/005 – 5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 2  
EU/1/20/1443/006 – 5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 3  
EU/1/20/1443/007 – 8,3 ml injekčná liekovka x 4  
EU/1/20/1443/008 – 5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 3  
EU/1/20/1443/009 – 5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 4  
EU/1/20/1443/010 – 8,3 ml injekčná liekovka x 5  
EU/1/20/1443/011 – 5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 4  
EU/1/20/1443/012 – 5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 5  
EU/1/20/1443/013 – 8,3 ml injekčná liekovka x 6  
EU/1/20/1443/014 – 5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 5  
EU/1/20/1443/015 – 5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 6  
EU/1/20/1443/016 – 8,3 ml injekčná liekovka x 7  
EU/1/20/1443/017 – 5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 6  
EU/1/20/1443/018 – 5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 7  
EU/1/20/1443/019 – 8,3 ml injekčná liekovka x 8  
EU/1/20/1443/020 – 5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 7  
EU/1/20/1443/021 – 5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 8  
EU/1/20/1443/022 – 8,3 ml injekčná liekovka x 9  
EU/1/20/1443/023 – 5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 8  
EU/1/20/1443/024 – 5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 9  
EU/1/20/1443/025 – 8,3 ml injekčná liekovka x 10  
EU/1/20/1443/026 – 5,5 ml injekčná liekovka x 2; 8,3 ml injekčná liekovka x 9  
EU/1/20/1443/027 – 5,5 ml injekčná liekovka x 1; 8,3 ml injekčná liekovka x 10  
EU/1/20/1443/028 – 8,3 ml injekčná liekovka x 11

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

## 6. INÉ

Hmotnosť pacienta

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

Dátum prijatia:

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> vektorových genómov/ml infúzny roztok  
onasemnogén abeparvovek  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

5,5 ml  
8,3 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> vektorových genómov/ml infúzny roztok onasemnogén abeparvovek

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako bude vášmu dieťaťu podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru vášho dieťaťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru vášho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Zolgensma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako bude vášmu dieťaťu podaná Zolgensma
3. Ako sa Zolgensma podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zolgensmu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## 1. Čo je Zolgensma a na čo sa používa

### Čo je Zolgensma

Zolgensma je druh lieku nazývaný génová terapia. Obsahuje liečivo onasemnogén abeparvovek, ktorý obsahuje ľudský genetický materiál.

### Na čo sa Zolgensma používa

Zolgensma sa používa na liečbu malých detí, ktoré majú zriedkavé, závažné, dedičné ochorenie nazývané spinálna svalová atrofia (SMA, z angl. spinal muscular atrophy).

### Ako Zolgensma účinkuje

SMA sa vyskytuje pri chýbaní génu potrebného na vytváranie dôležitého proteínu nazývaného proteín prežívania motorických neurónov (SMN, z angl. survival motor neuron), alebo je tento gén chybný. Nedostatok proteínu SMN spôsobuje odumieranie nervov, ktoré ovládajú svaly (motorické neuróny). To vedie k svalovej slabosti a strate svalov a nakoniec k strate pohybu.

Zolgensma pôsobí tak, že poskytuje plne funkčnú kópiu génu SMN, ktorý pomáha v tele produkovať dostatočné množstvo proteínu SMN. Tento gén sa zavedie do buniek, kde je potrebný, pomocou upraveného vírusu, ktorý nespôsobuje u ľudí ochorenie.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako bude vášmu dieťaťu podaná Zolgensma

### Nepoužívajte Zolgensmu

Vášmu dieťaťu **nesmie byť podaná** Zolgensma, ak je alergické na onasemnogén abeparvovek alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### Upozornenia a opatrenia

Lekár vášho dieťaťa vykoná pred liečbou testy na protilátky, čo mu pomôže rozhodnúť, či je tento liek vhodný pre vaše dieťa.

### Problémy s pečeňou

Predtým, ako bude vášmu dieťaťu podaný tento liek, povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre vášho dieťaťa, ak vaše dieťa má alebo malo akékoľvek problémy s pečeňou. Zolgensma môže vyvolať imunitnú odpoveď, ktorá môže viesť k zvýšeniu hladiny enzýmov produkovaných v pečeni.

Pred začatím liečby Zolgensmou sa u vášho dieťaťa vykoná krvný test na kontrolu funkcie pečene. Vaše dieťa bude podstupovať tiež pravidelné krvné testy najmenej 3 mesiace po liečbe na kontrolu prípadného zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov.

### Infekcia dýchacích ciest

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne vírusová infekcia dýchacích ciest (napr. nádcha, chrípka alebo bronchiolitída (zápal priedušničiek v pľúcach)) pred liečbou alebo po liečbe Zolgensmou, môže to viesť k ďalším závažnejším komplikáciám. Prejavy novej vírusovej infekcie dýchacích ciest, ktoré musíte sledovať u svojho dieťaťa zahŕňajú kašeľ, sipot pri dýchaní, kýchanie, nádchu, bolesť hrdla alebo horúčku. Ak spozorujete, že sa u vášho dieťaťa vyskytol niektorý z týchto príznakov, ihneď to povedzte lekárovi vášho dieťaťa.

### Pravidelné krvné testy

Zolgensma môže znížiť počet krvných doštičiek (trombocytopenia). Možné prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek, ktoré musíte sledovať po podaní Zolgensmy vášmu dieťaťu zahŕňajú nadmernú tvorbu modrín alebo krvácanie (pre ďalšie informácie pozri časť 4).

Zolgensma môže spôsobiť zvýšenú hladinu proteínu špecifického pre srdce, ktorý sa nazýva troponín-I, čo môže naznačovať poškodenie srdca. Možné prejavy, ktoré musíte sledovať po podaní Zolgensmy vášmu dieťaťu zahŕňajú svetlosivé/modré sfarbenie kože, ťažkosti s dýchaním, opuch končatín alebo brucha (pre ďalšie informácie pozri časť 4).

Pred začatím liečby Zolgensmou sa u vášho dieťaťa vykoná krvný test na kontrolu počtu krvných doštičiek a hladiny troponínu-I. Vaše dieťa bude podstupovať tiež pravidelné krvné testy počas určitého obdobia po liečbe na kontrolu zmien v hladine krvných doštičiek a troponínu-I.

### **Iné lieky a Zolgensma**

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestre vášho dieťaťa.

### Prednizolón

Vášmu dieťaťu bude v rámci liečby Zolgensmou podávaný počas určitého obdobia aj liek nazývaný prednizolón (pozri tiež časť 3). Je to druh lieku, tzv. kortikosteroid, ktorý pomáha kontrolovať akékoľvek potenciálne zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, ktoré sa u vášho dieťaťa môže vyvinúť po podaní Zolgensmy. Lekár vášho dieťaťa rozhodne, či má byť vášmu dieťaťu podaný prednizolón alebo iný kortikosteroid.

### Očkovanie

Keďže kortikosteroidy môžu ovplyvniť imunitný systém organizmu, **lekár vášho dieťaťa môže rozhodnúť o odložení niektorých očkovaní** pre vaše dieťa, kým sa lieči prednizolónom/kortikosteroidom. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo zdravotnú sestru.

### **Zolgensma obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 4,6 mg sodíka v 1 ml, čo zodpovedá 0,23 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Každá 5,5 ml injekčná liekovka obsahuje 25,3 mg sodíka a každá 8,3 ml injekčná liekovka obsahuje 38,2 mg sodíka.

## Ďalšie informácie pre rodičov/opatrovateľa

### Pokročilá SMA

Zolgensma dokáže zachrániť životaschopné motorické neuróny, ale nedokáže zachrániť odumreté motorické neuróny. Deti s menej závažnými príznakmi SMA (ako sú chýbajúce reflexy alebo znížené svalové napätie) môžu mať dostatok živých motorických neurónov, a preto pre nich môže mať liečba Zolgensmou významný prínos. Zolgensma nemusí dostatočne účinkovať u detí so závažnou svalovou slabosťou alebo paralýzou (úplné ochrnutie svalov), s dýchacími problémami, u detí, ktoré nie sú schopné prehltáť alebo u detí s výraznými malformáciami (ako sú srdcové chyby) vrátane pacientov s SMA 0. typu, pretože tieto príznaky bránia potenciálnemu zlepšeniu po liečbe Zolgensmou. Lekár vášho dieťaťa rozhodne, či môže byť vášmu dieťaťu podaný tento liek.

### Hygienická starostlivosť

Liečivo v Zolgensme sa môže dočasne vylučovať prostredníctvom telesného odpadu vášho dieťaťa. Je potrebné, aby rodičia a opatrovatelia dodržiavali dôkladnú hygienu rúk počas 1 mesiaca po podaní Zolgensmy dieťaťu. Používajte ochranné rukavice, ak dôjde k priamemu kontaktu s telesnými tekutinami alebo stolicou vášho dieťaťa a následne si dôkladne umyte ruky mydlom a teplou tečúcou vodou alebo dezinfekčným prostriedkom na ruky na báze alkoholu. Na likvidáciu znečistených plienok a iného odpadu je potrebné použiť dvojvrstvové vrecká. Jednorazové plienky možno naďalej likvidovať domovým odpadom.

Tieto pokyny dodržiavajte aspoň počas 1 mesiaca po liečbe vášho dieťaťa Zolgensmou. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru vášho dieťaťa.

### **3. Ako sa Zolgensma podáva**

Zolgensmu bude vášmu dieťaťu podávať lekár alebo zdravotná sestra, ktorí sú vyškolení v liečbe ochorenia vášho dieťaťa.

Množstvo Zolgensmy, ktoré vaše dieťa dostane, stanoví lekár podľa telesnej hmotnosti dieťaťa. Dávka sa meria v špecifických jednotkách nazývaných vektorové genómy.

Odporúčaná dávka je  $1,1 \times 10^{14}$  vektorových genómov na kg telesnej hmotnosti. Liek bude vášmu dieťaťu podaný intravenózne (do žily) formou jednorazovej infúzie (kvapkaním) v trvaní približne 1 hodiny.

### **Zolgensma bude vášmu dieťaťu podaná len JEDENKRÁT.**

Vášmu dieťaťu bude podávaná aj liečba prednizolónom (alebo iným kortikosteroidom) cez ústa, ktorá sa začne 24 hodín pred podaním Zolgensmy. Dávka kortikosteroidu bude závisieť aj od telesnej hmotnosti vášho dieťaťa. Odporúčaná dávka prednizolónu je 1 mg na kg telesnej hmotnosti denne. Lekár vášho dieťaťa stanoví celkovú dávku, ktorá bude podaná.

Vášmu dieťaťu bude podávaná liečba kortikosteroidom každý deň po dobu približne 2 mesiacov po podaní Zolgensmy, alebo kým zvýšená hladina pečeňových enzýmov vášho dieťaťa neklesne na prijateľnú úroveň. Dávka kortikosteroidu podávaná vášmu dieťaťu sa bude pomaly znižovať, až kým sa liečba úplne nezastaví. Lekár vášho dieťaťa vám vysvetlí, kedy a ako zastaví túto liečbu u vášho dieťaťa.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Zolgensmy alebo prednizolónu, opýtajte sa lekára alebo zdravotnej sestry vášho dieťaťa.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc**, ak sa u vášho dieťaťa vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov (tieto vedľajšie účinky sa vyskytujú často, t. j. môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- tvorba modrín alebo krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne, ak sa vaše dieťa poranilo – môžu to byť prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek,
- svetlosivé alebo modré sfarbenie kože, ťažkosti s dýchaním (napr. rýchle dýchanie, dýchavičnosť), opuch končatín alebo brucha – môžu to byť prejavy možných problémov so srdcom.

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú akékoľvek ďalšie vedľajšie účinky, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru vášho dieťaťa. Tieto vedľajšie účinky môžu zahŕňať:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (transamináz) pozorovaná v krvných testoch.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy) pozorovaná v krvných testoch,
- vracanie,
- horúčka.

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru vášho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Zolgensmu

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Injekčné liekovky sa majú prepravovať v mraze (pri teplote -60 °C alebo nižšej).

Po prijatí sa injekčné liekovky majú ihneď uchovávať v chlade pri teplote 2 °C až 8 °C a v pôvodnom obale. Liečba Zolgensmou sa má začať do 14 dní po prijatí injekčných liekoviek.

#### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

##### Čo Zolgensma obsahuje

- Liečivo je onasemnogén abeparvovek. Každá injekčná liekovka obsahuje onasemnogén abeparvovek s nominálnou koncentráciou  $2 \times 10^{13}$  vg/ml.
- Ďalšie zložky sú trometamín, chlorid horečnatý, chlorid sodný, poloxamér 188, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a voda na injekcie.

##### Ako vyzerá Zolgensma a obsah balenia

Zolgensma je číry až mierne zakalený, bezfarebný až svetlobielý infúzny roztok.

Zolgensma sa dodáva v injekčných liekovkách obsahujúcich nominálny plniaci objem 5,5 ml alebo 8,3 ml. Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Každá škatuľa bude obsahovať 2 až 14 injekčných liekoviek.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AveXis EU Limited  
Block B, The Crescent Building  
Northwood, Santry  
Dublin 9  
D09 C6X8  
Írsko  
Tel: +351 30 88 00 322

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

#### **Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie. Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

---

#### **Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

Dôležité upozornenie: Pred použitím lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku.

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Je potrebné dodržiavať národné odporúčania pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.

#### Zaobchádzanie

- So Zolgensmou sa má zaobchádzať asepticky za sterilných podmienok.
- Pri zaobchádzaní alebo podávaní Zolgensmy je potrebné používať osobné ochranné pomôcky (rukavice, ochranné okuliare, laboratórny plášť a ochranné rukávy). Ak má niekto z personálu porezanú alebo poškriabanú kožu, nemá pracovať so Zolgensmou.
- Rozliaty liek a sa musí utrieť savým gázovým tampónom a zasiahnuté miesto sa musí vydezinfikovať bieliacim roztokom a následne alkoholovým tampónom. Všetok materiál použitý pri čistení sa musí zabaliť do dvojvrstvového vrečka a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.
- Všetok materiál, ktorý sa mohol dostať do kontaktu s liekom (napr. injekčná liekovka, všetok materiál použitý na podanie injekcie vrátane sterilných rúšok a ihiel), sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.

### Náhodná expozícia

Je potrebné vyhnúť sa náhodnej expozícii Zolgensmea.

V prípade náhodnej expozície kože sa postihnuté miesto musí dôkladne umývať mydlom a vodou najmenej 15 minút. V prípade náhodného zasiahnutia očí sa postihnuté miesto musí dôkladne vyplachovať vodou aspoň 15 minút.

### Uchovávanie

Injekčné liekovky sa majú prepravovať v mraze (pri teplote  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  alebo nižšej). Po prijatí sa injekčné liekovky majú ihneď uchovávať v chlade pri teplote  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  a v pôvodnom obale. Liečba Zolgensmou sa má začať do 14 dní po prijatí injekčných liekoviek. Na pôvodný obal je potrebné uviesť dátum prijatia predtým, ako sa liek uskladní v chladničke.

### Príprava

Injekčné liekovky sa musia pred použitím rozmraziť:

- V prípade balení obsahujúcich do 9 injekčných liekoviek – rozmrazujte približne 12 hodín v chladničke ( $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) alebo 4 hodiny pri izbovej teplote ( $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).
- V prípade balení obsahujúcich do 14 injekčných liekoviek – rozmrazujte približne 16 hodín v chladničke ( $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) alebo 6 hodín pri izbovej teplote ( $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Nepoužívajte Zolgensmu, ak nie je rozmrazená.

Liek sa nemá po rozmrazení znova zmrazovať.

Po rozmrazení premiešajte obsah injekčnej liekovky jemným krúživým pohybom. Liekovkou NETRASTE.

Nepoužívajte tento liek, ak po rozmrazení zmrazeného lieku a pred jeho podaním spozorujete prítomnosť akýkoľvek častíc alebo zmenu zafarbenia.

Zolgensma sa má po rozmrazení podať čo najskôr.

### Podanie

Zolgensma má byť pacientom podaná len JEDENKRÁT.

Dávka Zolgensmy a presný počet injekčných liekoviek potrebných pre každého pacienta sa vypočíta podľa hmotnosti pacienta (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku, časti 4.2 a 6.5).

Na podanie Zolgensmy odoberte do injekčnej striekačky celý objem dávky. Po odobratí objemu dávky do injekčnej striekačky sa dávka musí podať do 8 hodín. Pred podaním lieku pacientovi formou intravenózne infúzie cez venózne katéter odstráňte z injekčnej striekačky všetok vzduch a pripravte infúzny vak. V prípade zablokovania primárneho katétra sa odporúča zavedenie sekundárneho (tzv. záložného) katétra.

Zolgensma sa podáva pomocou striekačkovej (injekčnej) pumpy ako jednorazová pomalá intravenózna infúzia v trvaní približne 60 minút. Má sa podávať len ako intravenózna infúzia. Nesmie sa podávať ako rýchla intravenózna alebo bolusová injekcia. Po skončení infúzie je potrebné infúznu linku prepláchnuť fyziologickým roztokom.

### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.

Môže dochádzať k dočasnému uvoľňovaniu Zolgensmy, najmä prostredníctvom telesného odpadu. Opatrovateľov a členov rodiny pacientov je potrebné informovať o nasledujúcich pokynoch na správne zaobchádzanie s telesnými tekutinami a stolicou pacienta:

- Je potrebná dôkladná hygiena rúk (nosenie ochranných rukavíc a následné dôkladné umytie rúk mydlom a teplou tečúcou vodou alebo dezinfekčným prostriedkom na ruky na báze alkoholu), ak dôjde k priamemu kontaktu s telesnými tekutinami a stolicou pacienta minimálne 1 mesiac po liečbe Zolgensmou.
- Jednorazové plienky je potrebné uzavrieť do dvojvrstvových plastových vreciek a možno ich zlikvidovať pomocou domového odpadu.

**PRÍLOHA IV**

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA PODMIENEČNÉHO POVOLENIA NA UVEDENIE  
NA TRH PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**



## **Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:**

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.