

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genomov/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Onasemnogen abeparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki izraža humani protein za preživetje motoričnega nevrona (SMN – survival of motor neuron). Gre za nereplicirajoč se rekombinanten vektor na osnovi adenoasociacijskega virusa serotipa 9 (AAV9), ki vsebuje cDNA humanega gena *SMN* pod nadzorom hibridnega promotorja, sestavljenega iz ojačevalnika citomegalovirusa in piščančjega- β -aktina.

Onasemnogen abeparvovek se proizvaja v humanih zarodnih ledvičnih celicah s tehnologijo rekombinantne DNK.

2.2. Kakovostna in količinska sestava

En ml vsebuje onasemnogen abeparvovek v nazivni koncentraciji 2×10^{13} vektorskih genomov (vg). Prostornina, ki se odvzame iz posamezne vial, je najmanj 5,5 ml ali 8,3 ml. Skupno število vial in kombinacija polnilnih prostornin v vsakem končnem pakiranju se prilagodita zahtevam za odmerjanje pri posameznih bolnikih glede na njihovo telesno maso (glejte poglavji 4.2 in 6.5).

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,2 mmol natrija na mililiter.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra do rahlo motna in brezbarvna do belkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zolgensma je indicirano za zdravljenje:

- bolnikov s spinalno mišično atrofijo (SMA) 5q z bialelno mutacijo v genu *SMN1* in klinično diagnozo SMA tipa 1 ali
- bolnikov s SMA 5q z bialelno mutacijo v genu *SMN1* in do tremi kopijami gena *SMN2*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora uvesti in izvajati v kliničnih centrih in pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v zdravljenju bolnikov s SMA.

Pred dajanjem onasemnogen abeparvoveka je treba opraviti izhodiščno laboratorijsko testiranje, vključno, a ne omejeno na naslednje teste:

- določanje protiteles proti AAV9 z ustrezno validiranim testom,
- delovanje jeter: alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), skupni bilirubin, albumin, protrombinski čas, parcialni tromboplastinski čas (PTČ) in mednarodno umerjeno razmerje ((INR - international normalised ratio),
- kreatinin,
- hemogram (kompletna krvna slika vključno z vrednostjo hemoglobina in številom trombocitov) in
- troponin-I.

Pri določitvi časa zdravljenja z onasemnogen abeparvovekom je treba upoštevati potrebo po natančnem spremljanju delovanja jeter, števila trombocitov in troponina-I po dajanju zdravila ter potrebe po kortikosteroidnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Zaradi povečanega tveganja za resen sistemski imunski odziv je priporočeno, da so bolniki pred prejemom infuzije onasemnogen abeparvoveka klinično stabilni kar zadeva splošno zdravstveno stanje (npr. glede hidriranosti, prehranskega statusa in odsotnosti okužbe). V primeru akutnih ali kroničnih neobvladanih aktivnih okužb je treba zdravljenje odložiti, dokler se okužbe ne razreši in bolnik ni klinično stabilen (glejte podpoglavji 4.2 'Imunomodulacijski režim' in 4.4 'Sistemski imunski odziv').

Odmerjanje

Samo za intravensko infundiranje v enkratnem odmerku.

Bolniki bodo prejeli nazivni odmerek $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvoveka. Skupni volumen se določi na podlagi bolnikove telesne mase.

V preglednici 1 je navedeno priporočeno odmerjanje za bolnike, ki tehtajo od 2,6 kg do 21,0 kg.

Preglednica 1 Priporočeno odmerjanje na podlagi bolnikove telesne mase

Razpon bolnikove telesne mase (kg)	Odmerek (vg)	Skupna prostornina odmerka^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 OPOMBA: Število vial v kompletu in število potrebnih kompletov je odvisno od bolnikove telesne mase. Prostornino odmerka se izračuna z uporabo zgornje meje razpona bolnikove telesne mase.

Imunomodulacijski režim

Po dajanju onasemnogen abeparoveka se sproži imunski odziv na kapsido AAV9 (glejte poglavje 4.4). To lahko vodi do zvišanja ravni jetrnih aminotransferaz, troponina I ali znižanja števila trombocitov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Za omilitev imunskega odziva se priporoča imunomodulacijo s kortikosteroidi. Kadar je to izvedljivo, je treba bolnikov urnik cepljenja prilagoditi tako, da sočasno dobiva kortikosteroid pred infuzijo onasemnogen abeparoveka in po njej (glejte poglavje 4.5).

Pred uvedbo imunomodulacijskega režima in pred dajanjem onasemnogen abeparoveka je treba bolnika preveriti glede znakov in simptomov aktivne nalezljive bolezni katere koli narave.

Priporočljivo je, da se 24 ur pred infuzijo onasemnogen abeparoveka uvede imunomodulacijski režim po spodnji shemi (glejte preglednico 2). Če se bolniki kadarkoli v času zdravljenja ne odzovejo ustrezno na učinkovino, enakovredno peroralnemu prednizolonu v odmerku 1 mg/kg/dan, je treba takoj razmisliti o posvetu s pediatrom gastroenterologom ali hepatologom in pretehtati možnost prilagoditve priporočenega imunomodulacijskega režima, kar vključuje povečanje odmerka, podaljšanje zdravljenja ali dolgotrajnejše postopno zmanjševanje odmerka kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Če bolnik zdravljenja s peroralnimi kortikosteroidi ne prenaša, je mogoče razmisliti o intravenskih kortikosteroidih v skladu s klinično prakso.

Preglednica 2 Imunomodulacijski režim pred infuzijo in po njej

Pred infuzijo	24 ^o ur pred onasemnogen abeparovekom	prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ali enakovredno odmerjanje v primeru uporabe drugega kortikosteroida)
Po infuziji	30 dni (vključno z dnem dajanja onasemnogen abeparoveka)	prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ali enakovredno odmerjanje v primeru uporabe drugega kortikosteroida)
	Nadaljnjih 28 dni: <i>pri bolnikih z neznačilnimi izvidi (normalen klinični pregled in skupni bilirubin in tisti z vrednostmi ALT in AST, nižjimi od 2 × zgornje meje normalne vrednosti (ULN)) po 30 dneh:</i> ali <i>pri bolnikih z nepravilnostmi delovanja jeter po 30 dneh: nadaljevati, dokler vrednosti AST in ALT niso pod 2 × ULN in dokler se tudi izvidi vseh preostalih ocen (npr. skupnega bilirubina) ne vrnejo v normalno območje, čemur sledi zmanjševanje odmerka v obdobju 28 dni ali dlje, če je potrebno.</i>	Odmerjanje sistemskih kortikosteroidov je treba zmanjševati postopno. Postopno zmanjševanje odmerka prednizolona (ali enakovredno zmanjševanje odmerka v primeru uporabe drugega kortikosteroida), npr. 2 tedna po 0,5 mg/kg/dan in nato 2 tedna po 0,25 mg/kg/dan prednizolona peroralno Sistemski kortikosteroidi (enakovredno peroralnemu prednizolonu v odmerku 1 mg/kg/dan) Odmerjanje sistemskih kortikosteroidov je treba zmanjševati postopno.

Delovanje jeter (ALT, AST, skupni bilirubin) je treba v rednih intervalih spremljati še najmanj 3 mesece po prejemu infuzije onasemnogen abeparoveka (enkrat na teden v prvem mesecu in v celotnem poteku postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov, nato pa enkrat na dva tedna v mesecu, ki sledi) in ob drugih primerih v skladu s klinično prakso. Bolnike s poslabšanjem izvidov testov jetrne funkcije in/ali znaki ali simptomi akutne bolezni je treba takoj klinično pregledati in skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Če se zdravnik odloči za uporabo drugega kortikosteroida namesto prednizolona, je treba uporabiti podobno presojo in pristop ter po 30 dneh zdravljenja začeti ustrezno zmanjševati odmerek.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso ocenili varnosti in učinkovitosti onasemnogen abeparvoveka, zato je pri zdravljenju z onasemnogen abeparvovekom potrebna previdnost. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

V kliničnih študijah z onasemnogen abeparvovekom niso proučevali bolnikov z zvišanjem ravni ALT, AST, skupnega bilirubina na $>2 \times \text{ULN}$ (razen v primerih neonatalne zlatenice) ali bolnikov s pozitivnimi rezultati seroloških preiskav na hepatitis B ali hepatitis C. Zdravljenje bolnikov, ki imajo okvaro jeter, z onasemnogen abeparvovekom je treba skrbno pretehtati (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Genotip 0SMN1/1SMN2

Pri bolnikih z bialelno mutacijo *SMN1* in samo eno kopijo *SMN2* prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.1).

Protitelesa proti AAV9

Pri bolnikih z izhodiščnimi titri protiteles proti AAV9, večjimi od 1 : 50, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost onasemnogen abeparvoveka pri nedonošenčkih, preden dosežejo polno gestacijsko starost, nista dokazani. Podatki niso na voljo. Dajanje onasemnogen abeparvoveka je treba skrbno pretehtati, ker lahko sočasno zdravljenje s kortikosteroidi negativno vpliva na nevrološki razvoj.

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov, starih 2 leti ali več ali s telesno maso nad 13,5 kg, so omejene. Varnost in učinkovitost onasemnogen abeparvoveka pri teh bolnikih nista dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so navedeni v poglavju 5.1. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte preglednico 1).

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Onasemnogen abeparvovek se daje v obliki intravenske infuzije enkratnega odmerka. Daje se s črpalko na brizgo v obliki enkratne intravenske infuzije s počasnim infundiranjem, ki traja približno 60 minut. Zdravila se ne sme dati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Priporočena je vstavev pomožnega («rezervnega») katetra za primer, če se glavni kateter zamaši. Po končanem infundiranju je treba linijo sprati z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjen organizem. Pri rokovanju z zdravilom ali dajanju zdravila morajo zdravstveni delavci upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (uporabo rokavic, zaščitnih očal, laboratorijske halje in narokavnikov) (glejte poglavje 6.6).

Podrobna navodila glede priprave in ravnanja z onasemnogen abeparvovekom, nenamerne izpostavljenosti in odlaganja, (vključno s pravilnim ravnanjem s telesnimi izločki), so v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Obstoječa imunost proti AAV9

Nastanek protiteles proti AAV9 je lahko posledica naravne izpostavljenosti. Opravljenih je bilo več študij o razširjenosti protiteles proti AAV9 v splošni populaciji, ki kažejo nizke stopnje predhodne izpostavljenosti AAV9 pri pediatrični populaciji. Bolnike je treba pred infuzijo onasemnogen abeparoveka testirati glede prisotnosti protiteles proti AAV9. Ponovno testiranje se lahko izvede, če so ugotovljeni titri protiteles proti AAV9 nad 1 : 50. Zaenkrat še ni znano ali pod kakšnimi pogoji lahko varno in učinkovito dajemo onasemnogen abeparovek ob prisotnosti titrov protiteles proti AAV9 nad 1 : 50 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Napredovala SMA

Ker SMA povzroča napredujočo in nepopravljivo poškodbo motoričnih nevronov, je korist onasemnogen abeparoveka pri simptomatskih bolnikih odvisna od stopnje bremena bolezni v času zdravljenja, pri čemer lahko zgodnejše zdravljenje omogoča večje koristi. Čeprav bolniki z napredovalo simptomatsko SMA ne bodo dosegli enakega gibalnega razvoja kot neprizadeti zdravi vrstniki, lahko imajo klinično korist genskega nadomestnega zdravljenja, odvisno od napredovanja bolezni v času zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravnik, ki vodi zdravljenje, mora upoštevati, da je korist zdravljenja resno zmanjšana pri bolnikih z močno izraženo oslabeledostjo mišic in dihalno odpovedjo, pri bolnikih na stalnem umetnem predihavanju in pri bolnikih, ki ne morejo požirati.

Profil razmerja med koristmi in tveganji onasemnogen abeparoveka pri bolnikih z napredovalo SMA, ki se jih vzdržuje pri življenju s stalnim umetnim predihavanjem in nimajo možnosti za uspešen razvoj, ni ugotovljen.

Imunogenost

Po infuziji onasemnogen abeparoveka se bo sprožil imunski odziv na kapsido AAV9, vključno z nastajanjem protiteles proti kapsidi AAV9 in imunskim odzivom, posredovanim s celicami T, kljub imunomodulacijskemu režimu, priporočenem v poglavju 4.2 (glejte tudi podpoglavje '*Sistemski imunski odziv*' spodaj).

Hepatotoksičnost

Imunsko posredovana hepatotoksičnost se večinoma kaže z zvišanjem ravni ALT in/ali AST. Pri uporabi onasemnogen abeparvoveka so poročali o resni akutni poškodbi jeter in akutni odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri, ki sta se običajno razvili v prvih dveh mesecih po prejemu infuzije kljub prejetemu kortikosteroidov pred infuzijo in po njej. Zaradi imunsko posredovane hepatotoksičnosti je morda potrebna prilagoditev imunomodulacijskega režima, vključno s podaljšanjem zdravljenja, povečanjem odmerka ali dolgotrajnejšim postopnim zmanjševanje odmerka kortikosteroidov.

- Pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter je treba skrbno pretehtati tveganja in koristi zdravljenja z onasemnogen abeparvovekom.
- Pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter ali akutno virusno okužbo jeter obstaja večje tveganje za resno akutno poškodbo jeter (glejte poglavje 4.2).
- Uporaba vektorja AAV pogosto povzroči zvišanje vrednosti aminotransferaz.
- Pri uporabi onasemnogen abeparvoveka je prišlo do resne akutne poškodbe jeter in akutne odpovedi jeter. Poročali so o primerih akutne odpovedi jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).
- Pred infuzijo je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje jeter s kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami (glejte poglavje 4.2).
- Za omilitev morebitnih zvišanj ravni aminotransferaz je treba vsem bolnikom pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka in po njej dajati sistemski kortikosteroid (glejte poglavje 4.2).
- Delovanje jeter je treba v rednih intervalih spremljati še najmanj 3 mesece po infuziji in ob drugih primerih v skladu s klinično prakso (glejte poglavje 4.2).
- Bolnike s poslabšanjem izvidov testov jetrne funkcije in/ali znaki ali simptomi akutne bolezni je treba takoj klinično pregledati in skrbno spremljati.
- V primeru suma na poškodbo jeter se je priporočeno takoj posvetovati s pediatrom gastroenterologom ali hepatologom, prilagoditi odmerjanje po priporočenem imunomodulacijskem režimu in izvesti dodatne preiskave (npr. albumin, protrombinski čas, PTČ in INR).

V prvem mesecu po prejemu infuzije onasemnogen abeparvoveka in v celotnem poteku postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov je treba ocenjevati raven AST/ALT/celokupnega bilirubina 30 dni enkrat na teden. Postopno zmanjševanje odmerjanja prednizolona ne pride v poštev, dokler ravni AST/ALT niso nižje od $2 \times \text{ULN}$ in se rezultati vseh drugih preiskav (npr. skupni bilirubin) ne vrnejo v normalne okvire (glejte poglavje 4.2). Če je bolnik ob koncu obdobja postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov klinično stabilen in ima neznačilne izvide, je treba delovanje jeter še naprej spremljati vsaka dva tedna še en mesec.

Trombocitopenija

V kliničnih študijah onasemnogen abeparvoveka so opazili prehodna znižanja števila trombocitov, od katerih so nekatera izpolnjevala merila za trombocitopenijo. V večini primerov je bila vrednost trombocitov najnižja v prvem tednu po infuziji onasemnogen abeparvoveka.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih s številom trombocitov $<25 \times 10^9/l$, do česar je prišlo v dveh tednih po odmerjanju zdravila.

Število trombocitov je treba preveriti pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka in ga nato natančno spremljati v prvih dveh tednih po prejemu infuzije in redno tudi kasneje, prvi mesec najmanj enkrat na teden ter drugi in tretji mesec vsaka dva tedna, dokler se število trombocitov ne vrne na izhodiščno vrednost.

Trombotična mikroangiopatija

Pri uporabi onasemnogen abeparoveka so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije (TMA), (glejte poglavje 4.8). Primeri trombotične mikroangiopatije so se večinoma razvili v prvih dveh tednih po prejemu infuzije onasemnogen abeparoveka. Trombotična mikroangiopatija je akutna in življenjsko nevarna bolezen, za katero sta značilni trombocitopenija in mikroangiopatska hemolitična anemija. Poročali so tudi o smrtnih izidih. Opažali so tudi akutno okvaro ledvic. V nekaterih primerih so poročali o sočasni aktivaciji imunskega sistema (na primer okužbe ali cepljenje) (za informacije o izvajanju cepljenj glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Trombocitopenija je ključna manifestacija trombotične mikroangiopatije, zato je treba število trombocitov skrbno spremljati v prvih dveh tednih po prejemu infuzije in redno tudi kasneje (glejte podpoglavje 'Trombocitopenija'). V primeru trombocitopenije je takoj potrebno začeti z nadaljnjim ocenjevanjem, ki vključuje diagnostične preiskave za odkrivanje hemolitične anemije in okvare ledvic. Če ima bolnik klinične znake, simptome ali laboratorijske izvide, ki pomenijo, da gre za trombotično mikroangiopatijo, se je treba takoj posvetovati s specialistom in trombotično mikroangiopatijo zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami. Negovalce je treba seznaniti z znaki in simptomi trombotične mikroangiopatije in jim naročiti, naj poiščejo nujno medicinsko pomoč, če pride do takih simptomov.

Zvišana raven troponina-I

Po infuziji onasemnogen abeparoveka so opazili zvišanja ravni srčnega troponina-I (glejte poglavje 4.8). Zvišana raven troponina-I lahko pri nekaterih bolnikih kaže na možno poškodbo miokardnega tkiva. Na podlagi teh ugotovitev in opažene kardiotoksičnosti pri miših je treba raven troponina-I preveriti pred infuzijo onasemnogen abeparoveka in jo nato spremljati še najmanj 3 mesece po infuziji onasemnogen abeparoveka ali dokler se raven ne vrne v normalno referenčno območje za bolnike s SMA. Po potrebi razmislite o posvetu s kardiologom.

Sistemske imunske odzive

Zaradi povečanega tveganja za resen sistemski imunski odziv je priporočeno, da so bolniki pred prejemom infuzije onasemnogen abeparoveka klinično stabilni kar zadeva splošno zdravstveno stanje (npr. glede hidriranosti, prehranskega statusa in odsotnosti okužbe). Zdravljenja se ne sme začeti v prisotnosti aktivnih okužb bodisi akutnih (kot so akutne respiratorne okužbe ali akutni hepatitis) bodisi neobvladanih kroničnih (kot je kronični aktivni hepatitis B), dokler okužba ne izzveni in bolnik ni klinično stabilen (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Imunomodulacijski režim (glejte poglavje 4.2) lahko vpliva tudi na imunski odziv proti sočasnim okužbam (npr. respiratornim), kar lahko povzroči resnejši klinični potek sočasne okužbe. Bolniki z okužbo niso smeli sodelovati v kliničnih študijah z onasemnogen abeparovekom. Pred in po prejemu infuzije onasemnogen abeparoveka se priporočata povečana previdnost in skrbnost pri preprečevanju, spremljanju in obvladovanju okužbe. Priporoča se sezonska profilaksa proti okužbi z virusom RSV, ki mora biti izvedena skladno z najnovjšimi smernicami. Kadar je to mogoče, je treba bolnikovo cepljenje prilagoditi tako, da je omogočena sočasna uporaba kortikosteroidov pred infuzijo onasemnogen abeparoveka in po njej (glejte poglavje 4.5).

V primeru daljšega trajanja zdravljenja s kortikosteroidi ali uporabe večjega odmerka mora zdravnik, ki vodi zdravljenje, upoštevati možnost insuficience nadledvične žleze.

Izločanje

Začasno pride do izločanja onasemnogen abeparoveka, v glavnem s telesnimi izločki. Bolnikovim skrbnikom in družinskim članom je treba posredovati naslednja navodila za pravilno ravnanje z bolnikovim blatom:

- ob neposrednem stiku z bolnikovimi telesnimi izločki je treba skrbeti za dobro higieno rok, kar je treba upoštevati še najmanj 1 mesec po bolnikovem zdravljenju z onasemnogen abeparovekom.
- Plenice za enkratno uporabo je treba zapreti v dvojne plastične vrečke; nato se jih sme zavreči med gospodinjske odpadke.

Darovanje krvi, organov, tkiv ali celic

Bolniki, ki prejmejo zdravilo Zolgensma, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 4,6 mg natrija na ml, kar je enako 0,23 % največjega dnevnega vnosa za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Ena viala s 5,5 ml vsebuje 25,3 mg natrija, ena viala s 8,3 ml pa 38,2 mg natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Izkušnje z uporabo onasemnogen abeparoveka pri bolnikih, ki prejemajo hepatotoksična zdravila ali uporabljajo hepatotoksične snovi, so omejene. Varnost onasemnogen abeparoveka pri teh bolnikih ni bila ugotovljena.

Izkušnje s sočasno uporabo zdravil za zdravljenje 5q SMA so omejene.

Cepiva

Kadar je to izvedljivo, je treba bolnikov urnik cepljenja prilagoditi tako, da se omogoči sočasno prejetje kortikosteroida pred infuzijo onasemnogen abeparoveka in po njej (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Priporoča se sezonska profilaksa proti okužbi z virusom RSV (glejte poglavje 4.4). Živih cepiv, kot so cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR) in noricam, se ne sme uporabiti pri bolnikih, ki dobivajo imunosupresivne odmerke steroidov (tj. \geq 2-tedensko vsakodnevno prejetje odmerka 20 mg ali 2 mg/kg telesne mase prednizolona ali enakovredne učinkovine).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Podatki o uporabi med nosečnostjo ali dojenjem pri ljudeh niso na voljo in študije plodnosti ali razmnoževanja pri živalih niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Onasemnogen abeparovek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost uporabe onasemnogen abeparvoveka so ocenjevali pri 99 bolnikih, ki so prejeli onasemnogen abeparvovek v priporočenem odmerku ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) v 5 odprtih kliničnih študijah. Najpogosteje poročani neželeni učinki po dajanju zdravila so bili zvišanje ravni jetrnih encimov (24,2 %), hepatotoksičnost (9,1 %), bruhanje (8,1 %), trombocitopenija (6,1 %), zvišana vrednost troponina (5,1 %) in pireksija (5,1 %) (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri vseh bolnikih, zdravljenih z intravensko infuzijo onasemnogen abeparvoveka v priporočenem odmerku, in so vzročno povezani z zdravljenjem, so predstavljeni v preglednici 3. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih skladno s klasifikacijo in navedbo pogostnosti po MedDRA. Kategorije pogostosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Seznam neželenih učinkov onasemnogen abeparvoveka

Neželeni učinki, predstavljeni na podlagi organskih sistemov in prednostnih izrazov ter pogostnosti po MedDRA	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti	trombocitopenija ¹⁾
Pogostnost neznana	trombotična mikroangiopatija ²⁾³⁾
Bolezni prebavil	
Pogosti	bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	hepatotoksičnost ⁴⁾
Pogostnost neznana	akutna odpoved jeter ²⁾³⁾
Pogostnost neznana	akutna poškodba jeter ²⁾
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	pireksija
Preiskave	
Zelo pogosti	zvišanje ravni jetrnih encimov ⁵⁾
Pogosti	zvišana vrednost troponina ⁶⁾
¹⁾ trombocitopenija vključuje trombocitopenijo in znižano število trombocitov ²⁾ z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali izven predmarketinških kliničnih študij, tudi v obdobju trženja zdravila ³⁾ vključno s smrtnimi primeri ⁴⁾ hepatotoksičnost vključuje hepatično steatozo in hipertransaminazemijo ⁵⁾ zvišanje ravni jetrnih encimov vključuje: zvišanje ravni alanin-aminotransferaze, zvišanje ravni amonijaka, zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze, zvišanje ravni gama-glutamyltransferaze, zvišanje ravni jetrnih encimov, zvišanje vrednosti jetrnih testov in zvišanje ravni aminotransferaz ⁶⁾ zvišana vrednost troponina vključuje zvišano vrednost troponina, zvišano vrednost troponina-T in zvišano vrednost troponina-I (o katerih so poročali izven kliničnih študij, tudi v obdobju po prihodu zdravila na trg)	

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

V kliničnih študijah so pri 31 % bolnikov, ki so se zdravili s priporočenim odmerkom, opazili zvišane ravni aminotransferaz $> 2 \times \text{ULN}$ (in v nekaj primerih $> 20 \times \text{ULN}$). Ti bolniki so bili klinično asimptomatski in pri nobenem od njih ni prišlo do klinično pomembnega zvišanja ravni bilirubina. Zvišanje ravni serumskih aminotransferaz se je običajno popravilo ob zdravljenju s prednizolonom, bolniki pa so okrevali brez kliničnih posledic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Izven kliničnih študij, tudi v obdobju po prihodu zdravila na trg, so poročali o otrocih, pri katerih so se znaki in simptomi akutne odpovedi jeter (npr. zlatenica, koagulopatija, encefalopatija) razvili običajno v 2 mesecih od prejema onasemnogen abeparoveka kljub prejemanju kortikosteroidov pred infuzijo in po njej. Poročali so o primerih akutne odpovedi jeter s smrtnim izidom.

Prehodna trombocitopenija

V kliničnih študijah so po dajanju zdravila na več časovnih točkah opazili prehodna znižanja povprečnega števila trombocitov glede na izhodišče, ki so se običajno vrnila na normalno število v dveh tednih. Nekatera od teh znižanj so ustrezala kriterijem za trombocitopenijo (6,1 %). Znižanja števila trombocitov so bila izrazitejša v prvem tednu zdravljenja. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o prehodnih znižanjih števila trombocitov do $< 25 \times 10^9/l$ v dveh tednih po odmerjanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje ravni troponina-I

Po infuziji onasemnogen abeparoveka so opazili zvišanja ravni srčnega troponina-I do 0,2 mcg/l. V programu kliničnih študij po uporabi onasemnogen abeparoveka ni bilo klinično razvidnih kardioloških ugotovitev (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

V kliničnih študijah so izmerili titre protiteles proti AAV9 pred zdravljenjem in po njem (glejte poglavje 4.4).

Vsi bolniki, ki so prejeli onasemnogen abeparovek, so imeli pred zdravljenjem titre protiteles proti AAV9 1 : 50 ali nižje. Povprečno povečanje titra protiteles proti AAV9 v primerjavi z izhodiščem so opazili pri vseh bolnikih na vseh časovnih točkah razen ene, pri titru protiteles proti peptidu AAV9, ki izraža normalen odziv na telesu nelasten virusni antigen. Nekateri bolniki so imeli titre protiteles proti AAV9, ki so presegali raven za kvantifikacijo, vendar pri večini teh bolnikov ni prišlo do pojava potencialno klinično pomembnih neželenih učinkov. Zato niso ugotovili povezave med visokimi titri protiteles proti AAV9 in možnostjo vpliva na neželene učinke ali parametre učinkovitosti.

V klinični študiji AVXS-101-CL-101 so pri 16 bolnikih opravili presejanje glede titra protiteles proti AAV9: Trinajst jih je imelo titre pod 1 : 50 in so bili vključeni v študijo. Trije bolniki so imeli titre nad 1 : 50, dva od njih pa sta ob ponovnem testiranju po prenehanju dojenja imela titre pod 1 : 50, zato sta bila vključena v študijo. Ni podatkov o tem, ali je treba dojenje omejiti pri materah, ki so morda seropozitivne na protitelesa proti AAV9. Pred zdravljenjem z onasemnogen abeparovekom so vsi bolniki imeli titre protiteles proti AAV9, manjše ali enake 1 : 50, in so pozneje izkazali povečanje titrov protiteles proti AAV9 na najmanj 1 : 102.400 in do več kot 1 : 819.200.

Odkritje nastajanja protiteles je močno odvisno od občutljivosti in specifičnosti testa. Poleg tega lahko na opaženo incidenco pozitivnih rezultatov testa za protitelesa (vključno z nevtralizirajočimi protitelesi) vpliva več dejavnikov, med drugimi metodologija testa, ravnanje z vzorcem, čas odvzema vzorca, sočasno uporabljana zdravila in osnovna bolezen.

Noben bolnik, ki se je zdravil z onasemnogen abeparovekom, ni pokazal imunskega odziva na transgen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij ni na voljo podatkov o prevelikem odmerjanju onasemnogen abeparoveka. Priporoča se prilagoditev odmerka prednizolona ter natančno klinično opazovanje in spremljanje laboratorijskih parametrov (vključno s klinično kemijo in hematologijo), povezanih s sistemskim imunskim odzivom (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje motenj mišično-skeletnega sistema; oznaka ATC: M09AX09.

Mehanizem delovanja

Onasemnogen abeparovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki je namenjeno uvedbi funkcionalne kopije gena za preživetje motoričnega nevrona (*SMN1*) v transducirane celice za obravnavo monogenskega glavnega vzroka bolezni. Pričakuje se, da bo zdravilo z zagotavljanjem alternativnega vira izražanja proteina SMN v motoričnih nevronih izboljšalo preživetje in delovanje transduciranih motoričnih nevronov.

Onasemnogen abeparovek je nereplicirajoč se rekombinantni vektor AAV, ki uporablja kapsido AAV9 za uvedbo stabilnega, popolnoma funkcionalnega humanega transgena *SMN*. Dokazana je zmožnost kapside AAV9 za prehod skozi krvno-možgansko pregrado in transdukcijo motoričnih nevronov. Gen *SMN1*, ki je prisoten v onasemnogen abeparoveku, je zasnovan tako, da se nahaja kot episomalna DNK v jedru transduciranih celic, in pričakuje se, da bo v post-mitotičnih celicah stabilno izražen dalj časa. Za virus AAV9 ni znano, da bi povzročal bolezen pri ljudeh. Transgen se uvede v tarčne celice kot samokomplementarna dvoverižna molekula. Izražanje transgena aktivira konstitutivni promotor (hibrid piščančjega β -aktina in ojačevalnika citomegalovirusa), kar ima za posledico stalno in trajno izražanje proteina SMN. Dokaz o mehanizmu delovanja podpirajo neklinične študije in podatki o biološki porazdelitvi pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

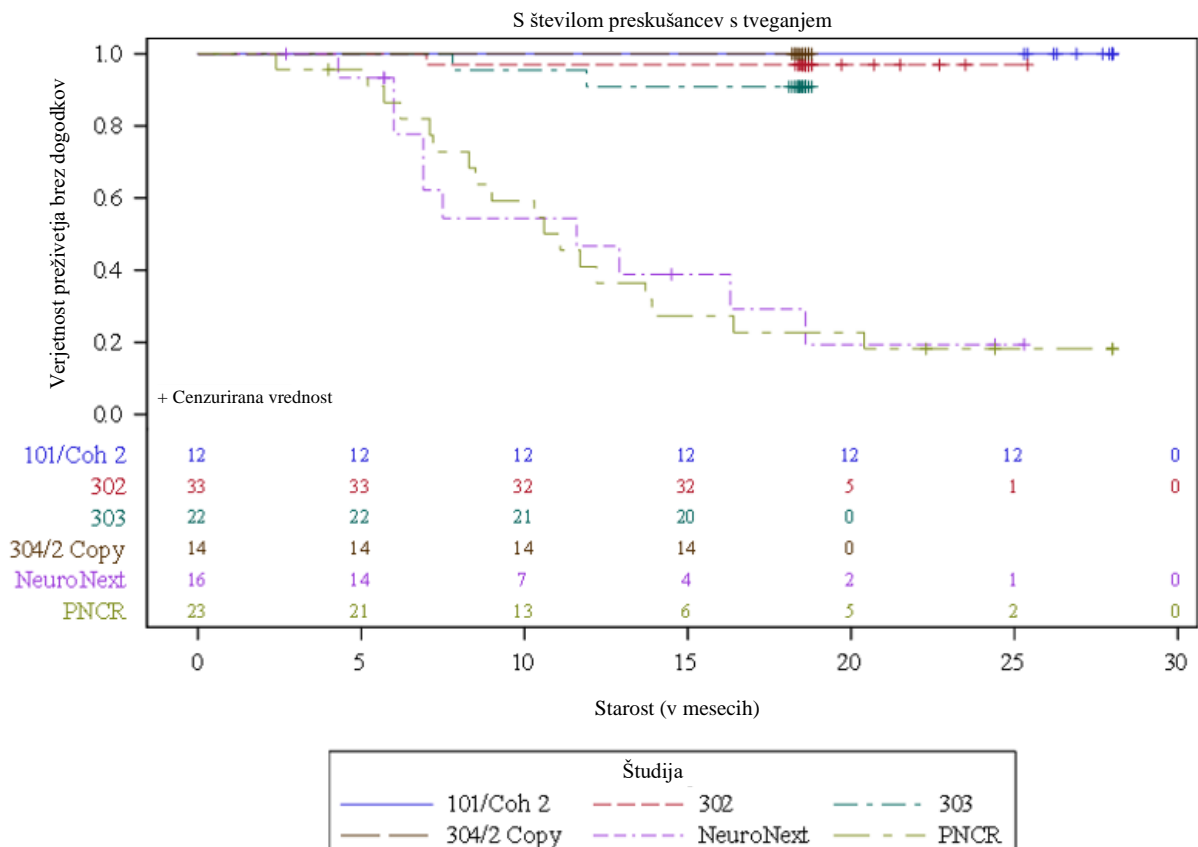
Študija 3. faze AVXS-101-CL-303 pri bolnikih s SMA tipa 1

AVXS-101-CL-303 (študija CL-303) je odprta, enoskupinska študija 3. faze z enim odmerkom, namenjena preučevanju intravenskega dajanja onasemnogen abeparoveka v terapevtskem odmerku ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Vanjo se je vključilo dvaindvajset bolnikov s SMA tipa 1 in dvema kopijama *SMN2*. Pred zdravljenjem z onasemnogen abeparovekom ni nobeden od 22 bolnikov potreboval podpore z neinvazivnim predihavanjem in vsi bolniki so bili lahko hranjeni izključno peroralno (kar pomeni, da niso potrebovali hranjenja, ki ni peroralno). Povprečna ocena pri testu živčnomišičnih motenj pri dojenčkih, razvitem v Otroški bolnišnici v Filadelfiji (CHOP INTEND-Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) ob izhodišču je bila 32,0 (od 18 do 52). Povprečna starost 22 bolnikov v času zdravljenja je bila 3,7 meseca (od 0,5 do 5,9 meseca).

Od 22 vključenih bolnikov jih je 21 preživel brez stalnega umetnega predihavanja (kar je preživetje brez dogodkov) do starosti $\geq 10,5$ meseca, 20 bolnikov je preživel do starosti ≥ 14 mesecev (sočasni primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti) in 20 bolnikov je preživel brez dogodkov do starosti 18 mesecev.

Trije bolniki niso zaključili študije, od teh je pri 2 bolnikih prišlo do dogodka (smrti ali stalnega umetnega predihavanja), kar je pripeljalo do 90,9-odstotnega (95 % IZ: 79,7 %; 100,0 %) preživetja brez dogodkov (preživetje brez stalnega umetnega predihavanja) pri 14 mesecih starosti; glejte sliko 1.

Slika 1 Čas (v mesecih) do smrti ali stalnega umetnega predihavanja, združeni podatki študij i.v. onasemnogen aberparvoveka (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304 - kohorta z 2 kopijama)



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research; kohorta z naravnim potekom bolezni

NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials; kohorta z naravnim potekom bolezni

Pri 14 bolnikih v študiji CL-303, ki so dosegli mejnik najmanj 30-sekundnega samostojnega sedenja pri kateremkoli obisku v študiji, je bila povprečna starost ob prvem dokazu tega mejnika 12,6 meseca (razpon: od 9,2 do 18,6 meseca). Ob pregledu pri 18 mesecu je bil mejnik najmanj 30-sekundnega samostojnega sedenja potrjen pri trinajstih bolnikih (59,1 %) (sočasni primarni opazovani dogodek, $p < 0,0001$). En bolnik je mejnik najmanj 30-sekundnega samostojnega sedenja dosegel pri 16 mesecih starosti, vendar ta mejnik ni bil potrjen ob pregledu pri 18 mesecu. Videodokumentirani razvojni mejniki za bolnike v študiji CL-303 so povzeti v Preglednici 4. Trije bolniki niso dosegli nobenega gibalnega mejnika (13,6 %), drugi trije bolniki (13,6 %) pa so dosegli nadzor glave kot največji gibalni mejnik pred zadnjim pregledom v študiji pri starosti 18 mesecev.

Preglednica 4 Mediani čas do videodokumentiranega dosežka motoričnih mejnikov v študiji CL-303

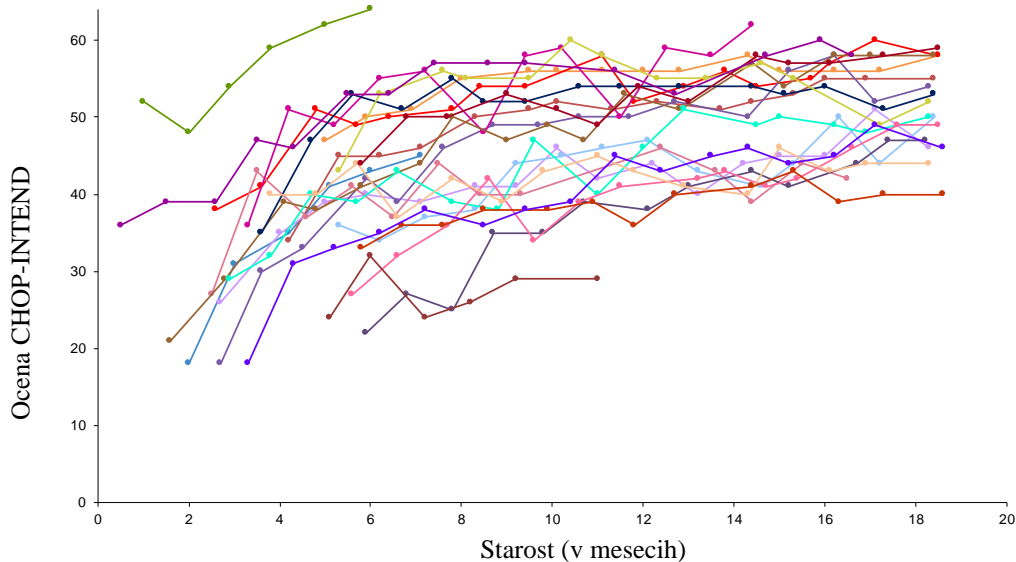
Videodokumentirani mejnik	Število bolnikov, ki so mejnik dosegli n/N (%)	Mediana starost ob dosežku mejnika (mesece)	95 % interval zaupanja
Nadzor glave	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Prevalitev s hrbta na bok	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
30-sekundno sedenje brez opore (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Najmanj 10-sekundno sedenje brez opore (SZO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* Po zdravnikovi oceni sta ob izhodišču dosegala nadzor glave 2 bolnika.

En bolnik (4,5 %) je pri starosti 12,9 meseca lahko hodil ob pomoči. Na podlagi naravnega poteka bolezni ni bilo pričakovati, da bodo bolniki, ki so ustrezali merilom za vključitev v študijo, dosegli zmožnost sedenja brez opore. Poleg tega 18 od 22 bolnikov pri starosti 18 mesecev pri dihanju ni potrebovalo podpore ventilatorja.

Opazili so tudi izboljšave motoričnih funkcij, izmerjene s testom CHOP-INTEND, glejte sliko 2. Enaindvajset bolnikov (95,5 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 bolnikov (63,6 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 50 in 9 bolnikov (40,9 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 58 . Bolniki z nezdravljeno SMA tipa 1 skoraj nikoli ne dosežejo ocene CHOP-INTEND ≥ 40 . Pri nekaterih bolnikih je bilo opaziti doseganje gibalnih mejnikov kljub temu, da se rezultat CHOP-INTEND ni več izboljševal. Jasne korelacije med rezultati CHOP-INTEND in doseženimi gibalnimi mejniki ni bilo.

Slika 2 Rezultati testa motoričnih funkcij CHOP-INTEND v študiji CL-303 (N=22)



Študija 3. faze AVXS-101-CL-302 pri bolnikih s SMA tipa 1

AVXS-101-CL-302 (študija CL-302) je odprta, enoskupinska študija 3. faze z enim odmerkom, namenjena preučevanju intravenskega dajanja onasemnogen abeparoveka v terapevtskem odmerku ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). V študijo so vključili triintrideset bolnikov s SMA tipa 1 in dvema kopijama SMN2. Po navedbah je pred zdravljenjem z onasemnogen abeparovekom 9 bolnikov (27,3 %) potrebovalo podporo ventilatorja in 9 bolnikov (27,3 %) podporo pri hranjenju. Povprečna ocena CHOP-INTEND ob izhodišču pri teh 33 bolnikih je bila 27,9 (od 14 do 55). Povprečna starost teh 33 bolnikov v času zdravljenja je bila 4,1 meseca (od 1,8 do 6,0 meseca).

Izmed 33 vključenih bolnikov (Efficacy Completers population, populacija za oceno učinkovitosti: bolniki, ki so zaključili študijo) je en bolnik (3 %) prejemal odmerke izven odmernega okvira za starost bolnika, ki je določen v protokolu, zato ta bolnik ni vključen v populacijo z namenom zdravljenja (ITT, intent-to-treat). Izmed 32 bolnikov v populaciji ITT je en bolnik (3 %) med potekom študije umrl zaradi napredovanja bolezni.

Izmed 32 bolnikov v populaciji ITT je 14 bolnikov (43,8 %) doseglo mejnik najmanj 10-sekundnega sedenja brez podpore pri kateremkoli obisku v študiji do vključno obiska v 18. mesecu (primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti). Povprečna starost bolnikov ob prvem dosežku tega mejnika je bila 15,9 meseca (razpon: od 7,7 do 18,6 meseca). Enaintrideset bolnikov (96,9 %) iz populacije ITT je preživelo brez stalnega umetnega predihavanja (kar je preživetje brez dogodkov) do starosti 14 mesecev (sekundarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti).

Drugi videodokumentirani razvojni mejniki, ki so jih bolniki iz populacije za oceno učinkovitosti (bolniki, ki so zaključili študijo) dosegli pri kateremkoli obisku v študiji do vključno obiska v 18. mesecu, so povzeti v Preglednici 5.

Preglednica 5 Mediani čas do videodokumentiranega dosežka motoričnih mejnikov v študiji CL-302 (populacija za oceno učinkovitosti: bolniki, ki so zaključili študijo, Efficacy Completers population)

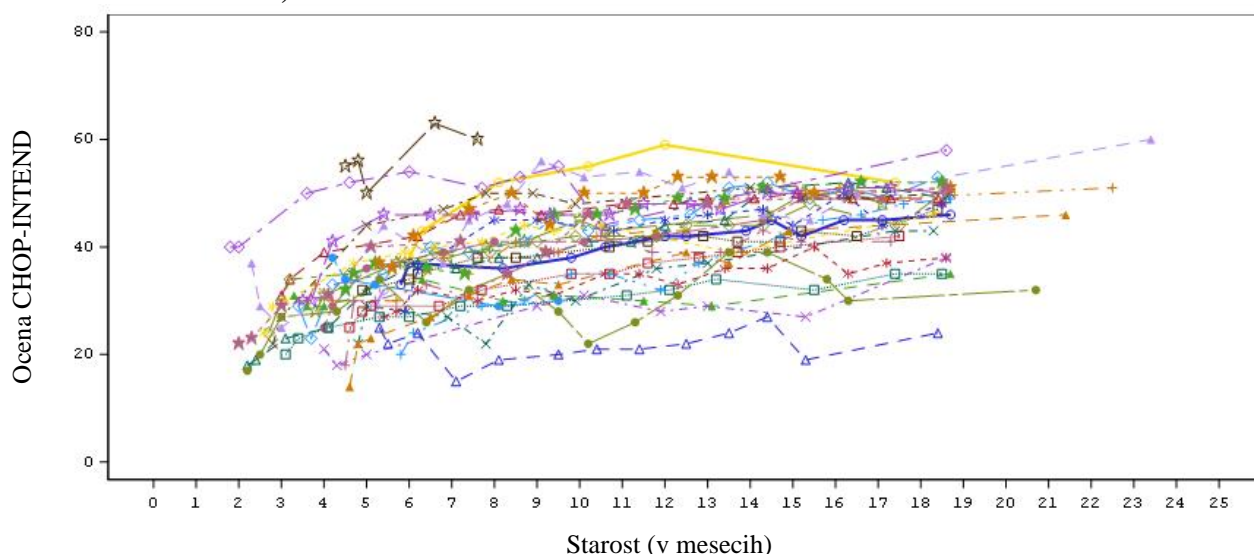
Videodokumentirani mejnik	Število bolnikov, ki so mejnik dosegli n/N (%)	Mediana starost ob dosežku mejnika (mesece)	95 % interval zaupanja
Nadzor glave	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Prevalitev s hrbta na bok	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Najmanj 30-sekundno sedenje brez opore	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

* Po zdravnikovi oceni so ob izhodišču dosegali nadzor glave 3 bolniki.

En bolnik (3 %) je dosegel mejnik plazenja, stanja s pomočjo, samostojnega stanja, hoje s pomočjo in samostojne hoje, in sicer vse do starosti 18 mesecev.

Izmed 33 vključenih bolnikov jih je 24 (72,7 %) doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 bolnikov (42,4 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 50 in 3 bolniki (9,1 %) so dosegli oceno CHOP-INTEND ≥ 58 (glejte sliko 3). Bolniki z nezdravljeno SMA tipa 1 skoraj nikoli ne dosežejo ocene CHOP-INTEND ≥ 40 .

Slika 3 Rezultati testa motoričnih funkcij CHOP-INTEND v študiji CL-302 (populacija za oceno učinkovitosti: bolniki, ki so zaključili študijo, Efficacy Completers population; N=33)*



*Opomba: Skupna ocena, ki jo je program izračunal za enega od bolnikov (---▲---) za obisk v 7. mesecu (skupna ocena=3), ni veljavna. Ker niso bile ocenjene vse postavke, bi morala biti skupna ocena opredeljena kot manjkajoča (ne bi smela biti izračunana).

Študija 1. faze AVXS-101-CL-101 pri bolnikih s SMA tipa 1

Rezultate iz študije CL-303 podpira študija AVXS-101-CL-101 (študija CL-101), študija 1. faze pri bolnikih s SMA tipa 1, v kateri so 12 bolnikom (od 3,6 do 8,4 kg; starost od 0,9 do 7,9 meseca) dali onasemnogen abeparvovek v obliki enkratne intravenske infuzije. Pri starosti 14 mesecev so bili vsi zdravljeni bolniki brez dogodkov (tj. preživetje brez stalnega umetnega predihavanja), v primerjavi s 25 % v kohorti z naravnim potekom bolezni. Na koncu študije (24 mesecev po odmerku) so bili vsi zdravljeni bolniki brez dogodkov, v primerjavi z manj kot 8 % v kohorti z naravnim potekom bolezni; glejte sliko 1.

Po 24 mesecih spremljanja po odmerku je 10 od 12 bolnikov lahko sedelo brez opore ≥ 10 sekund, 9 bolnikov je lahko sedelo brez opore ≥ 30 sekund, 2 bolnika pa sta bila sposobna stati in hoditi brez pomoči. Eden od 12 bolnikov ni dosegel nadzora glave kot največjega gibalnega mejnika pred 24 mesecem starosti. Spremljanje 10 od 12 bolnikov iz študije CL-101 se nadaljuje v dolgoročni študiji (do 6,6 leta po odmerjanju) in do 23. maja 2021 je bilo vseh 10 bolnikov živih in niso potrebovali stalnega umetnega predihavanja. Vsi bolniki so bodisi ohranili že dosežene mejnike ali dosegli nove mejnike, na primer sedeli so z oporo, stali s pomočjo in hodili brez pomoči. Pet od desetih bolnikov je med dolgotrajno študijo v nekem trenutku prejelo sočasno zdravljenje z nusinersenom ali risdiplamom. Ohranjanja učinkovitosti in doseganja mejnikov torej pri vseh bolnikih ni mogoče pripisati izključno onasemnogen abeparvoveku. Mejnik stanja s pomočjo sta na novo dosegla 2 bolnika, ki v času, preden sta dosegla ta mejnik, nista nikoli prejela nusinersena ali risdiplama.

Študija 3. faze AVXS-101-CL-304 pri bolnikih s predsimptomatsko SMA

Študija CL-304 je globalna odprta študija 3. faze intravenskega odmerjanja onasemnogen abeparoveka z eno skupino in enim odmerkom pri predsimptomatskih novorojencih, starih do 6 tednov, z dvema (kohorta 1, n=14) ali tremi (kohorta 2, n=15) kopijami *SMN2*.

Kohorta 1

14 zdravljenih bolnikov z dvema kopijama *SMN2* so spremljali do starosti 18 mesecev. Vsi bolniki so preživelih brez dogodkov do starosti najmanj 14 mesecev brez stalnega umetnega predihavanja.

Vseh 14 bolnikov je doseglo samostojno sedenje najmanj 30 sekund pri kateremkoli obisku v študiji do starosti 18 mesecev (primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti) pri starostnem razponu od 5,7 do 11,8 meseca, pri čemer je 11 od 14 bolnikov doseglo samostojno sedenje pri starosti 279 dni ali manj, kar ustreza 99. percentilu za razvoj tega mejnika. Devet bolnikov je doseglo mejnik samostojne hoje (64,3%). Vseh 14 bolnikov je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 58 pri kateremkoli obisku v študiji do starosti 18 mesecev. Noben bolnik ni potreboval dihalne podpore ali podpore pri hranjenju v času študije.

Kohorta 2

15 zdravljenih bolnikov s tremi kopijami *SMN2* so spremljali do starosti 24 mesecev. Vsi bolniki so preživelih brez dogodkov do starosti 24 mesecev brez stalnega umetnega predihavanja.

Vseh 15 bolnikov je lahko stalo brez opore najmanj 3 sekunde (primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti) pri starostnem razponu od 9,5 do 18,3 meseca, pri čemer je 14 od 15 bolnikov doseglo samostojno stoji pri starosti 514 dni ali manj, kar ustreza 99. percentilu za razvoj tega mejnika. Štirinajst bolnikov (93,3 %) je bilo sposobno samostojno prehoditi najmanj pet korakov. Vseh 15 bolnikov je doseglo oceno ≥ 4 pri podtestih za oceno grobe in fine motorike na lestvici Bayley-III v okviru 2 standardnih deviacij od povprečne vrednosti za določeno starost, pri kateremkoli obisku v študiji po izhodišču do starosti 24 mesecev. Noben bolnik ni potreboval dihalne podpore ali podpore pri hranjenju v času študije.

Onasemnogen abeparoveka v kliničnih študijah niso preučevali pri bolnikih z dvoalelno mutacijo gena *SMN1* in samo eno kopijo *SMN2*.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z onasemnogen abeparovekom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s spinalno mišično atrofijo za odobreno indikacijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Opravljene so bile študije izločanja vektorja onasemnogen abeparoveka, v katerih so ocenili količino vektorja, ki se izloči iz telesa s slino, urinom in blatom.

Onasemnogen abeparovek je bilo po infuziji mogoče odkriti v vzorcih telesnih izločkov. Onasemnogen abeparovek se izloča v glavnem z blatom, pri čemer se večina zdravila izloči v 30 dneh po dajanju odmerka.

Biološka porazdelitev je bila ovrednotena pri 2 bolnikih, ki sta umrla 5,7 meseca oziroma 1,7 meseca po infuziji onasemnogen abeparoveka v odmerku $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. V obeh primerih se je izkazalo, da so bile ravni vektorske DNK najvišje v jetrih. Vektorsko DNK so odkrili tudi v vranici, srcu, trebušni slinavki, ingvinalnih bezgavkah, skeletnih mišicah, perifernih živcih, ledvicah, pljučih, črevesju, spolnih žlezah, hrbtnjači, možganih in timusu. Imunološki test z obarvanjem za protein SMN je pokazal generalizirano izraženost SMN v motoričnih nevronih v hrbtnjači, nevronskih in glija celicah možganov ter v srcu, jetrih, skeletnih mišicah in drugih ocenjenih tkivih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po intravenskem dajanju novorojenim mišjim mladičem je bila porazdelitev vektorja obsežna, pri čemer so največjo koncentracijo vektorske DNA v splošnem izmerili v srcu, jetrih, pljučih in skeletnih mišicah. Podoben vzorec so opazili pri ekspresiji transgenske mRNA. Pri mladičih primatov razen človeka je po intravenskem odmerjanju prišlo do obsežne porazdelitve vektorja z naknadno ekspresijo transgenske mRNA, pri čemer je do najvišjih koncentracij vektorske DNA in transgenske mRNA prišlo predvsem v jetrih, mišicah in srcu. Pri obeh živalskih vrstah so vektorsko DNA in transgensko mRNA zaznali v hrbtenjači, možganih in spolnih žlezah.

V ključnih trimesečnih toksikoloških študijah na miših sta bila glavna tarčna organa toksičnih učinkov srce in jetra. Ugotovljeni učinki v srčnih prekatih, povezani z onasemnogen abeparvovekom, so bili vnetje, povezano z odmerkom, edem in fibroza. V srčnih atrijih so ugotovili vnetje, trombozo, degeneracijo/nekrozo miokarda in fibroplazijo. Raven brez opaznih škodljivih učinkov (NOAEL) za onasemnogen abeparvovek v študijah pri miših ni bila ugotovljena, ker so že pri najmanjšem preskušnem odmerku ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg) opazili vnetje/edem/fibrozo v prekatnem miokardiju in vnetje atrijev. Ta odmerek velja za največji tolerirani odmerek in ustreza približno 1,4-kratnemu priporočenemu kliničnemu odmerku. Mortalnost pri dajanju onasemnogen abeparvoveka je bila pri miših večinoma povezana z atrijsko trombozo in je bila opažena pri odmerku $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Vzrok mortalnosti pri drugih živalih ni bil ugotovljen, vendar so v srcih teh živali odkrili znake mikroskopske degeneracije/regeneracije.

Pri miših so ugotovljeni učinki v jetrih obsegali hepatocelularno hipertrofijo, aktivacijo Kupfferjevih celic in razpršeno hepatocelularno nekrozo celic. V študijah toksičnosti pri dolgotrajni uporabi z intravenskim in intratekalnim odmerjanjem (ki ni indicirano) onasemnogen abeparvoveka mladičem primatov razen človeka se je pokazalo, da so ugotovljeni učinki v jetrih, med drugim enocelična hepatocelularna nekroza in hiperplazija ovalnih celic, deloma (pri intravenskem odmerjanju) oziroma v celoti (pri intratekalnem odmerjanju) reverzibilni.

V 6-mesečni toksikološki študiji, opravljeni pri mladičih primatov razen človeka, je dajanje posameznega odmerka onasemnogen abeparvoveka v klinično priporočenem intravenskem odmerku, skupaj z zdravljenjem s kortikosteroidi ali brez njega, povzročilo akutno minimalno do blago vnetje mononuklearnih celic in nevronske degeneracijo v ganglijih dorzalne korenine in trigeminalnem gangliju ter aksonsko degeneracijo in/ali gliozo v hrbtenjači. Po 6 mesecih so ti neprogresivni učinki v trigeminalnem gangliju v celoti izzveneli, v ganglijih dorzalne korenine in hrbtenjači pa so delno izzveneli (z zmanjšanjem pojavnosti in/ali izraženosti). Po intratekalnem odmerjanju onasemnogen abeparvoveka (ki ni indicirano za uporabo) so pri mladičih primatov razen človeka opazili navedene akutne, neprogresivne učinke z minimalno do zmerno izraženostjo in delnim do popolnim izzvenenjem po 12 mesecih. Kliničnih opažanj, ki bi ustrezala navedenim učinkom pri primatih razen človeka, ni, zato klinični pomen za človeka ni znan.

Študij genotoksičnosti, kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja z onasemnogen abeparvovekom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamin
magnezijev klorid
natrijev klorid
poloksamer 188
klorovodikova kislina (za uravnavanje vrednosti pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Po odtajanju

Odtajane zdravila se ne sme ponovno zamrzniti in se lahko za 14 dni shrani v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C v originalni škatli.

Po odvzetju prostornine odmerka v brizgo je zdravilo treba infundirati v 8 urah. Če zdravila ne infundirate v 8 urah, morate injekcijsko brizgo, ki vsebuje vektor, zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno (≤ -60 °C).

Prejete vialo takoj shranite v hladilniku (2 °C–8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po odtajanju zdravila glejte poglavje 6.3.

Pred shranjevanjem v hladilniku mora biti datum prejema označen na originalni škatli.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Onasemnogen abeparvovek je na voljo v viali (10 ml, iz polimera Crystal Zenith) z zamaškom (20 mm klorobutilna guma) in tesnilom (aluminij, snemljivo) z barvno zaporko (plastično) v dveh različnih velikostih polnilne prostornine – 5,5 ml ali 8,3 ml.

Odmerek onasemnogen abeparvoveka in natančno število vial, ki jih je treba uporabiti za vsakega bolnika, se izračunata glede na bolnikovo telesno maso (glejte poglavje 4.2 in preglednico 6 spodaj).

Preglednica 6 Konfiguracije kartonastih škatel/kompletov

Bolnikova telesna masa (kg)	5,5 ml viala^a	8,3 ml viala^b	Skupno število vial v škatli
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 v viali je 2×10^{13} vg/ml in prostornina, ki se lahko odvzame iz vial, je najmanj 5,5 ml.

^b Nazivna koncentracija v viali je 2×10^{13} vg/ml in prostornina, ki se lahko odvzame iz vial, je najmanj 8,3 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prejem in odtajanje vial

- Vial se bodo prevažale zamrznjene ($\leq -60\text{ °C}$). Ob prejemu je treba viale nemudoma shraniti v hladilniku pri temperaturi med 2 in 8 °C . Ostati morajo v originalni škatli. Zdravljenje z onasemnogen abeparvovekom je treba začeti v 14 dneh po prejemu vial.
- Vial je treba pred uporabo odtaliti. Onasemnogen abeparvoveka ne uporabljajte, dokler zdravilo ni odtajano.
- V pakiranjih, ki vsebujejo do 9 vial, se zdravilo odtaja po približno 12 urah v hladilniku. V pakiranjih, ki vsebujejo do 14 vial, se zdravilo odtaja po približno 16 urah v hladilniku. Druga možnost – ali če je potrebna takojšnja uporaba – je, da se zdravilo odtaja pri sobni temperaturi.
- V pakiranjih, ki vsebujejo do 9 vial, se zdravilo pri sobni temperaturi (od 20 do 25 °C) odtaja iz zamrznjenega stanja v približno 4 urah. V pakiranjih, ki vsebujejo do 14 vial, se zdravilo pri sobni temperaturi (od 20 do 25 °C) odtaja iz zamrznjenega stanja v približno 6 urah.
- Odtajano zdravilo nežno sukajte, preden povlečete ustrezen odmerek v brizgo. NE stresajte ga.
- Tega zdravila ne uporabljajte, če v odtajanem zdravilu oziroma pred uporabo opazite kakršne koli delce ali spremembo barve.
- Odtajanega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.
- Onasemnogen abeparvovek je treba po odtajanju čim prej uporabiti. Po odvzetju prostornine odmerka v brizgo je zdravilo treba infundirati v 8 urah. Če zdravila ne infundirate v 8 urah, morate injekcijsko brizgo, ki vsebuje vektor, zavreči.

Dajanje onasemnogen abeparvoveka bolniku

Ko je treba onasemnogen abeparvovek dati bolniku, potegnite celotno prostornino odmerka v brizgo. Iz brizge odstranite morebiten zrak, preden zdravilo injicirate bolniku v obliki intravenske infuzije skozi venski kateter.

Previdnostni ukrepi pri rokovanju z zdravilom, odstranjevanju zdravila in nenamernemu izpostavljanju zdravilu

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Upoštevati je treba ustrezne previdnostne ukrepe, povezane z rokovanjem z zdravilom, odstranjevanjem zdravila in nenamerno izpostavljenostjo onasemnogen abeparvoveku:

- Z brizgo z onasemnogen abeparvovekom je treba ravnati aseptično in v sterilnih pogojih.
- Pri rokovanju z onasemnogen abeparvovekom ali dajanjem zdravila je treba nositi osebno zaščitno opremo (vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, laboratorijsko haljo in narokavniki). Osebe, ki ima na koži ureznine ali praske, ne sme delati z onasemnogen abeparvovekom.
- Vsako razlitje onasemnogen abeparvoveka je treba obrisati z vpojno blazinico iz gaze ter mesto razlitja razkužiti najprej z raztopino belila in nato z alkoholnimi zloženci. Ves material, uporabljen pri čiščenju, je treba spraviti v dvojno vrečo in odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Ves material, ki je morda prišel v stik z onasemnogen abeparvovekom (npr. viala, ves material, uporabljen pri injiciranju, vključno s sterilnimi prekrivali in iglami), je treba odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Preprečiti je treba nenamerno izpostavljenost onasemnogen abeparvoveku. Če pride do izpostavljenosti kože, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito čistiti z milom in vodo. Če pride do izpostavljenosti oči, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito spirati z vodo.

Izločanje

Začasno se lahko pojavi izločanje onasemnogen abeparvoveka, v glavnem s telesnimi izločki. Bolnikovim skrbnikom in družinskim članom je treba posredovati naslednja navodila za pravilno ravnanje z bolnikovimi telesnimi tekočinami in izločki:

- Ob neposrednem stiku z bolnikovimi telesnimi tekočinami in izločki je treba skrbeti za dobro higieno rok (nošenje zaščitnih rokavic, po stiku pa temeljito umivanje rok z milom in toplo tekočo vodo ali sredstvom za dezinfekcijo rok na osnovi alkohola), kar je treba upoštevati še najmanj 1 mesec po bolnikovem zdravljenju z onasemnogen abeparvovekom.
- Plenice za enkratno uporabo je treba zapreti v dvojne plastične vrečke; nato se jih sme zavreči med gospodinjske odpadke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. maj 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 17. maj 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Zolgensma se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Zolgensma na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali in aplicirali zdravilo Zolgensma, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- Pred začetkom zdravljenja:
 - Zdravnik mora oceniti bolnikovo shemo cepljenja;
 - Bolnikovega skrbnika (skrbnike) je treba seznaniti z glavnimi tveganji pri uporabi zdravila Zolgensma ter njihovimi znaki in simptomi, kar vključuje trombotično mikroangiopatijo, odpoved jeter in trombocitopenijo. Opozoriti jih je treba, da bodo potrebne redne preiskave krvi, jim pojasniti pomen zdravljenja s kortikosteroidi in jim dati praktična navodila, kako zavreči bolnikove telesne izločke.
 - Skrbnika (skrbnike) je treba obvestiti, da sta pred in po prejemu infuzije zdravila Zolgensma potrebni povečana previdnost in skrbnost pri preprečevanju, spremljanju in obvladovanju okužb.
 - Bolnike je treba testirati glede prisotnosti protiteles proti AAV9.
- Ob prejemu infuzije:
 - Preveriti je treba, ali je splošno zdravstveno stanje bolnika primerno za prejem infuzije (npr. ali so okužbe odpravljene) ali je treba zdravljenje odložiti.
 - Preveriti je treba, ali je bolnik začel zdravljenje s kortikosteroidi pred prejemom infuzije zdravila Zolgensma.
- Po prejemu infuzije:
 - Zdravljenje s kortikosteroidi je treba nadaljevati še najmanj 2 meseca, postopno zmanjševanje odmerjanja pa pride v poštev šele po tem, ko so vrednosti AST/ALT pod 2 x ULN in drugi testi npr. raven skupnega bilirubina brez odstopanj od normale.
 - Še najmanj 3 mesece je treba skrbno in redno spremljati potek zdravljenja pri bolniku (klinično in laboratorijsko).
 - Bolnike s poslabšanjem izvidov testov jetrne funkcije in/ali znaki ali simptomi akutne bolezni je treba takoj pregledati.
 - Če se bolniki ne odzovejo ustrezno na kortikosteroide ali gre za sum na okvaro jeter, naj se zdravstveni delavci posvetujejo s pediatrom gastroenterologom ali hepatologom.
 - V primeru suma na trombotično mikroangiopatijo se je treba posvetovati s specialistom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Zolgensma na trgu, vsem skrbnikom bolnikov, pri katerih je zdravljenje z zdravilom Zolgensma predvideno ali so ga že prejeli, posredovali naslednji paket izobraževalnih gradiv za bolnike:

- Navodilo za uporabo
- Vodnik z informacijami za skrbnike

Paket izobraževalnih gradiv za bolnike mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- Pojasnilo, kaj je spinalna mišična atrofija.
- Pojasnilo, kaj je zdravilo Zolgensma in kako deluje.
- Informacije o tveganjih pri uporabi zdravila Zolgensma.
- Predstavitve zdravljenja z zdravilom Zolgensma: pomembne informacije o poteku zdravljenja pred prejemom infuzije, na dan prejema infuzije in po prejemu zdravila, vključno z navodili, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč.
- Priporočeno je, da so bolniki pred zdravljenjem z zdravilom Zolgensma v primernem splošnem zdravstvenem stanju (npr. glede hidriranosti, prehranskega statusa in odsotnosti okužbe), saj je v nasprotnem primeru treba zdravljenje odložiti.
- Zdravilo Zolgensma lahko poveča tveganje za nenormalno strjevanje krvi v majhnih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija). Do tega je večinoma prišlo v prvih dveh tednih po prejemu infuzije onasemnogen abeparoveka. Trombotična mikroangiopatija je resno stanje in lahko vodi v smrt. Če opazite znake in simptome, kot so pojavljanje podplutb, napadi s krči ali zmanjšano odvajanje urina, takoj obvestite zdravnika. Pri vašem otroku bodo še najmanj 3 mesece po zdravljenju potrebne redne preiskave krvi za ugotavljanje morebitnega znižanja števila trombocitov, to je krvnih ploščic, ki so potrebne za strjevanje krvi. Glede na ugotovljene vrednosti in druge znake in simptome bodo morda potrebne še dodatne preiskave.
- Zdravilo Zolgensma lahko povzroči znižanje števila krvnih ploščic (trombocitopenijo). Do tega je večinoma prišlo v prvih dveh tednih po prejemu infuzije onasemnogen abeparoveka. Možni znaki nizkega števila krvnih ploščic, na katere morate biti pozorni po tem, ko vaš otrok prejme zdravilo Zolgensma, vključujejo nenormalne podplutbe ali krvavitve. Če opazite znake, kot so podplutbe ali krvavitve, ki traja dlje kot običajno, če se otrok poškoduje, obvestite zdravnika.
- Zdravilo Zolgensma lahko povzroči zvišanje ravni encimov (beljakovin v telesu), ki jih proizvajajo jetra. V nekaterih primerih lahko zdravilo Zolgensma vpliva na delovanje jeter in povzroči okvaro jeter. Poškodba jeter lahko privede do resnih posledic, lahko tudi do odpovedi jeter in smrti. Možni znaki, na katere morate biti pozorni po tem, ko vaš otrok prejme zdravilo, vključujejo bruhanje, zlatenica (porumenenjanje kože ali beločnic v očeh) ali zmanjšana budnost. Če pri svojem otroku opazite simptome, ki kažejo na okvaro jeter, takoj obvestite otrokovega zdravnika. Pri vašem otroku bodo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zolgensma opravili preiskave krvi za preverjanje delovanja jeter. Pri vašem otroku bodo preiskave krvi za preverjanje morebitnega zvišanja ravni jetrnih encimov redno opravljali še najmanj 3 mesece po zdravljenju. Glede na ugotovljene vrednosti in druge znake in simptome bodo morda potrebne še dodatne preiskave.
- Vaš otrok bo pred zdravljenjem z zdravilom Zolgensma in še približno 2 meseca ali dlje po prejemu zdravila Zolgensma prejemal kortikosteroidno zdravilo, kot je prednizolon. Kortikosteroidno zdravilo pomaga obvladovati učinke zdravila Zolgensma, kot je zvišanje ravni jetrnih encimov, do katerega lahko pride pri otroku po zdravljenju z zdravilom Zolgensma.
- Če otrok pred ali po zdravljenju z zdravilom Zolgensma bruha, obvestite zdravnika in se prepričajte, da otrok zaradi tega ni ostal brez odmerka kortikosteroida.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Zolgensma in po njem je pomembno preprečevanje okužb, in sicer se je treba izogibati okoliščinam, ki bi lahko povečale tveganje, da se otrok okuži. Skrbniki in osebe, ki so z bolnikom v tesnem stiku, morajo upoštevati ukrepe za preprečevanje okužb (npr. higiena rok, higiena kašljanja in kihanja, omejevanje možnih stikov). Zdravnika morate takoj obvestiti, če pred prejemom infuzije opazite znake in simptome, ki kažejo na okužbo, kot je okužba dihal (kašljanje, piskajoče dihanje, kihanje, izcedek iz nosu, vneta grlo ali vročina), saj bo morda treba infuzijo odložiti, dokler okužba ne izzveni, ali če navedeno opazite po prejemu zdravila Zolgensma, saj lahko pride do zdravstvenih zapletov, zaradi katerih je potrebna nujna zdravniška obravnava.
- Druge koristne informacije (podporna oskrba, lokalna združenja).
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravljenje.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijska študija o učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljnjo opredelitev in kontekstualizacijo izidov pri bolnikih z diagnozo SMA, vključno z dolgoročno varnostjo in učinkovitostjo zdravila Zolgensma, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom voditi prospektivni opazovalni register AVXS-101-RG001 in predložiti povezane rezultate v skladu z dogovorjenim protokolom.</p>	<p>Končno poročilo o študiji 2038.</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA – SPLOŠNO OZNAČEVANJE****1. IME ZDRAVILA**

Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genomov/ml raztopina za infundiranje
onasemnogen abeparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje onasemnogen abeparvovek, ki ustreza 2×10^{13} vektorskih genomov/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi trometamin, magnezijev klorid, natrijev klorid, poloksamer 188, klorovodikovo kislino in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za infundiranje

8,3 ml viala x 2

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 1

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 2

8,3 ml viala x 3

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 2

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 3

8,3 ml viala x 4

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 3

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 4

8,3 ml viala x 5

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 4

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 5

8,3 ml viala x 6

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 5

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 6

8,3 ml viala x 7

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 6

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 7

8,3 ml viala x 8

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 7

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 8

8,3 ml viala x 9

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 8

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 9

8,3 ml viala x 10

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 9

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 10

8,3 ml viala x 11

5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 10

5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 11

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Za intravensko uporabo
Samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Zdravilo je treba uporabiti v 14 dneh po prejemu.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri temperaturi ≤ -60 °C.
Prejete vialo takoj shranite v hladilniku (2–8 °C).
Shranjujte v originalni ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ZUNANJA ŠKATLA – VARIABILNI PODATKI (ob pakiranju se natisnejo neposredno na zunanjo kartonasto škatlo)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genomov/ml raztopina za infundiranje
onasemnogen abeparvovek
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

EU/1/20/1443/027 – 5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 10
EU/1/20/1443/028 – 8,3 ml viala x 11
EU/1/20/1443/029 – 5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 10
EU/1/20/1443/030 – 5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 11
EU/1/20/1443/031 – 8,3 ml viala x 12
EU/1/20/1443/032 – 5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 11
EU/1/20/1443/033 – 5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 12
EU/1/20/1443/034 – 8,3 ml viala x 13
EU/1/20/1443/035 – 5,5 ml viala x 2; 8,3 ml viala x 12
EU/1/20/1443/036 – 5,5 ml viala x 1; 8,3 ml viala x 13
EU/1/20/1443/037 – 8,3 ml viala x 14

6. DRUGI PODATKI

Telesna masa bolnika

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 prejema:

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genomov/ml raztopina za infundiranje
onasemnogen abeparvovek
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5,5 ml
8,3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genomov/ml raztopina za infundiranje onasemnogen abeparvovek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vaš otrok dobi to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zolgensma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vaš otrok dobi zdravilo Zolgensma
3. Kako se daje zdravilo Zolgensma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zolgensma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zolgensma in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Zolgensma

Zdravilo Zolgensma spada med zdravila, ki se uporabljajo za t. i. gensko zdravljenje. Vsebuje učinkovino onasemnogen abeparvovek, ki vsebuje človeški genski material.

Za kaj uporabljamo zdravilo Zolgensma

Zdravilo Zolgensma se uporablja za zdravljenje spinalne mišične atrofije (SMA), redke in resne dedne bolezni.

Kako deluje zdravilo Zolgensma

SMA se pojavi zaradi manjkajoče ali nenormalne različice gena, ki je potreben za izdelavo esencialne beljakovine, imenovane »beljakovina za preživetje motoričnega nevrona« (SMN). Pomanjkanje beljakovine SMN povzroči odmiranje živcev, ki nadzorujejo mišice (motoričnih nevronov). Mišice zato postanejo šibke in se razgrajujejo, kar navsezadnje pripelje do nezmožnosti gibanja.

To zdravilo deluje tako, da zagotovi popolnoma delujočo kopijo gena *SMN*, ki nato pomaga telesu, da proizvaja dovolj beljakovine SMN. Gen se dovede v celice, ki ga potrebujejo, z uporabo modificiranega virusa, ki pri ljudeh ne povzroča bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden vaš otrok dobi zdravilo Zolgensma

NE uporabljajte zdravila Zolgensma

- če je vaš otrok alergičen na onasemnogen abeparvovek ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Otrokov zdravnik bo pred zdravljenjem pri otroku pregledal prisotnost protiteles in na podlagi izvidov presodil, ali je to zdravilo primerno za vašega otroka.

Težave z jetri

Če vaš otrok ima ali je kdaj imel težave z delovanjem jeter, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro, pred dajanjem zdravila. To zdravilo lahko povzroči zvišanje ravnih encimov (beljakovin, ki so v telesu), ki jih proizvajajo jetra, ali poškodbo jeter. Poškodba jeter lahko privede do resnih posledic, lahko tudi do odpovedi jeter in smrti. Med znaki, na katere morate biti pozorni po tem, ko vaš otrok prejme zdravilo, so bruhanje, zlatenica (porumenevanje kože ali beločnic v očeh) in zmanjšana budnost (več informacij je v poglavju 4). Če pri svojem otroku opazite simptome, ki kažejo na poškodbo jeter, takoj obvestite otrokovega zdravnika.

Pri vašem otroku bodo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zolgensma opravili preiskave krvi, da ocenijo, kako dobro delujejo njegova jetra. Pri vašem otroku bodo preiskave krvi za preverjanje morebitnega zvišanja ravnih jetrnih encimov redno opravljali tudi še najmanj 3 mesece po zdravljenju.

Okužba

Okužba (npr. prehlad, gripa ali bronhiolitis) v času pred zdravljenjem z zdravilom Zolgensma ali po njem lahko povzroči resnejše zaplete. Skrbniki in osebe, ki so z bolnikom v tesnem stiku, morajo upoštevati ukrepe za preprečevanje okužb (npr. higiena rok, higiena kašljanja in kihanja, omejevanje možnih stikov). Pozorni morate biti na znake okužbe, kot so kašljanje, piskajoče dihanje, kihanje, izcedek iz nosu, vneto grlo ali vročina. Če **pred** zdravljenjem z zdravilom Zolgensma ali **po njem** pri otroku opazite katerekoli simptome, ki kažejo na okužbo, o tem nemudoma obvestite otrokovega zdravnika.

Redne krvne preiskave

To zdravilo lahko povzroči znižanje števila krvnih ploščic v krvi (trombocitopenijo). Po tem, ko vaš otrok dobi zdravilo Zolgensma, morate biti pozorni na znake nizkega števila krvnih ploščic, kot so nenormalne podplutbe ali krvavitve (več informacij je v poglavju 4). Do večine poročanih primerov znižanega števila krvnih ploščic je prišlo v prvih dveh tednih po tem, ko je otrok prejel zdravilo Zolgensma.

Zdravilo Zolgensma lahko zviša raven beljakovine, ki je specifična za srce in se imenuje »troponin-I«, kar lahko kaže na poškodbo srca. Po tem, ko vaš otrok dobi zdravilo Zolgensma, morate biti pozorni na znake težav s srcem, kot so bledosiva ali modra barva kože, težave z dihanjem, otekanje rok in nog ali trebuha (več informacij je v poglavju 4).

Pri vašem otroku bodo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zolgensma opravili preiskave krvi za preverjanje števila krvnih celic, vključno s številom rdečih krvnih celic (eritrocitov) in krvnih ploščic (trombocitov) ter ravnih troponina-I v telesu. Pri otroku bodo opravili tudi krvne preiskave za določanje ravnih kreatinina, ki je kazalec delovanja ledvic. Preiskave krvi za preverjanje morebitnih sprememb ravnih krvnih ploščic in troponina-I bodo redno opravljali tudi še nekaj časa po zdravljenju.

Nenormalno strjevanje krvi v majhnih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)

Poročali so o bolnikih, pri katerih je prišlo do trombotične mikroangiopatije večinoma v prvih dveh tednih po zdravljenju z zdravilom Zolgensma. Trombotično mikroangiopatijo lahko spremlja znižanje števila rdečih krvnih celic in krvnih ploščic, ki so vpletene v strjevanje krvi (trombocitov) in se lahko konča s smrtjo. Nastali krvni strdki lahko okvarijo otrokove ledvice. Otrokov zdravnik bo verjetno želel pregledati otrokovo kri (število krvnih ploščic) in mu izmeriti krvni tlak. Znaki, na katere morate biti pozorni po tem, ko vaš otrok prejme zdravilo Zolgensma, so med drugim pojavljanje podplutb že pri manjši poškodbi, napadi s krči (epileptični napadi) ali zmanjšano odvajanje urina (za več podatkov glejte poglavje 4). Če se pri vašem otroku pojavi kateri koli od navedenih znakov, poiščite nujno medicinsko pomoč.

Darovanje krvi, organov, tkiv ali celic

Po tem, ko bodo vašega otroka zdravili z zdravilom Zolgensma, ne bo smel darovati krvi, organov, tkiv ali celic, ker je Zolgensma zdravilo za gensko zdravljenje.

Druga zdravila in zdravilo Zolgensma

Obvestite otrokovega zdravnika ali medicinsko sestro, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Prednizolon

Vaš otrok bo v okviru zdravljenja z zdravilom Zolgensma približno 2 meseca ali dlje dobival tudi kortikosteroidno zdravilo, kot je prednizolon (glejte tudi poglavje 3). Kortikosteroidno zdravilo bo pomagalo obvladovati zvišanje ravni jetrnih encimov, do katerega lahko pride pri otroku po zdravljenju z zdravilom Zolgensma.

Cepljenja

Ker lahko kortikosteroidi vplivajo na delovanje imunskega (obrambnega) sistema, **se bo otrokov zdravnik morda odločil, da je treba počakati s cepljenjem**, medtem ko otrok prejema kortikosteroide. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Zolgensma vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 4,6 mg natrija na ml, kar ustreza 0,23 % največjega dnevnega vnosa za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Ena 5,5-mililitrska viala vsebuje 25,3 mg natrija, ena 8,3-mililitrska viala pa 38,2 mg natrija.

Dodatne informacije za starše/negovalce

Napređovala SMA

Zdravilo Zolgensma lahko reši žive motorične nevrone, ne more pa rešiti odmrlih motoričnih nevronov. Otroci z manj hudimi simptomi SMA (kot so odsotni refleksi ali zmanjšani mišični tonus) imajo lahko dovolj živih motoričnih nevronov, da jim zdravljenje z zdravilom Zolgensma lahko zelo koristi. Zdravilo Zolgensma morda ne bo učinkovalo tako dobro pri otrocih s hudo mišično oslabeľostjo ali ohromelostjo, težavami z dihanjem ali otrocih, ki ne morejo pogoltniti ali pri otrocih s pomembnimi nepravilnostmi (kot so srčne napake), vključno z bolniki s SMA tipa 0, saj je pri njih možnost izboljšanja po zdravljenju z zdravilom Zolgensma omejena. Otrokov zdravnik bo presodil, ali je to zdravilo primerno za vašega otroka.

Skrb za higieno

Učinkovina zdravila Zolgensma se lahko nekaj časa izloča z otrokovimi telesnimi izločki, kar imenujemo »izločanje«. Starši in negovalci morajo skrbeti za dobro higieno rok še največ 1 mesec po tem, ko otrok dobi zdravilo Zolgensma. Ob neposrednem stiku z otrokovimi telesnimi tekočinami in izločki nosite zaščitne rokavice, po stiku pa si temeljito umijte roke z milom in toplo tekočo vodo ali sredstvom za dezinfekcijo rok na osnovi alkohola. Pri odlaganju umazanih pleníc in drugih odpadkov je treba uporabljati dvojne vrečke. Plenice za enkratno uporabo se sme kljub temu zavreči med gospodinjske odpadke.

Teh navodil se boste morali držati še najmanj 1 mesec po otrokovem zdravljenju z zdravilom Zolgensma. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro.

3. Kako se daje zdravilo Zolgensma

Zdravilo Zolgensma bosta otroku dala zdravnik ali medicinska sestra, ki sta usposobljena za zdravljenje otrokove bolezní.

Zdravnik bo izračunal količino zdravila Zolgensma, ki jo bo otrok dobil, na podlagi otrokove telesne mase. Zdravilo Zolgensma bo otrok dobil intravensko (v veno) v obliki enkratne infuzije (z dovajanjem zdravila v žilo po kapljicah), ki bo trajala približno 1 uro.

Otrok bo zdravilo Zolgensma dobil samo ENKRAT.

24 ur pred zdravljenjem z zdravilom Zolgensma bo vaš otrok začel prejemati tudi prednizolon (ali drug kortikosteroid) v obliki, ki jo bo zaužil. Tudi odmerek kortikosteroida bo odvisen od otrokove telesne mase. Otrokov zdravnik bo izračunal celotni odmerek, ki ga mora otrok dobiti.

Vaš otrok bo po odmerku zdravila Zolgensma dobival kortikosteroid vsak dan še približno 2 meseca ali dokler se zvišana raven jetrnih encimov ne zniža na sprejemljivo raven. Zdravnik bo počasi zmanjševal odmerek kortikosteroida, dokler ne bo zdravljenja popolnoma ukinitel.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Poiščite nujno zdravniško pomoč, če se pri vašem otroku pojavi kateri koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- podplutbe ali krvavitve, ki traja dlje kot običajno, če se otrok poškoduje – to sta lahko znaka nizkega števila krvnih ploščic;
- bledosiva ali modra barva kože, težave z dihanjem (npr. hitro dihanje, zasoplost) ter otekanje rok in nog ali trebuha – to so lahko znaki težav z delovanjem srca.

Pogostnost neznan (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- bruhanje, zlatenica (porumenevanje kože ali beločnic v očeh) ali zmanjšana budnost – to so lahko znaki poškodbe jeter (kar lahko vključuje tudi odpoved jeter);
- pojavljanje podplutb že pri manjši poškodbi, napadi s krči (epileptični napadi), zmanjšano odvajanje urina – to so lahko znaki trombotične mikroangiopatije.

Če pri otroku opazite katere koli druge neželene učinke, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro. Ti lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišanje ravnih jetrnih encimov v izvidu preiskave krvi;

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bruhanje;
- zvišana telesna temperatura.

Poročanje o neželenih učinkih

Če se pri otroku pojavi kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zolgensma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Naslednje informacije so namenjene zdravstvenemu osebju, ki bo pripravljalo zdravilo in ga dalo otroku.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in škatli poleg oznake »EXP (Uporabno do)«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Viale se bodo prevažale zamrznjene (pri temperaturi $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali nižji).

Ob prejemu je treba viale nemudoma shraniti v hladilniku pri temperaturi med 2 in $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ostati morajo v originalni škatli. Zdravljenje z zdravilom Zolgensma je treba začeti v 14 dneh po prejemu vial.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki. Ker bo otroku to zdravilo dal zdravnik, bo on poskrbel za pravilno odstranjevanje zdravila. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zolgensma

- Učinkovina je onasemnogen abeparvovek. Ena viala vsebuje onasemnogen abeparvovek v nazivni koncentraciji 2×10^{13} vektorskih genomov/ml.
- Druge sestavine zdravila so trometamin, magnezijev klorid, natrijev klorid, poloksamer 188, klorovodikova kislina (za uravnavanje vrednosti pH) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Zolgensma in vsebina pakiranja

Zdravilo Zolgensma je bistra do rahlo motna in brezbarvna do belkasta raztopina za infundiranje.

Zdravilo Zolgensma je lahko na voljo v vialah z nazivno polnilno prostornino 5,5 ml ali 8,3 ml. Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Ena škatla vsebuje od 2 do 14 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred uporabo preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Upoštevati je treba ustrezne lokalne predpise, ki urejajo ravnanje z biološkimi odpadki.

Ravnanje z zdravilom

- Z zdravilom Zolgensma je treba ravnati aseptično, v sterilnih pogojih.
- Med dajanjem zdravila Zolgensma ali ravnanjem z njim je treba nositi osebno zaščitno opremo (vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, laboratorijsko haljo in narokavniki). Osebe, ki ima na koži ureznine ali praske, ne sme delati z zdravilom Zolgensma.
- Vsako razlitje zdravila Zolgensma je treba obrisati z vpojno blazinico iz gaze ter mesto razlitja razkužiti najprej z raztopino belila in nato z robčki, navlaženimi z alkoholom. Vse materiale, uporabljene pri čiščenju, je treba spraviti v dvojno vrečo in odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Vse materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Zolgensma (npr. viala, vsi materiali, uporabljeni za injiciranje, vključno s sterilnimi prekrivali in iglami), je treba odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.

Nenamerna izpostavljenost

Preprečiti je treba nenamerno izpostavljenost zdravilu Zolgensma.

Če pride do nenamerne izpostavljenosti kože, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito čistiti z milom in vodo. Če pride do nenamerne izpostavljenosti oči, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito spirati z vodo.

Shranjevanje

Viale se bodo prevažale zamrznjene (pri temperaturi -60°C ali nižji). Ob prejemu je treba vialo nemudoma shraniti v hladilniku pri temperaturi med 2°C in 8°C . Ostati morajo v originalni škatli. Zdravljenje z zdravilom Zolgensma je treba začeti v 14 dneh po prejemu vial. Pred shranjevanjem v hladilniku mora biti datum prejema označen na originalni škatli.

Priprava

Viale je treba pred uporabo odtajati:

- pri pakiranjih, ki vsebujejo do 9 vial – počakajte 12 ur, da se odtajajo v hladilniku (od 2 do 8 °C), ali 4 ure pri sobni temperaturi (od 20 do 25 °C);
- pri pakiranjih, ki vsebujejo do 14 vial – počakajte 16 ur, da se odtajajo v hladilniku (od 2 do 8 °C), ali 6 ur pri sobni temperaturi (od 20 do 25 °C).

Zdravila Zolgensma ne uporabljajte, dokler ni odtajano.

Odtajanega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.

Ko se viala z zdravilom Zolgensma odtaja, jo previdno sukajte. NE stresajte je.

Tega zdravila ne uporabljajte, če v odtajanem zdravilu oziroma pred uporabo opazite kakršne koli delce ali spremembo barve.

Zdravilo Zolgensma je treba po odtajanju čim prej uporabiti.

Dajanje zdravila

Zdravilo Zolgensma se da vsakemu bolniku samo ENKRAT.

Odmerek zdravila Zolgensma in natančno število vial, ki jih je treba uporabiti za vsakega bolnika, se izračunata glede na bolnikovo telesno maso (glejte poglavji 4.2 in 6.5 v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC)).

Pred dajanjem zdravila Zolgensma potegnite celotno prostornino odmerka v brizgo. Po odvzetju prostornine odmerka v brizgo je zdravilo treba dati bolniku v 8 urah. Iz brizge odstranite ves zrak, preden zdravilo injicirate bolniku v obliki intravenske infuzije skozi venski kateter. Priporoča se vstavev pomožnega (»rezervnega«) katetra za primer, če se glavni kateter zamaši.

Zdravilo Zolgensma je treba dajati s črpalko na brizgo v obliki enkratne intravenske infuzije. Infundiranje mora biti počasno; traja naj približno 60 minut. Zdravilo se sme aplicirati samo v obliki intravenske infuzije. Zdravila se ne sme dati v obliki hitre intravenske injekcije ali bolusa. Po končanem infundiranju je treba linijo sprati natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %ml) raztopino za injiciranje.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.

Pojavi se lahko začasno izločanje zdravila Zolgensma, v glavnem s telesnimi izločki. Bolnikovim negovalcem in družinskim članom je treba posredovati naslednja navodila za pravilno ravnanje z bolnikovimi telesnimi tekočinami in izločki:

- Ob neposrednem stiku z bolnikovimi telesnimi tekočinami in izločki je treba skrbeti za dobro higieno rok (nošenje zaščitnih rokavic, po stiku pa temeljito umivanje rok z milom in toplo tekočo vodo ali čistilom za roke na osnovi alkohola), kar je treba upoštevati še najmanj 1 mesec po bolnikovem zdravljenju z zdravilom Zolgensma.
- Plenice za enkratno uporabo je treba zapreti v dvojne plastične vrečke; nato se jih sme zavreči med gospodinjske odpadke.