

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 (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Odtajana raztopina je bistra do rahlo motna in brezbarvna do belkasta.

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 z naslednjim:

- določanje protiteles proti AAV9 z ustrezno validiranim testom,
- delovanje jeter: alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST) in skupni bilirubin,
- število trombocitov,
- 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).

V primeru akutnih ali kroničnih neobvladanih aktivnih okužb je treba zdravljenje odložiti, dokler se okužbe ne razreši ali obvlada (glejte podpoglavji 4.2 in 4.4 Imunomodulacijski režim).

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 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	$1,1 \times 10^{15}$	55,0
10,1–10,5	$1,2 \times 10^{15}$	57,8
10,6–11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1–11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6–12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1–12,5	$1,36 \times 10^{15}$	68,8
12,6–13,0	$1,44 \times 10^{15}$	71,5
13,1–13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6–14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1–14,5	$1,59 \times 10^{15}$	79,8
14,6–15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1–15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6–16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1–16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6–17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5

Razpon bolnikove telesne mase (kg)	Odmerek (vg)	Skupna prostornina odmerka ^a (ml)
17,1–17,5	1,93 x 10 ¹⁵	96,3
17,6–18,0	1,98 x 10 ¹⁵	99,0
18,1–18,5	2,04 x 10 ¹⁵	101,8
18,6–19,0	2,09 x 10 ¹⁵	104,5
19,1–19,5	2,15 x 10 ¹⁵	107,3
19,6–20,0	2,20 x 10 ¹⁵	110,0
20,1–20,5	2,26 x 10 ¹⁵	112,8
20,6–21,0	2,31 x 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 adenoasociacijskega virusnega vektorja serotipa 9 (AAV9) (glejte poglavje 4.4). To lahko vodi do zvišanja ravni jetrnih transaminaz, 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 simptomov aktivne nalezljive bolezni katere koli narave.

Priporočljivo je, da se 24 ur pred infuzijo onasemnogen abeparoveka uvede imunomodulacijski režim po spodnji shemi (preglednica 2). Odstopanja od teh priporočil so v presoji lečečega zdravnika (glejte poglavje 4.4).

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)
Po infuziji	30 dni (vključno z dnem dajanja onasemnogen abeparoveka) 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 ne vrnejo v normalno območje, čemur sledi zmanjševanje odmerka v obdobju 28 dni.</i>	prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ali enakovredno) Postopno zmanjševanje odmerka prednizolona (ali enakovredno), npr. 2 tedna po 0,5 mg/kg/dan in nato 2 tedna po 0,25 mg/kg/dan prednizolona peroralno Sistemske kortikosteroidi (enakovredno peroralnemu prednizolonu v odmerku 1 mg/kg/dan)
Jetrne aminotransferaze je treba spremljati še najmanj 3 mesece po infuziji onasemnogen abeparoveka (glejte poglavje 4.4)		

Če se bolniki ne odzovejo ustrezno na učinkovino, enakovredno peroralnemu prednizolonu v odmerku 1 mg/kg/dan, se posvetujte z enim ali več strokovnjaki.

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

Uporaba onasemnogen abeparvoveka pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana. Onasemnogen abeparvoveka se ne sme dati, razen če je zvišana raven bilirubina povezana z neonatalno zlatenico. 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 vstavitve pomožnega (»rezervnega«) katetra za primer, če se glavni kateter zamaši. Po končanem infundiranju je treba linijo sprati s fiziološko raztopino.

Za navodila glede redčenja zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjen organizem. Med pripravo onasemnogen abeparvoveka ali dajanjem zdravila je treba nositi osebno zaščitno opremo (vključno z laboratorijsko haljo, zaščitnimi očali in rokavicami) (glejte poglavje 6.6). Podrobna navodila glede priprave zdravila, nenamerne izpostavljenosti, odlaganja in ravnanja z zdravilom, 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 abeparvoveka 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 abeparvovek ob prisotnosti titrov protiteles proti AAV9 nad 1 : 50 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Napređovala SMA

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

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

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

Imunogenost

Po infuziji onasemnogen abeparvoveka se bo sprožil imunski odziv na kapsido virusnega vektorja serotipa 9 (AAV9), vključno z nastajanjem protiteles proti kapsidi AAV9 kljub imunomodulacijskemu režimu, priporočenemu v poglavju 4.2, in imunskim odzivom, posredovanim s celicami T.

V kliničnem programu z onasemnogen abeparvovekom so poročali o sistemskem imunskem odzivu, vključno z imunsko posredovano hepatotoksičnostjo, zaradi česar bo morda potrebna prilagoditev imunomodulacijskega režima zdravljenja, vključno s podaljšanjem zdravljenja ali povečanjem odmerka. Za podrobnejše informacije glejte poglavje 4.2 v zvezi z imunomodulacijskim režimom ter podpoglavji glede poškodb jeter in imunomodulacijskega režima v nadaljevanju.

Poškodba jeter

- Uporaba vektorja AAV utegne povzročiti zvišanje vrednosti aminotransferaz, ki je lahko resno.
- Prišlo je do resne akutne poškodbe jeter (glejte poglavje 4.8).
- Pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter ali akutno virusno okužbo jeter obstaja večje tveganje za poškodbe jeter.
- Pred infuzijo je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje jeter s kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami (npr. jetrne aminotransferaze AST in ALT ter skupni bilirubin (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 spremljati še najmanj 3 mesece po infuziji.
- Tveganja in koristi infuzije onasemnogen abeparvoveka v primeru obstoječe okvare jeter je treba skrbno pretehtati glede na tveganje, če se bolnika ne zdravi.

Po dajanju onasemnogen abeparvoveka je treba ocenjevati raven AST/ALT/bilirubina 30 dni vsak teden in nato še 60 dni vsaka dva tedna do konca zmanjševanja odmerka kortikosteroida ali po potrebi

dlje. Zmanjševanje odmerka prednizolona ne pride v poštev, dokler ravni AST/ALT niso nižje od $2 \times \text{ULN}$.

Trombocitopenija

V kliničnih preskušanih 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. Število trombocitov je treba preveriti pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka in ga nato redno spremljati, prvi mesec tedensko ter drugi in tretji mesec vsaka dva tedna, dokler se število trombocitov ne vrne na izhodiščno vrednost.

Zvišana raven troponina-I

Po infuziji onasemnogen abeparvoveka so opazili zvišanja ravni srčnega troponina-I. 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 abeparvoveka in jo nato spremljati še najmanj 3 mesece po infuziji onasemnogen abeparvoveka ali dokler se raven ne vrne v normalno referenčno območje za bolnike s SMA. Po potrebi razmislite o posvetu s kardiologom.

Imunomodulacijski režim

Imunomodulacijskega 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) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Imunomodulacijski režim (glejte poglavje 4.2) lahko vpliva tudi na imunski odziv proti sočasnim (respiratornim) okužbam, kar lahko povzroči resnejši klinični potek sočasne okužbe. Pri časovnem načrtovanju za dajanje onasemnogen abeparvoveka, se priporoča dodatna previdnost ob prisotnosti bolezni v prodromalnem stadiju ali fazi izboljševanja stanja (virusne) bolezni. Priporoča se povečana previdnost pri diagnosticiranju in aktivnem obvladovanju (virusne) okužbe dihal. Priporoča se sezonska profilaksa proti okužbi z virusom RSV, ki mora biti izvedena skladno z najnovejšimi smernicami. Kadar je to mogoče, je treba bolnikovo cepljenje prilagoditi tako, da je omogočena sočasna uporaba kortikosteroidov pred infuzijo onakosemenogen abeparvoveka in po njej (glejte poglavje 4.5).

Zdravnik, ki vodi zdravljenje mora upoštevati možnost insuficience nadledvične žleze, povezane z daljšim trajanjem zdravljenja s kortikosteroidi, kar lahko vpliva na predlagani imunomodulatorni režim.

Izločanje

Začasno pride do izločanja onasemnogen abeparvoveka, v glavnem s telesnimi izločki. Bolnikovim negovalcem 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 abeparvovekom.
- Plenice za enkratno uporabo je treba zapreti v dvojne plastične vrečke; nato se jih sme zavreči med gospodinjske odpadke.

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

Najpogosteje poročana neželena učinka po dajanju zdravila sta bila prehodno zvišanje ravni jetrnih aminotransferaz (12,4 %) in bruhanje (8,2%) (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri vseh bolnikih, zdravljenih z intravensko infuzijo onasemnogen abeparoveka, 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), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Seznam neželenih učinkov onasemnogen abeparoveka

Neželeni učinki, predstavljeni na podlagi organskih sistemov in prednostnih izrazov ter pogostnosti po MedDRA	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti	trombocitopenija
Bolezni prebavil	
Pogosti	bruhanje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	pireksija
Preiskave	
Zelo pogosti	zvišana raven aminotransferaz
Pogosti	zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost troponina-I

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pri do 12 % bolnikov, ki so se zdravili s priporočenim odmerkom, so poročali o zvišani ravni aminotransferaz, ki je za več kot 2-krat presejala ULN in je bila ocenjena kot povezana z raziskovanim zdravilom. Dva bolnika sta imela zvišano raven AST in ALT $> 20 \times$ ULN (eden od teh bolnikov je imel virusno okužbo). Ti bolniki so bili klinično asimptomatski, niso imeli znakov zlatenice ali klinično pomembne zvišane ravni bilirubina in niso izpolnjevali meril po Hyovem zakonu. Zvišanje ravni serumskih aminotransferaz se je popravilo ob zdravljenju s prednizolonom (glejte poglavji 4.2 in 4.4), bolniki pa so okrevali brez kliničnih posledic.

Izven kliničnih preskušanj so v povezavi z onasemnogen abeparvovekom poročali o primeru akutne resne poškodbe jeter, ko je bolnik nadaljeval zdravljenje z nusinersenom ter je imel pred zdravljenjem z onasemnogen abeparvovekom zvišane ravni AST in ALT $> 3 \times$ ULN. Bolnik je okrevl ob dodatnem zdravljenju s steroidi.

Prehodna trombocitopenija

Po dajanju zdravila so na več časovnih točkah opazili prehodna znižanja povprečnega števila trombocitov glede na izhodišče (4,1 %), ki so se običajno vrnila na normalno število v dveh tednih. Znižanja števila trombocitov so bila izrazitejša v prvem tednu zdravljenja. Nobeden od bolnikov ni imel kliničnih simptomov, povezanih z znižanjem števila trombocitov (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje ravni troponina-I

Po infuziji onasemnogen abeparvoveka so opazili zvišanja ravni srčnega troponina-I (3,1 %) do 0,2 mcg/l. V programu kliničnega preskušanja po uporabi onasemnogen abeparvoveka 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 abeparvovek, 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 presežali 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 abeparvovekom so vsi bolniki imeli titre protiteles proti AAV9, manjše ali enake 1 : 50, in so pozneje izkazali pričakovano 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 abeparvovekom, 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.

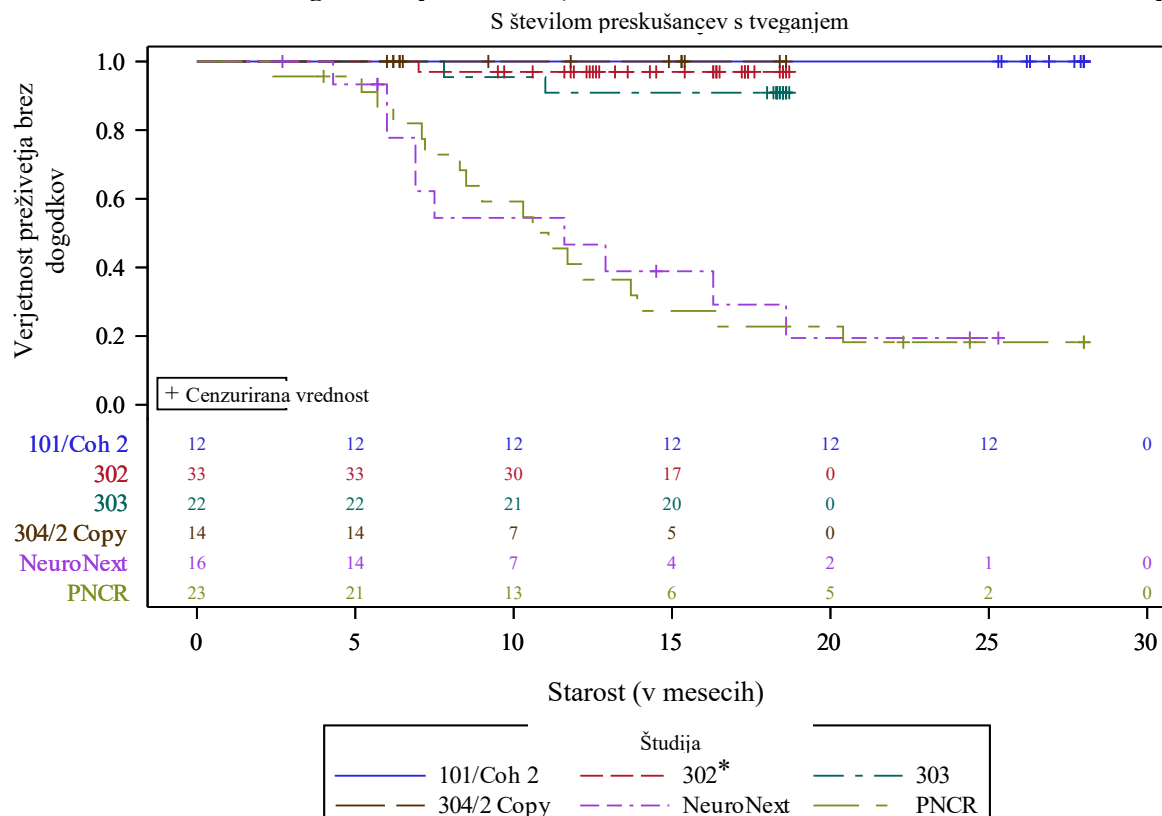
Onasemnogen abeparovek je nereplicirajoč se rekombinantni vektor AAV, ki uporablja kapsido AAV9 za uvedbo stabilnega, popolnoma funkcionalnega humanega transgena *SMN*. Dokazana je zmožnost kapside AAV9 za prehod skozi krvno-možgansko pregrado in transdukcijo motoričnih nevronov. Gen *SMN1*, ki je prisoten 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 bolezn 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 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*. Starost bolnikov ob dajanju zdravila je bila od 0,5 do 5,9 meseca. Od 22 vključenih bolnikov so trije bolniki prenehali sodelovati v študiji, od teh je pri dveh 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 dnevih) do smrti ali stalnega umetnega predihavanja, združeni podatki študij i.v. onasemnogen aberparovoka (CL-101, CL-302, CL-303, kohorta CL-304-2 copy)



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

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

*Študija AVXS-101-CL-302 je še nezaključena, multicentrična, odprta študija 3. faze uporabe AVXS-101 (genske nadomestne terapije) z eno skupino in enim odmerkom pri bolnikih s SMA tipa 1 z eno ali dvema kopijama gena *SMN2*, ki je podobna študiji AVXS-101-CL-303. Povprečna starost bolnikov v študiji na dan 31. decembra 2019 je bila 10,62 meseca (razpon od 1,8 do 15,4 meseca).

Pri 14 bolnikih v študiji CL-303, ki so dosegli mejnik najmanj 30-sekundnega samostojnega sedenja, je bila povprečna starost ob prvem dokazu tega mejnika 12,5 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 (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 %), šest bolnikov (27,2 %) pa je doseglo 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 303

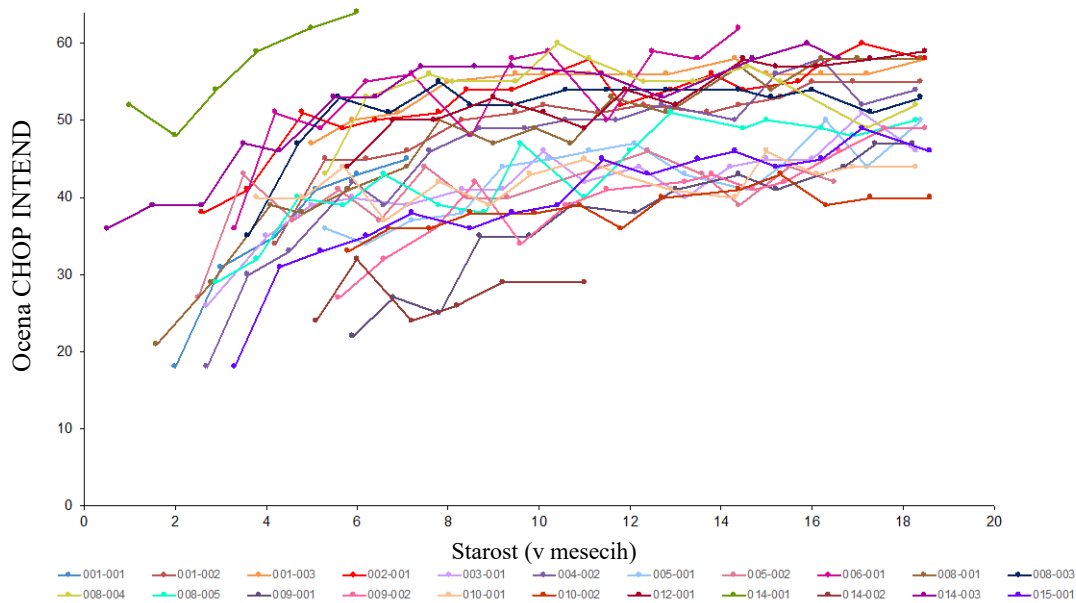
Videodokumentirani mejnik	Število bolnikov, ki so mejnik dosegli n/N (%)	Mediana starost ob dosežku mejnika (mesece)	95 % interval zaupanja
Nadzor glave	17/20 (85)	6,8	(4,77; 7,17)
Prevalitev s hrbta na bok	13/22 (59)	11,5	(7,77; 14,53)
30-sekundno sedenje brez opore (Bayley)	14/22 (64)	12,5	(10,17; 15,20)
Najmanj 10-sekundno sedenje brez opore (SZO)	14/22 (64)	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.

Opazili so tudi izboljšave motoričnih funkcij, izmerjene s testom nevromišičnih motenj pri dojenčkih, razvitim v Otroški bolnišnici v Filadelfiji (CHOP-INTEND; Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); glejte sliko 2. Enaindvajset bolnikov (95,5 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 bolnikov (64 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 50 in 5 bolnikov (23 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 60 . 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 303



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

Rezultate iz študije 303 podpira študija AVXS-101-CL-101 (študija 1. faze pri SMA tipa 1, študija 101), v kateri so 12 bolnikom (od 2,6 do 8,5 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, ki so prejeli predlagani terapevtski odmerek zdravila Zolgensma, se nadaljuje v dolgoročni študiji (do 5,7 leta po odmerjanju); vsi bolniki so bodisi ohranili vse že dosežene mejnike ali celo dosegli nove mejnike, na primer sedeli so z oporo, stali s pomočjo in hodili brez pomoči. Štirje od desetih bolnikov so med dolgotrajno študijo v nekem trenutku prejeli sočasno zdravljenje z nusinersenom. Ohranjanja učinkovitosti in doseganja mejnikov torej pri vseh bolnikih ni mogoče pripisati izključno onasemnogen abeparvoveku. Mejnik stanja s pomočjo sta na novo dosegla dva bolnika, ki nusinersena nista prejela.

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

Študija CL-304 je še nezaključena, globalna, odprta, večcentrična študija 3. faze intravenske uporabe AVXS-101 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

V času zadnjega obiska v študiji pred 31. decembrom 2019 so bili zdravljeni bolniki z dvema kopijama *SMN2* stari od 6 mesecev do 18,6 meseca in so v študiji v povprečju sodelovali že 10,5 meseca (razpon: 5,1–18,0 meseca). Vsi bolniki so bili živi in niso potrebovali stalnega umetnega predihavanja.

Osem bolnikov je doseglo samostojno sedenje najmanj 30 sekund pri starostnem razponu od 6,4 do 11,8 meseca, pri čemer je 7 od teh 8 bolnikov (87,5 %) doseglo samostojno sedenje pred starostjo 9,2 meseca, kar ustreza 99. percentilu za razvoj tega mejnika. Štirje bolniki so dosegli mejnik samostojne hoje (28,6 %). Ob koncu zbiranja podatkov 31. decembra 2019 je oceno CHOP-INTEND ≥ 60 doseglo dvanajst (12) bolnikov (85,7 %).

Kohorta 2

V času od zadnjega obiska v študiji pred 31. decembrom 2019 so bili zdravljeni bolniki s tremi kopijama *SMN2* stari od 3,3 in 15,1 meseca in so bili v študiji v povprečju 8,74 meseca (razpon: 2 do 13,9 meseca). Vsi bolniki so bili živi in niso potrebovali stalnega umetnega predihavanja. Deset od 15 bolnikov je lahko sedelo brez opore najmanj 30 sekund, 4 bolniki so lahko stali brez opore najmanj 3 sekunde, 2 bolnika pa sta bila sposobna samostojno prehoditi najmanj pet korakov. Trajanje spremljanja je prekratko za oceno razvoja bolnikov, zdravljenih z AVXS-101, v primerjavi z bolniki s tremi kopijama *SMN2* z naravnim potekom bolezni, ki imajo heterogeno klinično sliko. Zato trenutno ni mogoče dokončno sklepati o koristih v tej populaciji bolnikov.

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

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z onasemnogen abeparvovekom 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

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

Onasemnogen abeparvovek je bilo po infuziji mogoče odkriti v vzorcih telesnih izločkov. Onasemnogen abeparvovek se izloča v glavnem z blatom, pri čemer se večina zdravila izloči v 30 dneh po dajanju odmerka. Koncentracije onasemnogen abeparvoveka v urinu in slini so na dan po infuziji ustrezale 0,1 % do 0,01 % začetne koncentracije v telesu, nato pa so se znižale.

Biološka porazdelitev je bila ovrednotena pri dveh bolnikih, ki sta umrla 5,7 meseca oziroma 1,7 meseca po infuziji onasemnogen abeparvoveka 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, hrbtenjači, možganih in timusu. Imunološki test z obarvanjem za protein SMN je pokazal generalizirano izraženost SMN v motoričnih nevronih v hrbtenjači, 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 in transgena obsežna, pri čemer so največjo ekspresijo v splošnem opazili v srcu in jetrih ter izrazito ekspresijo v možganih in hrbtenjači. 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. Ugotovljeni učinki v jetrih so bili hipertrofija jetrnih celic, aktivacija Kupfferjevih celic in razpršena nekroza jetrnih celic. Raven brez opaznih škodljivih učinkov (NOAEL) za onasemnogen abeparvovek 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 atrijskih. 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.

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

V toksikološki študiji, opravljeni pri mladih odraslih primatih razen človeka, je intratekalno dajanje posameznega odmerka 3×10^{13} vg/osebek (mediana odmerka $1,08 \times 10^{13}$ vg/kg) onasemnogen abeparvoveka v položaju Trendelenburg brez zdravljenja s kortikosteroidi pripeljalo do minimalnega do izrazitega vnetja mononuklearnih celic (predvsem limfocitov) ganglijev dorzalne korenine v vseh pregledanih ravneh hrbtenjače s satelitozo nevronov, nekrozo nevronov ali popolno izgubo nevronov, redko z mineralizacijo. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

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

1 leto

Po odtajanju

Odtajanega 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 viale takoj shranite v hladilniku (2–8 °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 5 spodaj).

Preglednica 5 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

Bolnikova telesna masa (kg)	5,5 ml viala ^a	8,3 ml viala ^b	Skupno število vial v škatli
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

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Upoštevati je treba ustrezne previdnostne ukrepe, povezane z odstranjevanjem, nenamerno izpostavljenostjo in ravnanjem z onasemnogen abeparvovekom:

- Z brizgo z onasemnogen abeparvovekom je treba ravnati aseptično, v sterilnih pogojih.
- Med ravnanjem 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 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 onasemnogen abeparvovekom (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.
- 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.

Prejem in odtajanje vial

- Vial se bodo prevažale zamrznjene (≤ -60 °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.
- Odtajane 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 in pripravite infuzijsko vrečo, preden zdravilo injicirate bolniku v obliki intravenske infuzije skozi venski kateter

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

Začasno se lahko pojavi izločanje onasemnogen abeparvoveka, 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 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

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

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**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

AveXis, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
ZDA

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

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

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.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

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).
- **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
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.	Vmesna poročila, ki jih je treba predložiti z vsakim letnim podaljšanjem. Končno poročilo o študiji 2038.
Predlagatelj mora opraviti nadaljnjo oceno specifikacij končnega zdravila, ko bodo na voljo podatki o primarnih in sekundarnih ciljih študije za dodatne bolnike z dvema kopijama <i>SMN2</i> (tj. dokončanje CL-302 in kohorte 1 v CL-304 1). Na podlagi te ocene bi bilo treba ugotoviti, ali je za izboljšanje konsistentnosti serij in zagotovitev optimalnega kliničnega rezultata potrebno zoženje mej specifikacij za sproščanje.	Decembra 2021 z zaključkom študije CL-302 in kohorte 1 v študiji CL-304

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za potrditev učinkovitosti, varnosti in prenašanja enkratnega odmerka zdravila Zolgensma pri bolnikih, mlajših od 6 mesecev, s spinalno mišično atrofijo tipa 1 z eno ali dvema kopijama <i>SMN2</i> mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne podatke iz študije AVXS-101-CL-303	Končni rezultati: ob prvem letnem podaljšanju
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za potrditev učinkovitosti, varnosti in prenašanja enkratnega odmerka zdravila Zolgensma pri bolnikih, mlajših od 6 mesecev, s spinalno mišično atrofijo tipa 1 z eno ali dvema kopijama <i>SMN2</i> mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti vmesne in končne podatke iz študije AVXS-101-CL-302	Vmesni rezultati: ob vsakem letnem podaljšanju Končni rezultati: Avgust 2021
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za potrditev učinkovitosti, varnosti in prenašanja enkratnega odmerka zdravila Zolgensma pri gensko diagnosticiranih in presimptomatskih bolnikih, ki so v času zdravljenja stari 6 tednov ali manj in imajo SMA z bialelno delecijo <i>SMN1</i> in dvema ali tremi kopijami <i>SMN2</i> , mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti vmesne in končne podatke iz študije AVXS-101-CL-304	Vmesni rezultati: ob vsakem letnem podaljšanju Končni rezultati: Avgust 2026

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

AveXis EU Limited
Block B, The Crescent Building
Northwood, Santry
Dublin 9
D09 C6X8
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 dojenčkov in majhnih otrok, ki imajo redko in resno dedno bolezen, imenovano »spinalna mišična atrofija« (SMA).

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.

Zdravilo Zolgensma 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

Vaš otrok **NE sme dobiti zdravila Zolgensma**, če je alergičen na onasemnogen abeparvovek ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Otrokov zdravnik bo pred zdravljenjem opravil tudi teste 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, preden otrok prejme to zdravilo. Zdravilo Zolgensma lahko povzroči imunski odziv in s tem morebitno zvišanje ravni encimov, ki jih proizvajajo jetra.

Pri vašem otroku bodo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zolgensma opravili preiskave krvi za preverjanje delovanja jeter. Preiskave krvi za preverjanje morebitnega zvišanja ravni jetrnih encimov bodo redno opravljali tudi še najmanj 3 mesece po zdravljenju.

Okužba dihal

Če se pri vašem otroku pred zdravljenjem z zdravilom Zolgensma ali po njem razvije virusna okužba dihal (npr. prehlad, gripa ali bronhiolitis), bi to lahko povzročilo druge, resnejše zaplete. Znaki možne virusne okužbe dihal, na katere morate biti pozorni pri otroku, vključujejo kašljanje, piskajoče dihanje, kihanje, izcedek iz nosu, vneto grlo ali vročino. Če pri otroku opazite katerega od teh simptomov, o tem nemudoma obvestite otrokovega zdravnika.

Redne krvne preiskave

Zdravilo Zolgensma lahko povzroči znižanje števila krvnih ploščic v krvi (trombocitopenijo). Možni znaki nizkega števila krvnih ploščic, na katere morate biti pozorni, potem ko vaš otrok dobi zdravilo Zolgensma, vključujejo nenormalne podplutbe ali krvavitve (več informacij je v poglavju 4).

Zdravilo Zolgensma lahko povzroči zvišanje ravni beljakovine, ki je specifična za srce in se imenuje »troponin-I«, kar lahko kaže na poškodbo srca. Možni znaki, na katere morate biti pozorni, potem ko vaš otrok dobi zdravilo Zolgensma, vključujejo bledosivo/modro barvo kože, težave z dihanjem ter otekle okončine ali trebuh (več informacij je v poglavju 4).

Pri vašem otroku bodo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zolgensma opravili preiskave krvi za preverjanje števila krvnih ploščic in ravni troponina-I. Preiskave krvi za preverjanje morebitnih sprememb ravni krvnih ploščic in troponina-I bodo redno opravljali tudi še nekaj časa po zdravljenju.

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 nekaj časa dobival tudi zdravilo, imenovano »prednizolon« (glejte tudi poglavje 3). Ta spada v razred zdravil, imenovanih »kortikosteroidi«, in bo pomagal obvladovati morebitno zvišanje ravni jetrnih encimov, do katerega lahko pride pri otroku po zdravljenju z zdravilom Zolgensma. Otrokov zdravnik bo presodil, ali mora vaš otrok prejeti prednizolon ali drug kortikosteroid.

Cepjenja

Ker lahko kortikosteroidi vplivajo na delovanje imunskega sistema, **se bo otrokov zdravnik morda odločil, da je treba počakati s cepljenjem**, medtem ko otrok prejema prednizolon/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 viala 5,5 ml vsebuje 25,3 mg natrija, ena viala 8,3 ml pa 38,2 mg natrija.

Dodatne informacije za starše/negovalce

Napredovala SMA

Zdravilo Zolgensma lahko reši viabilne 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 bo zdravljenje z zdravilom Zolgensma lahko zelo

koristno. Zdravilo Zolgensma morda ne bo učinkovalo tako dobro pri otrocih s hudo mišično oslabelostjo 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 ti simptomi nakazujejo, da je potencialno izboljšanje po zdravljenju z zdravilom Zolgensma omejeno. 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. 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 plen 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 vašemu otroku dala zdravnik ali medicinska sestra, ki sta usposobljena za zdravljenje otrokove bolezni.

Količino zdravila Zolgensma, ki jo bo otrok dobil, bo izračunal otrokov zdravnik na podlagi otrokove telesne mase. Odmerek se meri v enotah, imenovanih »vektorski genomi«.

Priporočeni odmerek je $1,1 \times 10^{14}$ vektorskih genomov na kg telesne mase. Otrok bo zdravilo 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 zdravljenje s prednizolonom (ali drugim kortikosteroidom) v obliki, ki jo bo zaužil. Tudi odmerek kortikosteroida bo odvisen od otrokove telesne mase. Priporočeni dnevni odmerek prednizolona je 1 mg na kilogram telesne mase. Otrokov zdravnik bo izračunal celotni odmerek, ki ga otrok mora 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. Odmerek kortikosteroida, ki ga bo otrok dobival, bodo v tem času počasi zmanjševali, dokler se ne bo zdravljenje popolnoma ustavilo. Otrokov zdravnik vam bo pojasnil, kdaj in kako bo to zdravljenje prenehalo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila Zolgensma ali prednizolona, 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 (ti se lahko pojavijo pogosto, tj. pojavijo 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 otekle okončine ali trebuh – to so lahko znaki težav z delovanjem srca.

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 ravni jetrnih encimov (aminotferaz), ugotovi se s preiskavami krvi;

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

- zvišanje ravni jetrnih encimov (aspartat-aminotferaza, alanin-aminotferaza), ugotovi se s preiskavami krvi;
- 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

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.

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} vg/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.

Vsaka škatla vsebuje od 2 do 14 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

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 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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. 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 $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), ali 4 ure pri sobni temperaturi (od 20 do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- pri pakiranjih, ki vsebujejo do 14 vial – počakajte 16 ur, da se odtajajo v hladilniku (od 2 do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), ali 6 ur pri sobni temperaturi (od 20 do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

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 in pripravite infuzijsko vrečo, 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 s fiziološko raztopino.

Odlaganje

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

Pojavi se lahkočasno 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.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.