

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

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

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

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mmol natriumia/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas tai lähes opaakki, väritön tai himmeän valkoinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zolgensma on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Ennen onasemnogeeniabeparvoveekin antoa on suoritettava ainakin seuraavat lähtötilanteen laboratoriotutkimukset:

- AAV9-vasta-ainetutkimus käyttämällä asianmukaista validoitua määritysmenetelmää
- maksan toimintakoe: alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT), kokonaisbilirubiini, albumiini, protrombiiniaika, osittainen tromboplastiiniaika ja INR-arvo,
- kreatiniini,
- täydellinen verenkuva (mukaan lukien hemoglobiini- ja trombosyyttiarvot), ja
- troponiini-I.

Onasemnogeeniabeparvoveekkihoidon ajoitusta vahvistettaessa on otettava huomioon tarvittava maksan toiminnan, trombosyyttien ja troponiini-I:n arvojen huolellinen seuranta lääkkeen annon jälkeen, sekä kortikosteroidihoidon tarve (ks. kohta 4.4).

Vakavaoireisen systeemisen immuunivasteen kohonneen riskin vuoksi on suositeltavaa, että potilaan yleinen terveydentila on kliinisesti vakaa (esim. nesteytyksen ja ravitsemuksen tila, potilaalla ei ole infektiota) ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiota. Akuuttien tai kroonisten hallitsemattomien aktiivisten infektioiden tapauksessa hoitoa on lykättävä siihen saakka, kunnes infektio on parantunut ja potilaan tila on kliinisesti vakaa (ks. alakohtat 4.2 ”Immunomodulatorinen hoito” ja 4.4 ”Systeeminen immuunivaste”).

Annostus

Ainoastaan kertainfuusiona laskimoon.

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

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

Taulukko 1 Potilaan painoon perustuva suositeltu annostus

Potilaan painoalue (kg)	Annos (vg)	Annoksen kokonaismäärä ^a (ml)
2,6–3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1–3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6–4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1–4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6–5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1–5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6–6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1–6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6–7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1–7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6–8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1–8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6–9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1–9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6–10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1–10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6–11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1–11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6–12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1–12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6–13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1–13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6–14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1–14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6–15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1–15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6–16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1–16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6–17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1–17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6–18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1–18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6–19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1–19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6–20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1–20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6–21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^a HUOM: Pakkauksen sisältämien injektiopullojen lukumäärä ja pakkausten lukumäärä määräytyvät painon mukaan. Annosmäärä lasketaan käyttämällä potilaan painoalueen ylärajaa.

Immunomodulatorinen hoito

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

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

Immunomodulatorinen hoito suositellaan aloitettavaksi 24 tuntia ennen onasemnogeeniabeparvoveekin infuusiota noudattamalla alla olevaa hoito-ohjelmaa (ks. taulukko 2). Jos hoito-ohjelman missä tahansa vaiheessa potilailla ei saada riittävää vastetta suun kautta annettavalla vuorokausiannoksella, joka vastaa 1 mg prednisolonia painokiloa kohden, on potilaan kliininen tilanne huomioiden harkittava lasten gastroenterologin tai hepatologin konsultoimista viipymättä ja suositellun immunomodulatorisen hoito-ohjelman muokkaamista mukaan lukien annoksen suurentamista, pidempää hoidon kestoa, tai kortikosteroidiannoksen asteittaiseen pienentämiseen käytettävän aikajakson pidentämistä (ks. kohta 4.4). Jos potilas ei siedä suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa, voidaan kliinisen tarpeen vaatiessa harkita laskimoon annettavaa kortikosteroidia.

Taulukko 2 Infuusiota edeltävä ja infuusion jälkeinen immunomodulatorinen hoito

Infuusiota edeltävä hoito	24 tuntia ennen onasemnogeeniabeparvoveekin antoa	Suun kautta annettava prednisoloni 1 mg/kg/vuorokausi (tai vastaava, jos käytetään jotain muuta kortikosteroidia)
Infuusion jälkeinen hoito	30 vuorokauden ajan (mukaan lukien onasemnogeeniabeparvoveekin antopäivä)	Suun kautta annettava prednisoloni 1 mg/kg/vuorokausi (tai vastaava, jos käytetään jotain muuta kortikosteroidia)
	Minkä jälkeen 28 vuorokauden ajan: <i>Potilaille, joilla löydökset eivät ole merkitseviä (normaali kliininen status, kokonaisbilirubiini ja joiden ALAT- ja ASAT-arvot ovat molemmat alle $2 \times$ normaalin ylärajan [ULN]) 30 vuorokauden ajanjakson lopussa:</i> tai <i>Potilaille, joiden maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavia 30 vuorokauden ajanjakson lopussa: jatketaan kunnes ASAT- ja ALAT-arvot ovat alle $2 \times$ normaalin ylärajan (ULN) ja kaikki muut analyysiarvot (esim. kokonaisbilirubiini) palautuvat normaalirajoihin, minkä jälkeen kortikosteroidiannosta pienennetään vähitellen 28 vuorokauden ajan tai tarvittaessa pidempään.</i>	Systeemisten kortikosteroidien annosta pienennetään asteittain. Prednisolonin (tai vastaavan, jos käytetään jotain muuta kortikosteroidia) asteittainen pienentäminen, esim. 2 viikon ajan 0,5 mg/kg/vuorokausi ja sen jälkeen 2 viikon ajan 0,25 mg/kg/vuorokausi suun kautta annettavaa prednisolonia Systeemiset kortikosteroidit (vastaten suun kautta annettavaa prednisolonia 1 mg/kg/vuorokausi) Systeemisten kortikosteroidien annosta pienennetään asteittain.

Maksan toimintaa (ALAT, ASAT, kokonaisbilirubiini) on tarkkailtava säännöllisin väliajoin vähintään 3 kuukauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen (viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja koko sen ajan, kun kortikosteroidiannosta pienennetään asteittain, ja sen jälkeen kahden viikon välein vielä yhden kuukauden ajan) ja kliinisen tarpeen mukaan. Jos maksan toimintakokeiden tulokset huononevat ja/tai potilaalla on akuutteja sairauden oireita ja/tai löydöksiä, on potilaan kliininen tila arvioitava viipymättä ja tilaa on seurattava tiiviisti (ks. kohta 4.4).

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

Erityispotilaat

Munuaisten vajaatoiminta

Onasemnogeeniabeparvoveekin turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole vahvistettu, ja onasemnogeeniabeparvoveekkihoitoa on harkittava huolellisesti. Annoksen muuttamista ei pidä harkita.

Maksan vajaatoiminta

Onasemnogeeniabeparvoveekkiä ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ALAT-, ASAT- tai kokonaisbilirubiiniarvo (paitsi jos tämä liittyy vastasyntyneen keltaisuuteen) on $> 2 \times \text{ULN}$ tai jotka ovat seropositiivisia hepatiitti B- tai hepatiitti C-virukselle. Onasemnogeeniabeparvoveekkihoitoa on harkittava varovaisesti potilaille, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Annoksen muuttamista ei pidä harkita.

0SMN1/1SMN2-genotyyppi

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

Anti-AAV9-vasta-aineet

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

Pediatriset potilaat

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

Vähintään 2-vuotiaista tai yli 13,5 kg painavista potilaista on vain niukasti kokemusta. Onasemnogeeniabeparvoveekin turvallisuutta ja tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on annettu kohdassa 5.1. Annoksen muuttamista ei pidä harkita (ks. taulukko 1).

Antotapa

Laskimoon.

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

Toissijaisen (vara-) katettrin laittaminen on suositeltavaa siltä varalta, että ensisijainen katetri tukkiutuu. Infuusion päätyttyä infuusioletku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa suoritettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja organismeja. Tästä syystä terveydenhuoltohenkilöstön on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käsineiden, suojalasien, laboratoriotakin ja hihojen käyttö) valmisteen käsittelyssä ja annossa (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 tarkemmat ohjeet onasemnogeneeniabeparvoveekin saattamisesta käyttökuntoon, käsittelystä, vahingossa tapahtuneesta altistuksesta ja hävittämisestä (myös kehon eritteiden asianmukaisesta käsittelystä).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Potilaalla jo entuudestaan oleva immunitetti AAV9:ta vastaan

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

Pitkälle edennyt spinaalinen lihasatrofia (SMA)

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

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

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

Immunogeenisuus

Onasemnogeneeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen AAV9-kapsidia kohtaan syntyy immuunivaste, mukaan lukien vasta-aineen muodostuminen AAV9-kapsidia kohtaan ja T-soluvälitteinen immuunivaste, kohdassa 4.2 suositellusta immunomodulatorisesta hoito-ohjelmasta huolimatta (ks. myös alakohta ”*Systeeminen immuunivaste*” jäljempänä).

Maksatoksisuus

Immuunivälitteinen maksatoksisuus ilmenee yleensä ALAT- ja/tai ASAT-arvon nousuna. Onasemnogeeniabeparvoveekkihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuutteja vakavia maksavaurioita ja akuuttia maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Tapaukset ovat tyypillisesti ilmaantuneet 2 kuukauden kuluessa infuusiosta siitä huolimatta, että potilas on saanut kortikosteroidihoitoa ennen infuusiota ja sen jälkeen. Immuunivälitteinen maksatoksisuus saattaa edellyttää immunomodulatorisen hoidon muokkaamista mukaan lukien pidempää hoidon kestoa, annoksen suurentamista tai kortikosteroidiannoksen asteittaiseen pienentämiseen käytettävän aikajakson pidentämistä (ks. kohta 4.8).

- Onasemnogeeniabeparvoveekkihoidon riskit ja hyödyt on huolellisesti punnittava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on entuudestaan maksan vajaatoiminta.
- Potilailta, joilla on entuudestaan maksan vajaatoiminta tai akuutti maksan virusinfektio, voi olla kohonnut akuutin vakavan maksavaurion kehittymisen riski (ks. kohta 4.2).
- Pienestä tutkimuksesta, johon osallistui noin 1,5–9-vuotiaita $\geq 8,5 - \leq 21$ kg painavia lapsia, saadut tiedot viittaavat siihen, että ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on näillä potilailla yleisempää (23 potilaalla 24:stä) verrattuna $< 8,5$ kg painavilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin (31 potilaalla 99:stä) (ks. kohta 4.8).
- AAV-vektorin antaminen aiheuttaa usein aminotransferaasiarvojen kohoamista.
- Akuuttia vakavaa maksavauriota ja akuuttia maksan vajaatoimintaa on esiintynyt onasemnogeeniabeparvoveekkihoidon yhteydessä. Kuolemaan johtaneita akuutteja maksan vajaatoimintatapauksia on ilmoitettu (ks. kohta 4.8).
- Maksan toiminta on tarkistettava kaikilta potilailta lääkärintutkimuksen ja laboratoriokokeiden avulla ennen infuusiota (ks. kohta 4.2).
- Kaikille potilaille on annettava systeemistä kortikosteroidia ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiota ja infuusion jälkeen, jotta mahdollinen aminotransferaasiarvojen nousu jäisi mahdollisimman pieneksi (ks. kohta 4.2).
- Maksan toimintaa on seurattava tasaisin väliajoin vähintään 3 kuukauden ajan infuusion jälkeen, ja kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).
- Jos maksan toimintakokeiden tulokset huononevat ja/tai potilaalla on akuutteja sairauden oireita tai löydöksiä, on potilaan kliininen tila arvioitava viipymättä ja tilaa on seurattava tiiviisti.
- Maksavauriota epäiltäessä suositellaan viipymättä konsultoimaan lasten gastroenterologia tai hepatologia, suositellun immunomodulatorisen hoito-ohjelman muokkaamista ja lisäkokeiden tekemistä (esim. albumiini, protrombiiniaika, osittainen tromboplastiiniaika ja INR-arvo).

ASAT/ALAT/kokonaisbilirubiiniarvo on määritettävä viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen ja koko kortikosteroidiannoksen asteittaiseen pienentämiseen käytettävän aikajakson ajan. Kortikosteroidiannoksen asteittaista pienentämistä ei pidä harkita ennen kuin ASAT/ALAT-arvot ovat alle $2 \times$ normaalin ylärajan (ULN) ja kaikki muut testitulokset (esim. kokonaisbilirubiini) ovat palanneet normaaleiksi (ks. kohta 4.2). Jos potilaan tila on kliinisesti vakaa eikä merkittäviä löydöksiä ole kortikosteroidiannoksen asteittaiseen pienentämiseen käytetyn aikajakson lopussa, on maksan toiminnan seuraamista jatkettava kahden viikon välein vielä yhden kuukauden ajan.

Trombosytopenia

Ohimenevää trombosyyttien määrän laskua, joista muutamaiset tapaukset täyttivät trombosytopenian kriteerit, havaittiin onasemnogeeniabeparvoveekkiin liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa. Useimmissa tapauksissa alhaisin trombosyyttiarvo esiintyi ensimmäisellä viikolla onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa on ilmennyt trombosyyttiarvoja $< 25 \times 10^9/l$ kolmen viikon kuluessa valmisteen antamisen jälkeen.

Trombosyyttien määrä on määritettävä ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion antoa ja määrää on seurattava tiiviisti infuusion jälkeisten kolmen viikon aikana, ja tämän jälkeen säännöllisesti, vähintään viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja joka toinen viikko vielä toisen ja kolmannen kuukauden aikana, kunnes trombosyyttien määrä palautuu lähtötasoon.

Pienestä tutkimuksesta, johon osallistui noin 1,5–9-vuotiaita $\geq 8,5 - \leq 21$ kg painavia lapsia, saadut tiedot viittaavat siihen, että trombosytopenia on näillä potilailla yleisempää (20 potilaalla 24:stä) verrattuna $< 8,5$ kg painavilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin (22 potilaalla 99:stä) (ks. kohta 4.8).

Tromboottinen mikroangiopatia

Onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion yhteydessä on ilmoitettu useampia tromboottinen mikroangiopatia (TMA) -tapauksia (ks. kohta 4.8). Yleensä tapaukset ilmaantuivat kahden ensimmäisen viikon kuluessa onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiosta. Tromboottinen mikroangiopatia on akuutti ja henkeä uhkaava tila, johon liittyvät trombosytopenia ja mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia. Kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu. Myös akuutteja munuaisvaurioita on havaittu. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu samanaikaisesta immuunijärjestelmän aktivaatiosta (esim. infektiot, rokotukset) (ks. tiedot rokotteiden antamisesta kohdista 4.2 ja 4.5).

Trombosytopenia on olennainen tekijä tromboottisessa mikroangiopatiassa, minkä vuoksi trombosyyttiarvoja on seurattava tiiviisti infuusion jälkeisten kolmen viikon aikana ja tämän jälkeen säännöllisesti (katso kohta ”Trombosytopenia”). Jos potilaalle ilmaantuu trombosytopeniaa, on tilannetta viipymättä arvioitava laajemmin ja potilas tutkittava hemolyyttisen anemian ja munuaistoiminnan häiriöiden havaitsemiseksi. Jos potilaalla on tromboottiseen mikroangiopatiaan sopivia kliinisiä löydöksiä, oireita tai laboratoriolöydöksiä, on välittömästi konsultoitava erikoislääkärinä tromboottisen mikroangiopatian hoitamiseksi kliinisen tarpeen mukaan. Potilaan huoltajille on kerrottava tromboottisen mikroangiopatian merkeistä ja oireista. Oireiden ilmaantuessa on kehoitettava hakeutumaan kiireellisesti lääkärin hoitoon.

Troponiini-I:n kohonnut arvo

Sydäntroponiini-I:n pitoisuuden nousua on havaittu onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8). Troponiini-I:n pitoisuuden nousu joillakin potilailla saattaa olla merkki mahdollisesta sydänlihaskvauriosta. Näiden löydösten ja hiirellä havaitun sydäntoksisuuden vuoksi troponiini-I:n pitoisuudet on määritettävä ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusion antoa ja pitoisuutta on seurattava vähintään 3 kuukauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekin annon jälkeen tai kunnes pitoisuudet palaavat normaalille viitealueelle spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla. Kardiologian erikoislääkärin konsultointia on harkittava tarpeen mukaan.

Systeeminen immuunivaste

Vakavaoireisen systeemisen immuunivasteen kohonneen riskin vuoksi on suositeltavaa, että potilaan yleinen terveydentila on kliinisesti vakaa (esim. nesteytyksen ja ravitsemuksen tila, potilaalla ei ole infektiota) ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiota. Hoitoa ei pidä aloittaa silloin, jos potilaalla on aktiivinen joko akuutti (kuten akuutti hengitystieinfektio tai akuutti hepatiitti) tai hallitsematon krooninen (kuten krooninen aktiivinen B-hepatiitti) infektio. On odotettava infektion paranemista ja potilaan kliinisen tilan vakaantumista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Immunomodulatorinen hoito (ks. kohta 4.2) saattaa myös vaikuttaa immuunivasteeseen infektoita (esim. hengitystieinfektioita) kohtaan, mikä voi mahdollisesti aiheuttaa infektion vaikeampia taudinkuvia. Onasemnogeeniabeparvoveekilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli infektio. Tehostettua valppautta infektioiden ennalta ehkäisemisessä, seurannassa ja hoidossa suositellaan ennen onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiota ja sen jälkeen. Ennalta ehkäisevää RSV (respiratory syncytial virus) -kausirokotetta suositellaan ja se on pidettävä ajan tasalla. Potilaan rokotusohjelmaa on muutettava mahdollisuuksien mukaan, jotta kortikosteroidi voidaan antaa samanaikaisesti onasemnogeeniabeparvoveekki-infuusiota ennen ja infuusion jälkeen (ks. kohta 4.5).

Jos kortikosteroidihoito on pitkäkestoinen tai annosta suurennetaan, hoitavan lääkärin on oltava tietoinen lisämunaisten vajaatoiminnan riskistä.

Vektori-integraatiosta johtuva tuumorigeenisuusriski

On olemassa teoreettinen riski vektori-DNA:n integroitumisesta genomiin, ja tämän seurauksena tuumorigeenisuudesta.

Onasemnogeeniabeparvoveekki koostuu ei-replikoivasta AAV9-vektorista, jonka DNA säilyy suurelta osin episomaalisessa muodossa. Harvinaisissa tapauksissa on mahdollista, että vektori integroituu satunnaisesti ihmisen DNA:han, kun käytetään rekombinantti-AAV-vektoria. Yksittäisten integraatiotapahtumien kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta tiedetään, että ne voivat mahdollisesti lisätä tuumorigeenisuuden riskiä.

Tähän mennessä ei ole raportoitu onasemnogeeniabeparvoveekkihoitoon liittyviä maligniteetteja. Jos potilaalle ilmaantuu kasvain, tulee ottaa yhteyttä myyntiluvan haltijaan, joka antaa ohjeet potilasnäytteiden keräämisestä tutkittavaksi.

Erittyminen

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

- Hyvää käsihygieniaa on noudatettava vähintään 1 kuukauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekkihoidon jälkeen, kun ollaan kontaktissa potilaan kehon eritteisiin.
- Kertakäyttövaipat voidaan laittaa sinetöitäviin kaksinkertaisiin muovipusseihin ja hävittää talousjätteen mukana.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Zolgensma-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja siirteiksi.

Natriumpitoisuus

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

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

Rokotukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Onasemnogeneeniabeparvoveekilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Onasemnogeneeniabeparvoveekin turvallisuutta arvioitiin 5 avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 99 potilaalla, jotka saivat onasemnogeneeniabeparvoveekkia suositusannoksena ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Yleisimmin ilmoitettuja annon jälkeisiä haittavaikutuksia olivat maksaentsyymiarvojen kohoaminen (24,2 %), maksatoksisuus (9,1 %), oksentelu (8,1 %), trombosytopenia (6,1 %), troponiiniarvon kohoaminen (5,1 %) ja kuume (5,1 %) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Onasemnogeneeniabeparvoveekkiin liittyneet haittavaikutukset kaikilla potilaille, joiden saamalla laskimoinfuusiolla (suositusannos) oli syysuhde hoitoon nähden, on esitetty taulukossa 3.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Onasemnogenebeparvoveekin käyttöön liittyneet haittavaikutukset

Haittavaikutukset MedDRA:n elinjärjestelmäluokkien, suositeltujen termien ja esiintyvyyksiheiden mukaisesti	
Veri ja imukudos	
Yleinen	Trombosytopenia ¹⁾
Melko harvinainen	Tromboottinen mikroangiopatia ²⁾³⁾
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Oksentelu
Maksa ja sappi	
Yleinen	Maksatoksisuus ⁴⁾
Melko harvinainen	Akuutti maksan vajaatoiminta ²⁾³⁾
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Kuume
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Maksaentsyymiarvon kohoaminen ⁵⁾
Yleinen	Troponiiniarvon kohoaminen ⁶⁾
¹⁾ Trombosytopenia kattaa trombosytopenian ja trombosyyttiarvon laskun. ²⁾ Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia, joita on ilmoitettu ennen markkinoille tuloa tehtyjen kliinisten tutkimusten ulkopuolella, mukaan lukien markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. ³⁾ Sisältää kuolemaan johtaneita tapauksia. ⁴⁾ Maksatoksisuus kattaa rasvamaksan ja suuret transaminaasiarvot. ⁵⁾ Maksaentsyymiarvon kohoaminen kattaa ALAT-arvon kohoamisen, ammoniakkiarvon kohoamisen, ASAT-arvon kohoamisen, GGT-arvon kohoamisen, maksaentsyymiarvon kohoamisen, maksan toimintakoearvon kohoamisen ja transaminaasiarvojen kohoamisen. ⁶⁾ Troponiiniarvon kohoaminen kattaa troponiiniarvon kohoamisen, troponiini-T-arvon kohoamisen ja troponiini-I-arvon kohoamisen (ilmoitettu kliinisten tutkimusten ulkopuolella, mukaan lukien markkinoille tulon jälkeisessä käytössä).	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

Kliinisessä kehitysohjelmassa (ks. kohta 5.1) transaminaasiarvojen kohoamista $> 2 \times$ normaalin ylärajan (ULN) (ja joissakin tapauksissa $> 20 \times$ ULN) havaittiin 31 %:lla suositeltua annosta saaneista potilaista. Potilaat olivat kliinisesti oireettomia eikä heillä esiintynyt kliinisesti merkitsevää bilirubiinin nousua. Seerumin transaminaasipitoisuuksien nousu korjaantui yleensä prednisolonihoidolla, ja potilaat toipuivat ilman kliinisiä seuraamuksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä, on ilmoitettu tapauksia, joissa lapsille ilmaantui akuutin maksan vajaatoiminnan merkkejä ja oireita (kuten keltaisuutta, koagulopatiaa, enkefalopatiaa) tyypillisesti 2 kuukauden kuluessa onasemnogenebeparvoveekkihoidosta siitä huolimatta, että he olivat saaneet kortikosteroidihoitoa ennen ja jälkeen infuusion. Kuolemaan johtaneita akuutteja maksan vajaatoimintatapauksia on ilmoitettu.

Tutkimuksessa (COAV101A12306), johon osallistui 24 lasta (paino $\geq 8,5 - \leq 21$ kg, ikä noin 1,5–9 vuotta; 21 lopetti aiemman SMA-hoidon), havaittiin transaminaasiarvojen nousua 23 potilaalla 24:stä. Potilaat olivat oireettomia, eivätkä bilirubiiniarvot kohonneet. ASAT- ja ALAT-arvojen nousua hoidettiin kortikosteroideilla, tyypillisesti pitkäkestoisesti (17 potilasta jatkoi prednisolonihoitoa viikolla 26 ja 6 potilasta sai prednisolonihoitoa edelleen viikolla 52) ja/tai suuremmalla annoksella.

Ohimenevä trombositopenia

Kliinisessä kehitysohjelmassa (ks. kohta 5.1) havaittiin ohimenevää trombositopeniaa useana annoksen jälkeisenä ajankohtana. Arvot palautuivat yleensä kahden viikon kuluessa. Trombosyyttiarvojen laskut olivat selvempiä hoidon ensimmäisellä viikolla. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksista, joissa trombosyyttitasot ovat laskeneet kolmen viikon sisällä valmisteen antamisen jälkeen ohimenevästi tasolle $< 25 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksessa (COAV101A12306), johon osallistui 24 lasta (paino $\geq 8,5 - \leq 21$ kg, ikä noin 1,5–9 vuotta), trombositopeniaa havaittiin 20 potilaalla 24:stä.

Troponiini-I:n tasojen nousu

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

Immunogeenisuus

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

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

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

Kukaan onasemnogeeniabeparvoveekkihoitoa saaneesta potilaasta ei osoittanut immuunivastetta transgeenille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

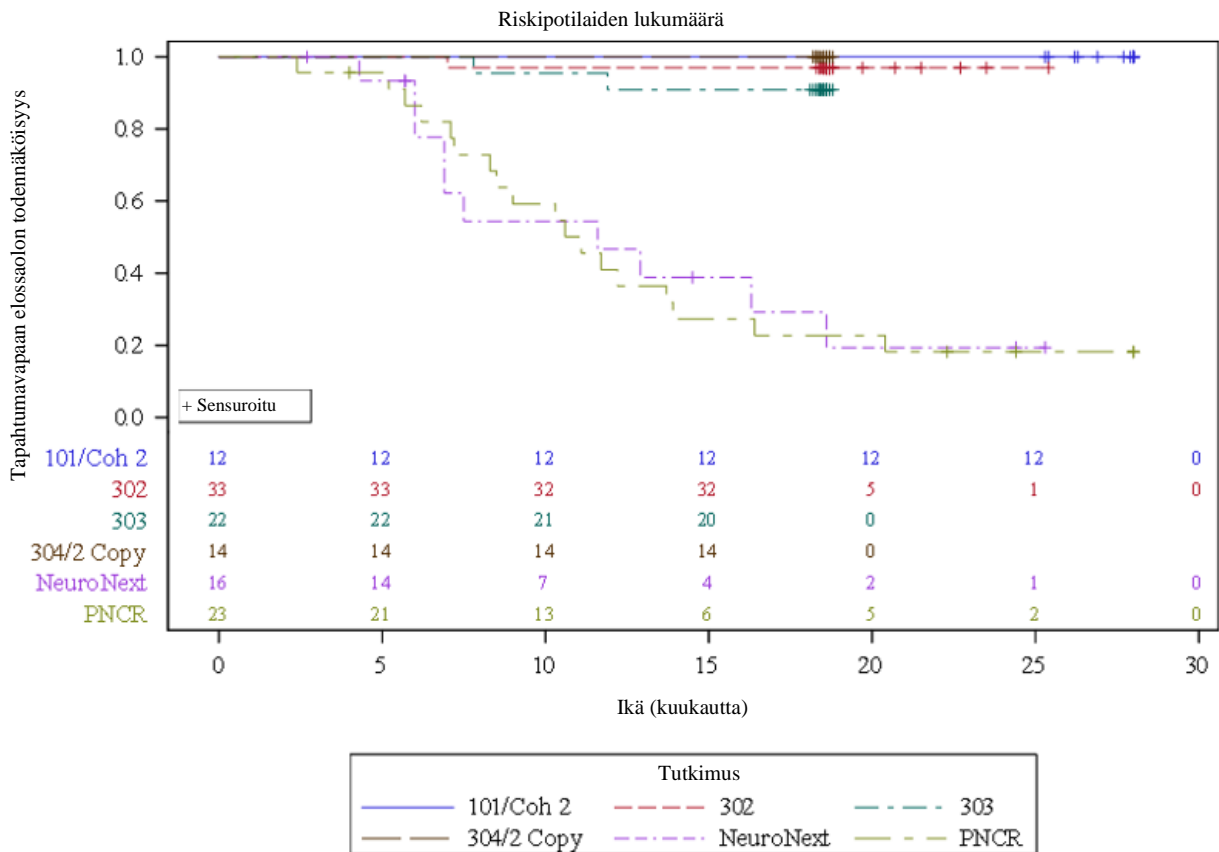
AVXS-101-CL-303 vaiheen 3 tutkimus potilaille, joilla on tyypin 1 SMA

AVXS-101-CL-303 (tutkimus CL-303) on vaiheen 3, avoin, yksihaarainen kerta-annostutkimus laskimoon annetun onasemnogenebeparvoveekin hoitoannoksella ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Tutkimukseen otettiin mukaan kaksikymmentäkaksi potilasta, joilla oli tyypin 1 SMA ja *SMN2*:n 2 kopiota. Yksikään 22 potilaasta ei tarvinnut noninvasiivista ventilaatiotukea ja kaikki potilaat pystyivät syömään suun kautta (eivät tarvinneet muuta kuin peroraalista ravitsemusta) ennen onasemnogenebeparvoveekkihoitoa. CHOP-INTEND-pistemäärän (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) keskiarvo oli lähtötilanteessa 32,0 (vaihteluväli 18–52). Kyseisten 22 potilaan ikäkeskiarvo hoitoajankohtana oli 3,7 kuukautta (0,5–5,9 kuukautta).

Näistä 22:sta mukaan otetusta potilaasta 21 saavutti ilman jatkuvaa ventilaatiota (tapahtumavapaa elossaolo, event-free survival) $\geq 10,5$ kuukauden iän, 20 potilasta saavutti ≥ 14 kuukauden iän (rinnakkainen ensisijainen tehon päätetapahtuma) ja 20 potilasta saavutti 18 kuukauden iän ilman tapahtumia.

Kolme potilasta ei ollut tutkimuksessa mukana loppuun asti. Näistä 2:lla oli tapahtuma (kuolema tai jatkuva ventilaatio), mikä johti tapahtumavapaan elossaolon todennäköisyyteen 90,9 % (95 %:n luottamusväli: 79,7 %; 100,0 %) (elossa ilman jatkuvaa ventilaatiota) 14 kuukauden iässä, ks. kuva 1.

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



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research, sairauden luonnollisen kulun kohortti.

NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, sairauden luonnollisen kulun kohortti.

Mediaani-ikä niillä CL-303-tutkimuksen 14 potilaalla, jotka saavuttivat ensimmäisinä kyvyn istua itsenäisesti ilman tukea vähintään 30 sekunnin ajan millä tahansa käynnillä tutkimuksen aikana, oli 12,6 kuukautta (aikaväli: 9,2 ja 18,6 kuukauden välillä). Kolmetoista potilasta (59,1 %) saavutti kyvyn istua itsenäisesti vähintään 30 sekunnin ajan, mikä todettiin 18 kuukauden iässä tehdyllä käynnillä (yhdistetty päätetapahtuma, $p < 0,0001$). Yksi potilas saavutti kyvyn istua itsenäisesti 30 sekunnin ajan 16 kuukauden iässä, mutta tätä saavutusta ei ole vahvistettu 18 kuukauden iässä tehdyllä käynnillä. Yhteenveto videotallenteelta vahvistetuista saavutuksista kehityksessä CL-303-tutkimukseen osallistuneilla potilailla on esitetty taulukossa 4. Kolme potilasta ei saavuttanut mitään motorisista kehitystasoista (13,6 %) ja toiset 3 potilasta (13,6 %) saavutti pään hallintakyvyn, mikä oli heidän parhain motorinen kehitystaso, ennen viimeistä tutkimuskäyntiä 18 kuukauden ikäisenä.

Taulukko 4 Kulunut mediaaniaika videotallenteelle dokumentoituihin motorisiin kehitystasoihin, tutkimus CL-303

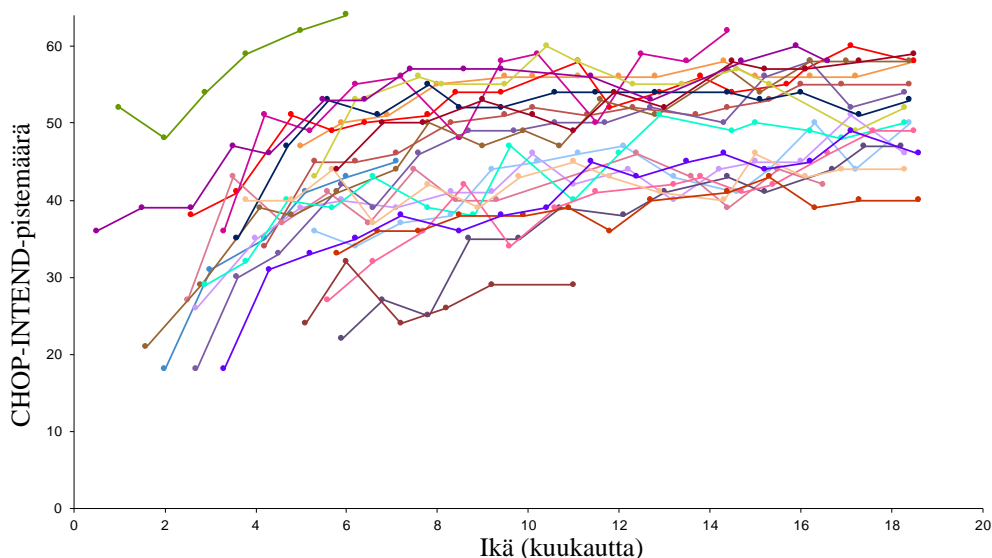
Videotallenteelle dokumentoitu kehitystaso	Kehitystason saavuttaneiden potilaiden lukumäärä n/N (%)	Mediaani-ikä kehitystason saavuttamiseen (kuukautta)	95 %:n luottamusväli
Pään hallintakyky	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Selinmakuulta kääntyminen kyljelleen	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Kyky istua ilman tukea 30 sekunnin ajan (Beyley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Kyky istua ilman tukea vähintään 10 sekunnin ajan (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

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

Yksi potilas (4,5 %) kykeni myös kävelemään tuen avulla 12,9 kuukauden iässä. Sairauden luonnollisen kulun mukaan potilaiden, jotka täyttivät tutkimukseen mukaanoton kriteerit, ei odoteta saavuttavan kykyä istua ilman tukea. Lisäksi 18 potilasta 22:sta ei ollut riippuvaisia ventilaatiotuesta 18 kuukauden iässä.

Liiketoiminnoissa havaittiin myös tapahtuneen parannuksia mitattuna CHOP-INTEND-pistemäärillä, ks. kuva 2. Kaksikymmentäyksi potilasta (95,5 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 40 , neljätoista potilasta (63,6 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 50 , ja yhdeksän potilasta (40,9 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 58 . Potilaat, joilla on hoitamaton tyyppin 1 SMA eivät lähes koskaan saavuta CHOP-INTEND-pistemäärää ≥ 40 . Motorisen kehitystason saavuttaminen havaittiin joillakin potilailla siitä huolimatta, että CHOP-INTEND-pistemäärät saavuttivat tasannevaiheen. Selvää yhteyttä CHOP-INTEND-pistemäärien ja motoristen kehitystasojen saavuttamisen välillä ei havaittu.

Kuva 2 Motorisen toimintakyvyn CHOP-INTEND-pistemäärät, tutkimus CL-303 (N=22)



AVXS-101-CL-302 vaiheen 3 tutkimus potilailla, joilla on tyypin 1 SMA

AVXS-101-CL-302 (tutkimus CL-302) on vaiheen 3 avoin yksihaarainen kerta-annostutkimus laskimoon annetun onasemnogeneeniabeparvoveekin hoitoannoksella ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Tutkimukseen otettiin 33 potilasta, joilla on tyypin 1 SMA ja kaksi *SMN2*-geenin kopiota. Yhdeksän potilaan (27,3 %) ilmoitettiin tarvinteen ventilaatiohoitoa ja yhdeksän potilaan (27,3 %) tukea ruokailuun ennen onasemnogeneeniabeparvoveekkihoitoa. Lähtötilanteessa 33 potilaan keskimääräinen CHOP-INTEND-pistemäärä oli 27,9 (vaihteluväli 14–55). 33 potilaan keskimääräinen ikä hoidon antoajankohtana oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli 1,8–6,0 kuukautta).

Tutkimukseen otetuista 33 potilaasta (Efficacy Completers -populaatio) yhden (3 %) ikä oli annoksen antohetkellä tutkimussuunnitelman mukaisen ikävälän ulkopuolella, joten potilasta ei otettu mukaan hoitoaikomuspopulaatioon (intent-to-treat [ITT] -populaatio). ITT-populaation 32 potilaasta yksi kuoli tutkimuksen aikana taudin etenemisen vuoksi.

ITT-populaation 32 potilaasta 14 (43,8 %) kykeni istumaan ilman tukea vähintään 10 sekunnin ajan millä tahansa tutkimuskäynnillä, mukaan lukien 18 kuukauden käynti (ensisijainen tehon päätetapahtuma). Tämä kehitystaso saavutettiin ensimmäisen kerran 15,9 kuukauden mediaani-ikässä (vaihteluväli 7,7–18,6 kuukautta). 31 ITT-populaation potilasta (96,9 %) pärjäsi ilman jatkuvaa ventilaatiohoitoa (tapahtumavapaa elossaolo) 14 kuukauden ikään saakka tai kauemmin (toissijainen tehon päätetapahtuma).

Muut videotallenteelta vahvistetut saavutetut kehitystasot tutkimuksen CL-302 Efficacy Completers -populaation potilailla millä tahansa tutkimuskäynnillä, mukaan lukien 18 kuukauden käynti kuvataan taulukossa 5.

Taulukko 5 Kulunut mediaaniaika videotallenteelle dokumentoituihin motorisiin kehitystasoihin, tutkimus CL-302 (Efficacy Completers -populaatio)

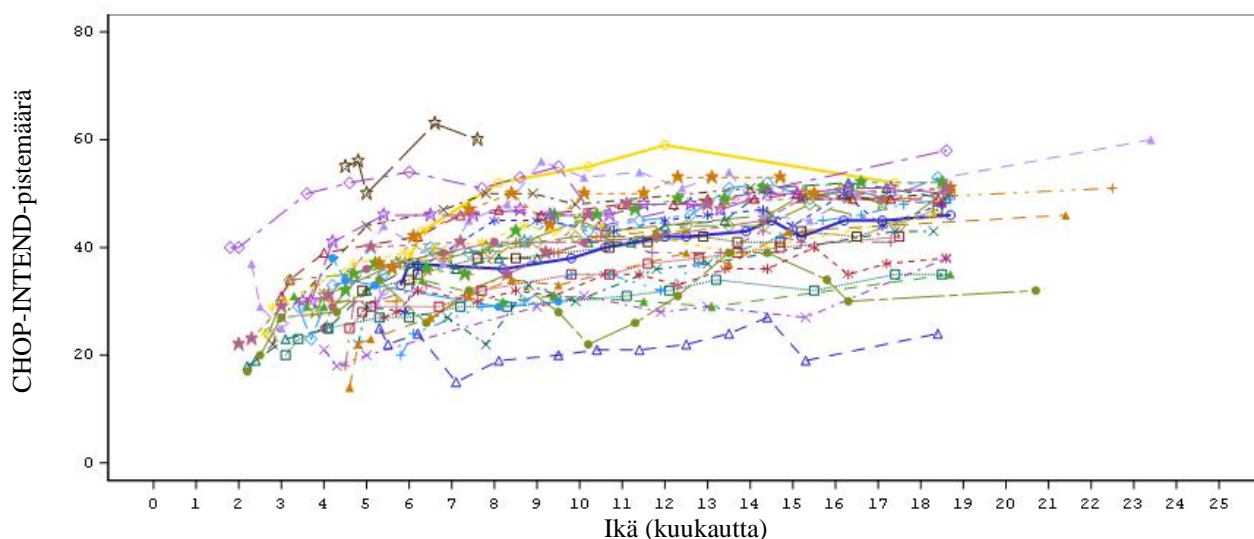
Videotallenteelle dokumentoitu kehitystaso	Kehitystason saavuttaneiden potilaiden lukumäärä n/N (%)	Mediaani-ikä kehitystason saavuttamiseen (kuukautta)	95 %:n luottamusväli
Pään hallintakyky	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Selinmakuulta kääntyminen kyljelleen	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Kyky istua ilman tukea 30 sekunnin ajan	16/33 (48,5)	14,3	(8,3; 18,3)

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

Yksi potilas (3 %) saavutti ryömimisen, avustajan avulla seisomisen, omin avuin seisomisen, tuettuna kävelemisen ja omin avuin kävelemisen motoriset kehitystasot 18 kuukauden ikään mennessä.

33 mukaan otetusta potilaasta 24 (72,7 %) saavutti CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 40 , 14 potilasta (42,4 %) CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 50 ja 3 potilasta (9,1 %) CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 58 (ks. kuva 3). Potilaat, joilla on hoitamaton tyypin 1 SMA eivät lähes koskaan saavuta CHOP-INTEND-pistemäärää ≥ 40 .

Kuva 3 Motorisen toimintakyvyn CHOP-INTEND-pistemäärät, tutkimus CL-302 (Efficacy Completers -populaatio, N=33)*



*Huom.: Yhden potilaan (---▲---) laskennallinen kokonaispistemäärä (3 pistettä) kuukauden 7 kohdalla on epäkelvo. Kaikkia nimikkeitä ei pisteytetty, joten kokonaispistemäärä olisi pitänyt merkitä puuttuvaksi (not calculated).

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

Tutkimuksessa CL-303 saatuja tuloksia tukee AVXS-101-CL-101-tutkimus (tutkimus CL-101; vaiheen 1 tutkimus tyyppin 1 SMA -potilailla), jossa onasemnogeneeniabeparvoveekki annettiin kertainfuusiona laskimoon 12 potilaalle, joiden paino oli 3,6 kg–8,4 kg (ikä 0,9–7,9 kk). Saavuttaessaan 14 kuukauden iän kaikki hoitoa saaneet potilaat olivat tapahtumavapaita eli olivat elossa ilman jatkuvaa ventilaatiota verrattuna 25 prosenttiin sairauden luonnollisen kulun kohortissa. Tutkimuksen päätyttyä (24 kuukauden kuluttua annoksesta) kaikki hoitoa saaneet potilaat olivat tapahtumavapaita verrattuna alle 8 prosenttiin sairauden luonnollisen kulun kohortissa, ks. kuva 1.

Annoksen jälkeisessä seurannassa 24. kuukauteen mennessä 10 potilasta 12:sta kykeni istumaan ilman tukea ≥ 10 sekunnin ajan, 9 potilasta kykeni istumaan ilman tukea ≥ 30 sekunnin ajan ja 2 potilasta kykeni seisomaan ja kävelemään ilman avustajaa. Yksi potilas 12:sta ei saavuttanut pään hallintakykyä parhaimpina motorisena kehitystasona ennen 24 kuukauden ikää. Kymmenen CL-101-tutkimuksen 12 potilaasta jatkavat seurannassa pitkäaikaisessa tutkimuksessa (enintään 6,6 vuoden ajan annostelusta) ja kaikki kymmenen potilasta olivat elossa ilman jatkuvaa ventilaatiota tarkasteluajankohtana 23.5.2021. Kaikki potilaat ovat joko säilyttäneet aikaisemmat kehitystasot tai ylittäneet uusiin kehitystasoihin, esimerkiksi istuminen tuen avulla, seisominen avustajan avulla ja kävely omin avuin. Viisi näistä 10 potilaasta sai samanaikaista nusinerseeni- tai risdiplaamihoitoa tämän pitkäaikaisen tutkimuksen jossakin vaiheessa. Tehon ylläpidon ja kehitystasojen saavuttamisen ei siksi voida sanoa olevan yksin onasemnogeneeniabeparvoveekin ansiota kaikilla potilailla. Seisominen avustajan avulla oli uusi saavutettu kehitystaso 2 potilaalla, jotka eivät olleet saaneet nusinerseeniä tai risdiplaamia missään vaiheessa ennen tämän kehitystason saavuttamisajankohtaa.

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

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

Kohortti 1

Neljäätoista hoidettua potilasta, joilla oli kaksi *SMN2*-kopiota, seurattiin 18 kuukauden ikään saakka. Kaikki potilaat pysyivät tapahtumavapaina ≥ 14 kuukauden ikään saakka eivätkä tarvitseet jatkuvaa ventilaatiota.

Kaikki neljäätoista potilasta saavuttivat kyvyn istua omin avuin vähintään 30 sekunnin ajan 5,7–11,8 kuukauden iässä, kun huomioitiin kaikki käynnit 18 kuukauden ikäkäyntiin asti (tehon ensisijainen päätetapahtuma). Näistä 14 potilaasta 11 saavutti kyvyn istua omin avuin ennen 279 päivän ikää tai kyseisessä iässä, mikä oli 99 persentiiliä tämän kehitystason saavuttamisesta. Yhdeksän potilasta saavutti kyvyn kävellä omin avuin (64,3 %). Kaikki neljäätoista potilasta saavuttivat CHOP-INTEND-pistemäärän ≥ 58 , kun huomioitiin kaikki käynnit 18 kuukauden ikäkäyntiin asti. Yksikään potilaista ei tarvinnut tutkimuksen aikana ventilaatitukea eikä ravitsemustukea.

Kohortti 2

Viittätoista hoidettua potilasta, joilla oli kolme *SMN2*-kopiota, seurattiin 24 kuukauden ikään saakka. Kaikki potilaat pysyivät tapahtumavapaina 24 kuukauden ikään saakka eivätkä tarvitseet jatkuvaa ventilaatiota.

Kaikki 15 potilasta kykenivät seisomaan omin avuin ilman tukea vähintään 3 sekunnin ajan (tehon ensisijainen päätetapahtuma) 9,5–18,3 kuukauden iässä. Näistä 15 potilaasta 14 saavutti kyvyn seistä ilman tukea ennen 514 päivän ikää tai kyseisessä iässä, mikä oli 99 persentiiliä tämän kehitystason saavuttamisesta. Neljäätoista potilasta (93,3 %) kykeni ottamaan vähintään viisi askelta omin avuin. Kaikki 15 potilasta saavuttivat skaalatun Bayley-III-pistemäärän ≥ 4 karkea- ja hienomotoristen taitojen alatesteissä (2 keskihajonnan sisällä ikäkeskiarvosta), kun huomioitiin kaikki lähtötilanteen jälkeiset käynnit 24 kuukauden ikään saakka. Yksikään potilaista ei tarvinnut tutkimuksen aikana ventilaatitukea eikä ravitsemustukea.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Onasemnogeeniabeparvoveekki oli havaittavissa infuusion jälkeisissä eritenäytteissä. Onasemnogeeniabeparvoveekin poistuminen tapahtui ensisijaisesti ulosteen kautta, ja suurin osa lääkeaineesta poistui 30 vuorokauden kuluessa annoksen antamisesta.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vastasyntyneelle hiirelle laskimoon annon jälkeen vektorin jakaantuminen oli laajaa, ja eniten vektori-DNA:ta havaittiin yleensä sydämessä, maksassa, keuhkoissa ja luustolihasissa. Transgeeninen mRNA ilmentyi vastaavalla tavalla. Nuorille kädellisille laskimoon annon jälkeen vektorin jakaantuminen oli laajaa ja sitä seurasi transgeenisen mRNA:n ilmentyminen. Vektori-DNA:n ja transgeenisen mRNA:n pitoisuudet olivat yleensä suurimmat maksassa, lihaksissa ja sydämessä. Vektori-DNA:ta ja transgeenistä mRNA:ta havaittiin molempien lajien selkäytimessä, aivoissa ja sukuraugasissa.

Keskeisissä, 3 kuukauden pituisissa toksikologisissa tutkimuksissa hiirellä toksisuuden pääasialliset kohde-elimet olivat sydän ja maksa. Onasemnogeeniabeparvoveekkiin liittyvät löydökset sydänkammioissa olivat annosriippuvainen tulehdus, edeema ja fibroosi. Sydämen eteisissä niitä olivat tulehdus, tromboosi, sydänlihaksen rappeuma/nekroosi ja fibroplasia. Taso, joka ei aiheuta havaittavaa haittavaikutusta (NoAEL), ei ollut tutkimuksissa tunnistettavissa onasemnogeeniabeparvoveekin käytössä hiirellä, sillä pienintä annosta käyttämällä ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg) havaitut vaikutukset olivat kammion sydänlihaksen tulehdus/edeema/fibroosi ja sydämen eteisen tulehdus. Tätä annosta pidetään suurimpana siedettynä annoksena ja se on noin 1,4-kertainen suositeltuun kliiniseen annokseen verrattuna. Onasemnogeeniabeparvoveekin aiheuttamaan kuolleisuuteen suurimmalla osalla hiiristä liittyi sydämen eteisten tukos, ja sitä esiintyi annoksella $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Kuolleisuuden syy muilla eläimillä ei ole selvä, mutta näiden eläinten sydämen mikroskooppista degeneraatiota/regeneraatiota on todettu.

Hiiren maksassa havaittiin maksasolujen hypertrofiaa, Kupfferin solujen aktivoitumista ja hajanaista maksasolujen nekroosia. Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa, joissa onasemnogeeniabeparvoveekkiä annettiin nuorille kädellisille laskimoon ja (käyttöaiheen vastaisesti) selkäydinnesteeseen, maksan löydökset, mm. yksittäisten maksasolujen nekroosi ja soikeiden solujen liikakasvu, olivat osittain (anto laskimoon) tai kokonaan (anto selkäydinnesteeseen) palautuvia.

Kuusi kuukautta kestäneessä toksikologisessa tutkimuksessa nuorille kädellisille laskimoon annettu, kliinisesti suositellun suuruisen kerta-annos onasemnogeeniabeparvoveekkiä, yhdessä kortikosteroidihoidon kanssa tai ilman, aiheutti akuutin, minimaalisen tai lievän mononukleaarisoluvälitteisen tulehdusreaktion sekä hermosolujen degeneraatiota selkäydinhermosolmussa ja puolikuuhermosolmussa sekä selkäytimen aksonien degeneraatiota ja/tai gliosia. Kuuden kuukauden kohdalla nämä ei-progressiiviset löydökset olivat täysin hävinneet puolikuuhermosolmun osalta ja osittain hävinneet (alhaisempi esiintyvyys ja/tai vaikeusaste) selkäydinhermosolmun ja selkäytimen osalta. Onasemnogeeniabeparvoveekin intratekaalisen annon jälkeen (käyttöaiheen vastaisesti) näitä akuutteja, ei-progressiivisiä löydöksiä havaittiin nuorilla kädellisillä. Löydösten vaikeusaste vaihteli minimaalisesta keskivaikeaan ja löydökset olivat osittain tai täysin hävinneet 12 kuukauden kohdalla. Nämä kädellisillä havaitut löydökset eivät korreloineet kliinisten havaintojen kanssa, ja siksi niiden kliinistä merkitysvyyttä ihmiselle ei tunneta.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Sulatuksen jälkeen

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

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

6.4 Säilytys

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

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

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen sulattamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Vastaanottopäivämäärä on merkittävä alkuperäiseen pakkaukseen ennen kuin valmiste laitetaan jääkaappiin.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Onasemnogeeniabeparvoveekin annos ja injektio­pullojen tarkka tarvittava lukumäärä kullekin potilaalle lasketaan potilaan painon mukaan (ks. kohta 4.2 ja taulukko 6 alla).

Taulukko 6 Pakkausten sisällön määrä

Potilaan paino (kg)	5,5 ml:n injektiopullo ^a	8,3 ml:n injektiopullo ^b	Pakkauksen sisältämien injektiopullojen kokonaislukumäärä
2,6–3,0	0	2	2
3,1–3,5	2	1	3
3,6–4,0	1	2	3
4,1–4,5	0	3	3
4,6–5,0	2	2	4
5,1–5,5	1	3	4
5,6–6,0	0	4	4
6,1–6,5	2	3	5
6,6–7,0	1	4	5
7,1–7,5	0	5	5
7,6–8,0	2	4	6
8,1–8,5	1	5	6
8,6–9,0	0	6	6
9,1–9,5	2	5	7
9,6–10,0	1	6	7
10,1–10,5	0	7	7
10,6–11,0	2	6	8
11,1–11,5	1	7	8
11,6–12,0	0	8	8
12,1–12,5	2	7	9
12,6–13,0	1	8	9
13,1–13,5	0	9	9
13,6–14,0	2	8	10
14,1–14,5	1	9	10
14,6–15,0	0	10	10
15,1–15,5	2	9	11
15,6–16,0	1	10	11
16,1–16,5	0	11	11
16,6–17,0	2	10	12
17,1–17,5	1	11	12
17,6–18,0	0	12	12
18,1–18,5	2	11	13
18,6–19,0	1	12	13
19,1–19,5	0	13	13
19,6–20,0	2	12	14
20,1–20,5	1	13	14
20,6–21,0	0	14	14

^a Injektiopullon sisältämä nimellinen pitoisuus on 2×10^{13} vg/ml ja sen sisältämä ruiskuun vedettävä määrä on vähintään 5,5 ml.

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullojen vastaanottaminen ja sulattaminen

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

Onasemnogeeniabeparvoveekin antaminen potilaalle

- Vedä koko vedettävä annosmäärä injektiopullosta ruiskuun onasemnogeeniabeparvoveekin antamiseksi. Poista ilma ruiskusta ennen laskimoinfuusion antoa potilaalle käyttämällä laskimokatetria.

Varotoimenpiteet, joita on noudatettava lääkevalmisteen käsittelyssä, hävittämisessä ja vahingossa tapahtuneessa altistumisessa

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

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

Erittyminen

Onasemnogeeniabeparvoveekin ohimenevää erittymistä saattaa esiintyä, pääasiassa elimistön eritteiden mukana. Huoltajia ja potilaiden perheitä on kehoitettava noudattamaan seuraavia ohjeita potilaan elimistön nesteiden ja eritteiden asianmukaisesta käsittelystä.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1443/001
EU/1/20/1443/002
EU/1/20/1443/003
EU/1/20/1443/004
EU/1/20/1443/005
EU/1/20/1443/006
EU/1/20/1443/007
EU/1/20/1443/008
EU/1/20/1443/009
EU/1/20/1443/010
EU/1/20/1443/011
EU/1/20/1443/012
EU/1/20/1443/013
EU/1/20/1443/014
EU/1/20/1443/015
EU/1/20/1443/016
EU/1/20/1443/017
EU/1/20/1443/018
EU/1/20/1443/019
EU/1/20/1443/020
EU/1/20/1443/021
EU/1/20/1443/022
EU/1/20/1443/023
EU/1/20/1443/024
EU/1/20/1443/025
EU/1/20/1443/026
EU/1/20/1443/027
EU/1/20/1443/028
EU/1/20/1443/029
EU/1/20/1443/030
EU/1/20/1443/031
EU/1/20/1443/032
EU/1/20/1443/033
EU/1/20/1443/034
EU/1/20/1443/035
EU/1/20/1443/036
EU/1/20/1443/037

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. toukokuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. toukokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

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

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

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Ennen Zolgensma-valmisteen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa Zolgensma on markkinoilla, kaikille Zolgensmaa mahdollisesti määräville, toimittaville ja potilaalle antaville hoitoalan ammattilaisille annetaan hoitoalan ammattilaisen tietopaketti. Tietopakettiin kuuluu:

- Valmisteyhteenveto
- Hoitoalan ammattilaisen opas.

Hoitoalan ammattilaisen oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Ennen hoidon aloittamista:
 - Hoitoalan ammattilaisen on arvioitava potilaan rokotusohjelma;
 - Kerro huoltajalle/hoitajille Zolgensma-hoitoon liittyvistä pääasiallisista riskeistä ja niiden oireista ja löydöksistä: TMA, maksan vajaatoiminta ja trombosytopenia; säännöllisten verikokeiden tarpeesta; kortikosteroidihoidon tärkeydestä; käytännön ohjeista kehon eritteiden hävitykseen;
 - Kerro huoltajalle/hoitajalle, että tehostettua valppautta infektioiden ennalta ehkäisemisessä, seurannassa ja hoidossa suositellaan ennen onasemnogeneeniabeparvoveekki-infuusiota ja sen jälkeen;
 - Potilaat on tutkittava AAV9-vasta-aineiden olemassaolon varalta;
- Infuusion annon ajankohtana:
 - Varmista, että potilaan yleinen terveydentila sallii infuusion annon (esim. infektiot ovat parantuneet) vai onko tarpeen lykätä infuusion antoa;
 - Varmista, että kortikosteroidihoito on aloitettu ennen Zolgensma-infuusion antoa.
- Infuusion jälkeen:
 - Kortikosteroidihoitoa on jatkettava vähintään 2 kuukauden ajan; annosta ei pidä asteittain pienentää ennen kuin ASAT/ALAT-arvot ovat alle $2 \times$ normaalin ylärajan (ULN) ja kaikki muut testitulokset (esim. kokonaisbilirubiini) ovat palanneet normaaleiksi;
 - Tiivistä ja säännöllistä kliinistä ja laboratorioseurantaa jatketaan kunkin potilaan kohdalla vähintään 3 kuukauden ajan;
 - Potilaan tilaa on arvioitava viipymättä, jos maksan toimintakokeiden tulokset huononevat ja/tai potilaalla on akuutteja sairauden oireita ja/tai löydöksiä;
 - Jos potilailla ei saada riittävää vastetta kortikosteroidihoidolle, tai jos epäillään maksavauriota, on hoitoalan ammattilaisen konsultoitava lasten gastroenterologia tai hepatologia;
 - Jos epäillään tromboottista mikroangiopatiaa (TMA), on konsultoitava erikoislääkäriä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa Zolgensma-valmiste on markkinoilla, kaikille Zolgensma-hoitoa mahdollisesti saavan potilaan tai jo saaneen potilaan huoltajille annetaan potilaan tietopaketti:

- Pakkausseloste
- Huoltajan opas.

Potilaan tietopaketti on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Mikä SMA on.
- Mitä Zolgensma on ja miten se vaikuttaa.
- Zolgensma-hoitoon liittyvät riskit.
- Zolgensma-hoito: tärkeitä asioita huomioitavaksi ennen hoitoa, infuusiopäivänä ja hoidon jälkeen (mukaan lukien tieto siitä, milloin on hakeuduttava lääkärinhoitoon).
- On suositeltavaa, että potilaan yleinen terveydentila on asianmukainen (esim. nesteytyksen ja ravitsemuksen tila, potilaalla ei ole infektiota) ennen Zolgensma-hoitoa. Muussa tapauksessa hoidon aloittamista voidaan joutua lykkäämään.
- Zolgensma voi altistaa veren poikkeavalle hyytymiselle pienissä verisuonissa (tromboottinen mikroangiopatia). Tapaukset ilmaantuivat yleensä 2 viikon kuluessa onasemnogeneeniabeparvovekki-infuusiosta. Tromboottinen mikroangiopatia on vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava tila. Kerro heti lääkärille, jos huomaat oireita ja merkkejä, kuten mustelmanmuodostusta, kouristuskohtauksia tai virtsan määrän vähenemistä. Lapsellesi tehdään säännöllisiä verikokeita vähintään 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen veren hyytymisestä vastaavien verihutaleiden eli trombosyyttien määrän vähenemisen tarkkailemiseksi. Tuloksista ja muista oireista ja löydöksistä riippuen, voidaan tarvita lisätutkimuksia.
- Zolgensma voi vähentää veren trombosyyttiarvoja (trombosytopenia). Tapaukset ilmaantuivat yleensä 3 viikon kuluessa onasemnogeneeniabeparvovekki-infuusiosta. Veren alhaisen trombosyyttiarvon mahdollisia merkkejä, joiden suhteen on oltava varuillaan lapsesi saatua Zolgensmaa, ovat esim. normaalista poikkeavat mustelmat tai verenvuoto. Kerro lääkärille, jos huomaat lapsellesi esimerkiksi tavallista hitaammin paranevia mustelmia tai verenvuotoa lapsen satutettua itsensä.
- Zolgensma voi suurentaa maksan tuottamien entsyymien (elimistössä olevien valkuaisaineiden) arvoja. Joissakin tapauksissa Zolgensma voi vaikuttaa maksan toimintaan ja aiheuttaa maksavaurion. Maksavauriolla voi olla vakavia seurauksia, kuten maksan vajaatoiminta ja kuolema. Lapsen saatua tätä lääkettä on oltava tarkkana esimerkiksi seuraavien oireiden varalta: oksentelu, keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus) ja alentunut vireystaso. Kerro heti lapsesi lääkärille, jos huomaat lapsellesi jonkin maksavaurioon viittaavan oireen. Lapselle tehdään verikoe maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen Zolgensma-hoidon aloittamista. Lapselle tehdään myös säännöllisiä verikokeita vähintään 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen maksaentsyymiarvojen nousun tarkkailemiseksi. Tuloksista ja muista oireista ja löydöksistä riippuen, voidaan tarvita lisätutkimuksia.
- Lapselle annetaan kortikosteroidilääkettä, kuten prednisolonia, ennen Zolgensma-hoidon aloittamista ja noin 2 kuukauden ajan tai pidempään Zolgensma-hoidon jälkeen. Kortikosteroidilääke auttaa lievittämään Zolgensma-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten maksaentsyymiarvojen nousua, joita lapselle voi kehittyä Zolgensma-hoidon jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos lapsi oksentaa ennen Zolgensma-hoitoa tai sen jälkeen, jotta voidaan varmistaa, ettei kortikosteroidiannos jää väliin.
- Ennen Zolgensma-hoitoa ja sen jälkeen on tärkeää ennalta ehkäistä infektiota välttämällä tilanteita, joissa lapsella on kohonnut riski infektion saamiselle. Huoltajien ja potilaan kanssa läheisessä tekemisissä olevien henkilöiden on noudatettava infektiota ennalta ehkäiseviä toimia (esim. käsihygienia, yskimis- ja aivastamiskäytännöt, tapaamisten määrän rajoittaminen). Kerro heti lääkärille, jos havaitset lapsella infektiota viittaavia merkkejä tai oireita. Näitä ovat esim. hengitystieinfektion kohdalla yskä, pihisevä hengitys, aivastelu, vuotava nenä, kurkkukipu ja kuume. Jos oireita esiintyy ennen infuusiota, infuusiota voidaan joutua siirtämään infektion paranemiseen saakka, tai jos oireita esiintyy Zolgensma-hoidon jälkeen, lääketieteelliset välitöntä lääkärinhoitoa vaativat komplikaatiot ovat mahdollisia.
- Hyödylliset lisätiedot (tukihoito, paikallisyhdistykset)
- Lääkärin / lääkkeen määräjän yhteystiedot.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen tehokkuustutkimus (PAES): Myyntiluvan haltijan tulee suorittaa prospektiivinen havainnoiva rekisteritutkimus, AVXS-101-RG-001 ja toimittaa siitä saadut tulokset sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti SMA-diagnoosin saaneiden potilaiden hoitotulosten paremman karakterisoinnin ja kontekstiin asettamisen saavuttamiseksi.</p>	<p>Lopullinen tutkimusraportti 2038.</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS - GENEERISET MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

8,3 ml:n injektiopullo x 2
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 1
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 2
8,3 ml:n injektiopullo x 3
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 2
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 3
8,3 ml:n injektiopullo x 4
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 3
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 4
8,3 ml:n injektiopullo x 5
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 4
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 5
8,3 ml:n injektiopullo x 6
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 5
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 6
8,3 ml:n injektiopullo x 7
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 6
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 7
8,3 ml:n injektiopullo x 8
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 7
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 8
8,3 ml:n injektiopullo x 9
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 8
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 9
8,3 ml:n injektiopullo x 10
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 9
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 10
8,3 ml:n injektiopullo x 11
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 10
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 11
8,3 ml:n injektiopullo x 12
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 11
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 12
8,3 ml:n injektiopullo x 13
5,5 ml:n injektiopullo x 2, 8,3 ml:n injektiopullo x 12
5,5 ml:n injektiopullo x 1, 8,3 ml:n injektiopullo x 13
8,3 ml:n injektiopullo x 14

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon
Kertakäyttöä varten ainoastaan

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa vastaanottamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

Potilaan paino

2,6–3,0 kg

3,1–3,5 kg

3,6–4,0 kg

4,1–4,5 kg

4,6–5,0 kg

5,1–5,5 kg

5,6–6,0 kg

6,1–6,5 kg

6,6–7,0 kg

7,1–7,5 kg

7,6–8,0 kg

8,1–8,5 kg

8,6–9,0 kg

9,1–9,5 kg

9,6–10,0 kg

10,1–10,5 kg

10,6–11,0 kg

11,1–11,5 kg

11,6–12,0 kg

12,1–12,5 kg

12,6–13,0 kg

13,1–13,5 kg

13,6–14,0 kg

14,1–14,5 kg

14,6–15,0 kg

15,1–15,5 kg

15,6–16,0 kg

16,1–16,5 kg

16,6–17,0 kg

17,1–17,5 kg

17,6–18,0 kg

18,1–18,5 kg

18,6–19,0 kg

19,1–19,5 kg

19,6–20,0 kg

20,1–20,5 kg

20,6–21,0 kg

Vastaanottopäivämäärä:

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

PC

SN

NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5,5 ml
8,3 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Zolgensma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Zolgensma on

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

Mihin Zolgensmaa käytetään

Zolgensmaa käytetään spinaalisen lihasatrofian (SMA) hoitoon. Kyseessä on harvinainen ja vakava periytyvä sairaus.

Miten Zolgensma toimii

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

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

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

ÄLÄ käytä Zolgensmaa

- jos lapsesi on allerginen onasemnogeneeniabeparvoveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Lapsesi lääkäri tutkii ennen hoitoa vasta-aineet, minkä avulla päätetään, onko tämä lääke sopiva lapsellesi.

Maksaongelmat

Ennen kuin tätä lääkettä annetaan, kerro lapsesi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos lapsellasi on tai on aikaisemmin ollut mitä tahansa maksaongelmia. Lääke voi aiheuttaa maksan tuottamien entsyymien (elimistössä olevien proteiinien) arvojen nousua tai maksavaurion. Maksavauriolla voi olla vakavia seurauksia, kuten maksan vajaatoiminta ja kuolema. Mahdollisiin oireisiin, joita sinun on pidettävä silmällä sen jälkeen, kun lapsellesi on annettu tätä lääkettä, kuuluvat oksentelu, keltaisuus (ihon tai silmän valkuaisten kellastuminen) tai alentunut vireystaso (katso lisätietoja kohdasta 4). Kerro välittömästi lapsesi lääkärille, jos huomaat lapsellasi jonkin maksavaurioon viittaavan oireen.

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

Infektio

Infektio (esim. vilustuminen, influenssa tai ilmatiehyttylehdus) ennen Zolgensma-hoitoa tai hoidon jälkeen voi aiheuttaa vakavampia komplikaatioita. Huoltajien ja potilaan kanssa läheisessä tekemisissä olevien henkilöiden on noudatettava infektiota ennalta ehkäiseviä toimia (esim. käsihygieniä, yskimis- ja aivastamiskäytännöt, tapaamisten määrän rajoittaminen). Sinun on oltava varuillasi infektion merkkien suhteen. Näitä ovat esim. yskä, pihisevä hengitys, aivastelu, vuotava nenä, kurkkukipu tai kuume. Kerro välittömästi lapsesi lääkärille, jos havaitset lapsellasi jonkin infektiin viittaavan oireen **ennen** Zolgensma-hoitoa tai hoidon **jälkeen**.

Säännölliset verikokeet

Tämä lääke voi vähentää veren trombosyyttiarvoja (trombosytopenia). Sinun on oltava varuillasi veren alhaisen trombosyyttiarvon mahdollisten merkkien suhteen lapsesi saatua Zolgensmaa. Merkkejä ovat esim. normaalista poikkeavat mustelmat tai verenvuoto (ks. lisätietoja kohdasta 4). Suurin osa ilmoitetuista matalia trombosyyttiarvoja koskevista tapauksista ilmaantui kolmen viikon kuluessa Zolgensma-valmisteen antamisesta lapselle.

Zolgensma voi lisätä sydämen proteiinin, troponiini-I:n pitoisuuden nousua, mikä voi olla osoitus sydänvauriosta. Sinun on oltava varuillasi mahdollisten sydänvaivojen merkkien suhteen lapsesi saatua tätä lääkettä. Merkkejä ovat esim. vaaleanharmaa tai sinertävä ihonväri, hengitysvaikeus, käsien ja jalkojen tai vatsan turvotus (ks. lisätietoja kohdasta 4).

Ennen Zolgensma-hoidon aloittamista lapsellesi tehdään verikoe verisolujen määrän (mukaan lukien veren punasolut ja verihiutaleet) ja troponiini-I:n tason tarkistamiseksi. Lapsellesi tehdään myös kreatiniinitasoa mittaava verikoe, mikä kertoo munuaistoiminnan tilanteesta. Lapsellesi tehdään säännöllisiä verikokeita myös jonkin aikaa hoidon jälkeen veren trombosyyttiarvojen ja troponiini-I:n pitoisuuden muutosten tarkkailua varten.

Veren poikkeava hyytyminen pienissä verisuonissa (tromboottinen mikroangiopatia)

On ilmoitettu tapauksia, joissa potilaille on ilmaantunut tromboottinen mikroangiopatia yleensä ensimmäisten kahden viikon kuluessa Zolgensma-hoidosta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan liittyy pienentynyt veren punasolujen ja veren hyytymiseen osallistuvien solujen (verihiutaleiden) määrä ja se voi johtaa kuolemaan. Nämä verihyytymät voivat vaikuttaa lapsesi munuaisiin. Lapsesi lääkäri voi haluta tutkia lapsesi veren (verihiutaleiden määrän) ja verenpaineen. Mahdollisia merkkejä, joiden suhteen on oltava varuillaan lapsesi saatua Zolgensmaa, ovat mustelmien ilmaantuminen herkästi, kouristuskohtaukset tai vähentynyt virtsan määrä (katso lisätietoja kohdasta 4). Jos lapsellesi ilmaantuu jokin näistä merkeistä, on käännyttävä pikaisesti lääkärin puoleen.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Kun lapsesi on saanut Zolgensma-hoitoa, hän ei saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja. Tämä johtuu siitä, että Zolgensma on geenihoidolääke.

Muut lääkevalmisteet ja Zolgensma

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

Prednisoloni

Lapsellesi annetaan myös kortikosteroidilääkettä kuten prednisolonia noin 2 kuukauden ajan tai pidempään (ks. myös kohta 3) osana Zolgensma-hoitoa. Kortikosteroidilääke auttaa lapsesi Zolgensma-hoidon jälkeen mahdollisesti kehittyvän maksaentsyymien tason nousun hoidossa.

Rokotukset

Koska kortikosteroidit voivat vaikuttaa kehon immuuni(puolustus)järjestelmään, **lapsesi lääkäri saattaa päättää viivästyttää joidenkin rokotusten antoa** lapsesi kortikosteroidihoidon aikana. Käänny lapsesi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Zolgensma sisältää natriumia

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

Lisätietoa vanhemmille/hoitajille

Pitkälle edennyt SMA

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

Kasvainriski mahdollisen DNA:han liittymisen vuoksi

On mahdollista, että Zolgensman kaltaiset hoidot voivat liittyä ihmiskehon solujen DNA:han. Tämän vuoksi, lääkkeen luonteesta johtuen, Zolgensma saattaa lisätä kasvainriskiä. Keskustele asiasta lapsesi lääkärin kanssa. Jos lapsellesi ilmaantuu kasvain, saattaa lapsesi lääkäri ottaa siitä näytteen lisätutkimuksia varten.

Hygieniasta huolehtiminen

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

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

3. Miten Zolgensmaa annetaan

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

Lääkäri laskee lapsellesi annettavan Zolgensman määrän lapsesi painon mukaan. Zolgensma annetaan noin 1 tunnin pituisena kertainfuusiona (tiputuksena) laskimoon (laskimoverisuoneen).

Zolgensma annetaan lapsellesi ainoastaan KERRAN.

Lapsellesi annetaan myös prednisolonia (tai jotain muuta kortikosteroidia) suun kautta alkaen 24 tuntia ennen Zolgensman antamista. Kortikosteroidin annos määräytyy myös lapsesi painon mukaan. Lapsesi lääkäri laskee lapsellesi annettavan kokonaisannoksen määrän.

Lapsellesi annetaan kortikosteroidihoitoa päivittäin noin 2 kuukauden ajan Zolgensma-annoksen jälkeen tai siihen saakka, kunnes lapsesi maksaentsyymiarvot laskevat hyväksyttävälle tasolle. Lääkäri pienentää kortikosteroidiannosta hitaasti, kunnes hoito voidaan kokonaan lopettaa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Käännyttävä pikaisesti lääkärin puoleen, jos lapsellesi kehittyy mitä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

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

Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- oksentelu, keltaisuus (ihon tai silmän valkuaisten kellastuminen) tai alentunut vireystaso – ne saattavat olla merkkejä maksavauriosta (mukaan lukien maksan vajaatoiminta).
- mustelmien ilmaantuminen herkästi, kouristuskohtaukset, vähentynyt virtsan määrä – ne voivat olla tromboottisen mikroangiopatian merkkejä.

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

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

- verikokeilla todettava maksaentsyymiarvojen nousu.

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

- oksentelu
- kuume.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Zolgensman säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille, jotka valmistelevat ja antavat lääkkeen.

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

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

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

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja organismeja. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti. Lääkkeen antaa lääkäri, joten lääkäri vastaa valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zolgensma sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

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

Yksi pakkaus sisältää 2–14 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tärkeää: Tutustu valmisteyhteenvedoon ennen käyttöä.

Injektiopullot ovat ainoastaan kertakäyttöä varten.

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

Käsittely

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

Vahingossa tapahtuva altistuminen

Vahingossa tapahtuvaa altistumista Zolgensmalle on vältettävä.

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

Säilytys

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

Valmistus

Injektiopullot on sulatettava ennen käyttöä:

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

Älä käytä Zolgensmaa, ellei se ole sulanut.

Kun lääkevalmiste on sulatettu, sitä ei pidä pakastaa uudelleen.

Pyöritä Zolgensmaa kevyesti sulatuksen jälkeen. ÄLÄ ravistele.

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

Zolgensma on sulatuksen jälkeen annettava potilaalle mahdollisimman pian.

Anto

Zolgensman saa antaa potilaalle ainoastaan YHDEN KERRAN.

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

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

Zolgensma on annettava ruiskupumpulla hitaana, noin 60 minuutin pituisena kertainfuusiona laskimoon. Sen saa antaa ainoastaan laskimoinfuusiona. Sitä ei pidä antaa nopeana injektiona tai boluksena laskimoon. Infuusion päätyttyä infuusioletku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä.

Hävittäminen

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

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

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

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt onasemnogeeniabeparvoveekia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kliinisistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja spontaaniraportoinnista saadut maksatoksisuutta, tromboottista mikroangiopatiaa ja trombosytopeniaa koskevat tiedot huomioiden PRAC päätti, että tiedot on päivitettävä onasemnogeeniabeparvoveekia sisältävien valmisteiden valmistetietoihin.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Onasemnogeeniabeparvoveekia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että onasemnogeeniabeparvoveekia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.