I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zolgensma 2×10^{13} vektora genomi/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Onasemnogēna abeparvoveks ir gēnu terapijas zāles, kas ekspresē cilvēka izdzīvošanas motoneirona (*SMN*) proteīnu. Tas ir nereplicējošs rekombinants adeno saistītā vīrusa 9. serotipa (AAV9) vektors, kas satur cilvēka *SMN* gēna cDNS citomegalovīrusa pastiprinātāja/vistas-β-aktīna hibrīda promotora kontrolē.

Onasemnogēna abeparvoveks tiek ražots cilvēka embrija nieru šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs ml satur onasemnogēna abeparvoveku (*onasemnogenum abeparvovecum*) ar nominālo koncentrāciju 2×10^{13} vektora genomi (vg). Flakoni saturēs izgūstamo tilpumu, kas nebūs mazāks par 5,5 ml vai 8,3 ml. Kopējais flakonu skaits un iepildīto tilpumu kombinācija katrā gatavā iepakojumā tiks pielāgota atbilstoši dozēšanas prasībām individuāliem pacientiem atkarībā no viņu ķermeņa masas (skatīt 4.2. un 6.5. apakšpunktu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Šīs zāles satur 0,2 mmol nātrija katrā ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.
Dzidrs līdz nedaudz necaurspīdīgs, bezkrāsains līdz blāvi balts šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zolgensma ir paredzēts, lai ārstētu:
- pacientus ar 5q spinālo muskuļu atrofiju (SMA) ar bialēlisku mutāciju *SMN1* gēnā un 1. tipa SMA klīnisko diagnozi; vai
- pacientus ar 5q SMA ar bialēlisku mutāciju *SMN1* gēnā līdz 3 *SMN2* gēna kopijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāveic klīniskajos centros un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar SMA ārstēšanā.

Pirms onasemnogēna abeparvoveka lietošanas sākotnēji ir nepieciešama laboratoriska pārbaude, tostarp, bet ne tikai:

- AAV9 antivielu testēšana, izmantojot atbilstoši validētu testu;
- aknu darbība: alanīna aminotransferāze (ALAT), aspartāta aminotransferāze (ASAT), kopējais bilirubīns, albumīns, protrombīna laiks, parciālais tromboplastīna laiks (PTL) un starptautiskais standartizētais koeficients (INR - *international normalised ratio*);
- kreatinīns;
- pilna asins aina (tostarp hemoglobīns un trombocītu skaits); un
- troponīns I.

Nosakot onasemnogēna abeparvoveka terapijas laiku, pēc ievadīšanas ir jāapsver nepieciešamība rūpīgi uzraudzīt aknu darbību un trombocītu skaitu, kā arī kortikosteroīdu terapijas nepieciešamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā ir paaugstināts nopietnas sistēmiskas imūnās atbildes risks, pirms onasemnogēna abeparvoveka infūzijas pacientiem ir ieteicams klīniski stabils vispārējais veselības stāvoklis (piemēram, hidratācija un uztura stāvoklis, infekcijas neesamība). Akūtu vai hronisku nekontrolētu aktīvo infekciju gadījumā terapija jāatliek, līdz infekcija izzūd un pacienta stāvoklis ir klīniski stabils (skatīt 4.2. apakšpunktu "Imūnmodulējošs režīms" un 4.4. apakšpunkta sadaļu "Sistēmiska imūnā atbildes reakcija").

<u>Devas</u>

Tikai vienas devas intravenozai infūzijai.

Pacienti saņems nominālo devu $1{,}1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogēna abeparvoveka. Kopējais devas tilpums tiek noteikts pēc pacienta ķermeņa masas.

1. tabulā norādītas ieteicamās devas pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 2,6 kg līdz 21,0 kg.

1. tabula Ieteicamā deva, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu

Pacienta ķermeņa masas diapazons (kg)	Deva (vg)	Devas kopējais tilpums [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] PIEZĪME: Flakonu skaits komplektā un nepieciešamais komplektu skaits ir atkarīgs no ķermeņa masas. Devas tilpums tiek aprēķināts, izmantojot pacienta ķermeņa masas diapazona augšējo robežu.

Imūnmodulējošs režīms

Pēc onasemnogēna abeparvoveka ievadīšanas radīsies imūnreakcija pret AAV9 kapsīdu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tas var izraisīt aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos, troponīna I līmeņa paaugstināšanos vai samazinātu trombocītu skaitu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu imūno atbildes reakciju, ieteicams veikt imūnmodulāciju ar kortikosteroīdiem. Ja iespējams, pacienta vakcinācijas shēma jāpielāgo, lai pielāgotos vienlaicīgai kortikosteroīdu ievadīšanai pirms un pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pirms imūnmodulējošā režīma sākšanas un onasemnogēna abeparvoveka lietošanas ir jāpārbauda, vai pacientam nav jebkāda veida aktīvas infekcijas slimības pazīmju vai simptomu.

Sākot no 24 stundām pirms onasemnogēna abeparvoveka infūzijas, ieteicams sākt imūnmodulējošu režīmu saskaņā ar zemāk redzamo grafiku (skatīt 2. tabulu). Ja kādā brīdī pacientam nav atbilstošas atbildes reakcijas uz 1 mg/kg/dienā perorāli lietota prednizolona devas ekvivalenta, pamatojoties uz pacienta klīnisko gaitu, nekavējoties jākonsultējas ar bērnu gastroenterologu vai hepatologu un jāpielāgo ieteicamais imūnmodulācijas režīms, ieskaitot palielinātas devas, ilgstošāka vai pagarināta kortikosteroīdu devas samazināšanas laika apsvēršanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja perorāli lietota kortikosteroīdu terapija nav panesama, var apsvērt intravenozu kortikosteroīdu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām.

2. tabula Imūnmodulējošais režīms pirms un pēc infūzijas

Pirms infūzijas	24 stundas pirms onasemnogēna abeparvoveka	Perorāli lietot prednizolonu 1 mg/kg/dienā (vai līdzvērtīgi, ja lieto citu kortikosteroīdu)
Pēc infūzijas	30 dienas (ieskaitot onasemnogēna abeparvoveka lietošanas dienu)	Perorāli lietot prednizolonu 1 mg/kg/dienā (vai līdzvērtīgi, ja lieto citu kortikosteroīdu)
	Un vēl 28 dienas: *Pacientiem ar nenozīmīgām atradēm (normāls klīniskais izmeklējums, kopējais bilirubīns un, ja ALAT un ASAT vērtības ir zemākas par 2 × augšējo normas robežu (ANR)) 30 dienu perioda beigās:* **vai** *Pacientiem ar aknu darbības patoloģijām 30 dienu perioda beigās: jāturpina, līdz ASAT un ALAT vērtības ir zem 2 × ANR un visi pārējie novērtējumi (piem., kopējais bilirubīns) atgriežas normālā diapazonā, pēc tam deva pakāpeniski jāsamazina 28 dienu vai ilgākā, ja nepieciešams, periodā.*	Sistēmisku kortikosteroīdu terapija jāpārtrauc pakāpeniski. Prednizolona devas (vai līdzvērtīga, ja lieto citu kortikosteroīdu), pakāpeniska samazināšana, piem., prednizolonu lietot perorāli 2 nedēļas pa 0,5 mg/kg/dienā un pēc tam 2 nedēļas pa 0,25 mg/kg/dienā Sistēmisku kortikosteroīdu terapija (līdzvērtīga perorāli lietotam prednizolonam 1 mg/kg/dienā) Sistēmisku kortikosteroīdu terapija jāpārtrauc pakāpeniski.

Aknu funkcija (ALAT, ASAT, kopējais bilirubīns) regulāri jākontrolē vismaz 3 mēnešus pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas (reizi nedēļā pirmajā mēnesī un visa kortikosteroīdu samazināšanas perioda laikā, pēc tam ik pēc divām nedēļām vēl vienu mēnesi) un citos laikos atbilstoši klīniskām indikācijām. Pacienti ar pasliktinātiem aknu darbības testu rezultātiem un/vai akūtas slimības pazīmēm vai simptomiem nekavējoties klīniski jānovērtē un rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja ārsts prednizolona vietā lieto citu kortikosteroīdu, atbilstoši jāpiemēro līdzīgi apsvērumi un pieeja, lai pakāpeniski samazinātu devu pēc 30 dienām.

<u>*Īpašas pacientu grupas*</u>

Nieru darbības traucējumi
Onasemnogēna abeparvoveka drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem līdz šim nav pierādīta, un onasemnogēna abeparvoveka terapija rūpīgi jāapsver. Devas pielāgošana nav jāapsver.

Aknu darbības traucējumi
Pacienti ar ALAT, ASAT, kopējo bilirubīna līmeni (izņemot jaundzimušo dzeltes gadījumā) > 2 × ANR vai B vai C hepatīta pozitīvu seroloģisku rezultātu nav pētīti klīniskajos pētījumos ar onasemnogēna abeparvoveku. Onasemnogēna abeparvoveka terapija rūpīgi jāapsver pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4.un 4.8. apakšpunktu). Devas pielāgošana nav jāapsver.

0SMN1/1SMN2 genotips
Pacientiem ar bialēlisku mutāciju *SMN1* gēnā un tikai ar vienu *SMN2* kopiju devas pielāgošana nav jāapsver (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Antivielas pret AAV9
Pacientiem ar sākotnējiem antivielu pret AAV9 titriem virs 1:50 devas pielāgošana nav jāapsver (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Onasemnogēna abeparvoveka drošums un efektivitāte, lietojot priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem pirms pilna gestācijas perioda sasniegšanas, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Onasemnogēna abeparvoveka lietošana ir rūpīgi jāapsver, jo vienlaicīga ārstēšana ar kortikosteroīdiem var nelabvēlīgi ietekmēt neiroloģisko attīstību.

Ir ierobežota pieredze, lietojot pacientiem no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu virs 13,5 kg. Onasemnogēna abeparvoveka drošums un efektivitāte šiem pacientiem nav pierādīta. Pašreiz pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā. Devas pielāgošana nav jāapsver (skatīt 1. tabulu).

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Onasemnogēna abeparvoveks tiek ievadīts vienas devas intravenozas infūzijas veidā. Tas ir jāievada, izmantojot šļirces sūkni, vienas lēnas intravenozas infūzijas veidā aptuveni 60 minūšu periodā. To nedrīkst ievadīt intravenozi ātri vai bolus veidā.

Sekundārā ("rezerves") katetra ievietošana ir ieteicama gadījumā, ja primārais katetrs ir bloķēts. Pēc infūzijas pabeigšanas sistēma jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām
Šīs zāles satur ģenētiski modificētu organismu. Tādēļ veselības aprūpes speciālistiem jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargbrilles, laboratorijas halāts un piedurknes), rīkojoties ar šīm zālēm vai tās ievadot (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Precīzus ieteikumus par onasemnogēna abeparvoveka sagatavošanu, rīkošanos, nejaušu iedarbību un likvidēšanu (tostarp par pareizu rīkošanos ar organisma atkritumvielām), skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība
Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti ar iepriekš esošu imunitāti pret AAV9
Antivielu pret AAV9 veidošanās var notikt pēc dabiskas iedarbības. Ir veikti vairāki pētījumi par AAV9 antivielu prevalenci vispārējā populācijā, kas uzrādīja zemus iepriekšējās AAV9 iedarbības rādītājus pediatriskajā populācijā. Pirms onasemnogēna abeparvoveka infūzijas jāpārbauda, vai pacientiem nav AAV9 antivielas. Atkārtotu pārbaudi var veikt, ja ziņots, ka AAV9 antivielu titri ir virs 1:50. Pagaidām nav zināms, vai un kādos apstākļos onasemnogēna abeparvoveku var droši un efektīvi ievadīt antivielu pret AAV9 klātbūtnē, ja antivielu titrs ir virs 1:50 (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Progresējoša SMA
Tā kā SMA rezultātā rodas progresējoši un neatgriezeniski motoneironu bojājumi, onasemnogēna abeparvoveka ieguvums simptomātiskiem pacientiem ir atkarīgs no slimības sloga pakāpes ārstēšanas laikā, bet pēc iespējas agrāk uzsākta ārstēšana rada potenciāli lielāku ieguvumu. Lai gan pacienti ar simptomātisku progresējošu SMA nesasniegs tādu pašu lielo motoriku kā veselīgie vienaudži, kurus neietekmē slimība, viņiem, iespējams, būs klīniski ieguvumi no gēnu aizstājterapijas atkarībā no slimības progresēšanas terapijas laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstējošajam ārstam jāņem vērā, ka ieguvums ir ievērojami samazināts pacientiem ar izteiktu muskuļu vājumu un elpošanas mazspēju, pacientiem ar pastāvīgu ventilāciju un pacientiem, kuri nespēj norīt.

Onasemnogēna abeparvoveka ieguvumu/riska profils pacientiem ar progresējošu SMA, kuru dzīvība tiek uzturēta ar pastāvīgu ventilāciju un bez spējām attīstīties, nav noteikts.

Ar infūziju saistītas reakcijas un anafilaktiskas reakcijas
Ar infūziju saistītas reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas, ir radušās onasemnogēna abeparvoveka infūzijas laikā un/vai neilgi pēc tās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas klīniskās pazīmes un simptomi. Ja rodas reakcija, infūzija jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana. Balstoties uz klīnisko izvērtējumu un standarta praksēm, ievadīšanu var piesardzīgi atsākt.

Imūngenitāte
Pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas radīsies imūnā atbildes reakcija pret AAV9 kapsīdu, tostarp veidosies antivielas pret AAV9 kapsīdu un T šūnu mediēta imūnā atbildes reakcija, neņemot vērā 4.2. apakšpunktā ierosināto imūnmodulējošo režīmu (skatīt arī zemāk apakšsadaļu "*Sistēmiska imūnā atbildes reakcija*").

Hepatotoksicitāte
Imūnmediēta hepatotoksicitāte parasti izpaužas kā paaugstināts ALAT un/vai ASAT līmenis. Lietojot onasemnogēna abeparvoveku, ir ziņots par akūtu nopietnu aknu bojājumu un akūtu aknu mazspēju, tostarp letāliem gadījumiem, parasti 2 mēnešu laikā pēc infūzijas un neskatoties uz to, ka pirms un pēc infūzijas tika saņemti kortikosteroīdi. Imūnmediētas hepatotoksicitātes dēļ var būt nepieciešama imūnmodulējošā režīma pielāgošana, tostarp ilgāks laiks, palielināta deva vai ilgāks kortikosteroīdu terapijas pārtraukšanas laiks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- Rūpīgi jāizvērtē onasemnogēna abeparvoveka terapijas riski un ieguvumi pacientiem ar iepriekš esošiem aknu darbības traucējumiem.
- Pacientiem ar iepriekš esošiem aknu darbības traucējumiem vai akūtu aknu vīrusu infekciju var būt paaugstināts akūtu, nopietnu aknu bojājumu risks (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Dati no neliela pētījuma bērniem, kuru ķermeņa masa bija no ≥8,5 kg līdz ≤21 kg (vecumā aptuveni no 1,5 līdz 9 gadiem), liecina par biežāku ASAT vai ALAT paaugstinājumu (23 no 24 pacientiem), salīdzinot ar ASAT/ALAT paaugstināšanās biežumu, kāds novērots citos pētījumos pacientiem ar ķermeņa masu <8,5 kg (31 no 99 pacientiem) (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- AAV vektora ievadīšana bieži izraisa aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos.
- Ir radušies akūti, smagi aknu bojājumi un akūta aknu mazspēja, lietojot onasemnogēna abeparvoveku. Ir ziņots par akūtas aknu mazspējas gadījumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Pirms infūzijas visiem pacientiem jānovērtē aknu darbība, veicot klīnisku izmeklēšanu un laboratorisku pārbaudi (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Lai mazinātu iespējamo aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos, visiem pacientiem pirms un pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas jāievada sistēmiski kortikosteroīdi (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Aknu darbība jānovēro regulāri vismaz 3 mēnešus pēc infūzijas un pārējā laikā atbilstoši klīniskām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Pacienti ar aknu darbības testu rezultātu pasliktināšanos un/vai akūtas slimības pazīmēm vai simptomiem nekavējoties klīniski jānovērtē un rūpīgi jāuzrauga.
- Ja ir aizdomas par aknu bojājumu, nekavējoties jākonsultējas ar bērnu gastroenterologu vai hepatologu, ieteicama rekomendējošā imūnmodulējošā režīma pielāgošana un turpmākas pārbaudes (piemēram, albumīns, protrombīna laiks, PTL un INR).

ASAT/ALAT/kopējā bilirubīna līmenis jānovērtē reizi nedēļā pirmajā mēnesī pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas un visa kortikosteroīdu samazināšanas perioda laikā. Prednizolona devas mazināšanu nevajadzētu apsvērt līdz ASAT un ALAT vērtības ir zem 2 × ANR un visi pārējie novērtējumi (piem., kopējais bilirubīns) atgriežas normālā diapazonā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja

pacients ir klīniski stabils ar nenozīmīgām atradēm kortikosteroīdu samazināšanas perioda beigās, jāturpina kontrolēt aknu darbību ik pēc divām nedēļām vēl vienu mēnesi.

Trombocitopēnija
Onasemnogēna abeparvoveka klīniskajos pētījumos tika novērota pārejoša trombocītu skaita samazināšanās, kas atsevišķos gadījumos atbilda trombocitopēnijas kritērijiem. Vairumā gadījumu zemākā trombocītu vērtība tika konstatēta pirmajā nedēļā pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par gadījumiem, kad trombocītu skaits trīs nedēļu laikā pēc ievadīšanas ir $<25 \times 10^9$/l.

Pirms onasemnogēna abeparvoveka infūzijas jāpārbauda un pirmajās trīs nedēļās pēc infūzijas, un vēlāk regulāri vismaz reizi nedēļā pirmajā mēnesī un reizi divās nedēļās otrajā un trešajā mēnesī rūpīgi jāuzrauga trombocītu skaits, līdz trombocītu skaits atgriežas sākotnējā stāvoklī.

Dati no neliela pētījuma bērniem, kuru ķermeņa masa bija no ≥8,5 kg līdz ≤21 kg (vecumā aptuveni no 1,5 līdz 9 gadiem), liecina par biežāku trombocitopēniju (20 no 24 pacientiem), salīdzinot ar trombocitopēnijas biežumu, kas novērots citos pētījumos pacientiem ar ķermeņa masu <8,5 kg (22 no 99 pacientiem) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Paaugstināts troponīna I līmenis
Tika novērota sirds troponīna I līmeņa paaugstināšanās pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Paaugstināts troponīna I līmenis, kas konstatēts dažiem pacientiem, var norādīt uz iespējamu miokarda audu bojājumu. Pamatojoties uz šīm atradēm un novēroto kardiotoksicitāti pelēm, SMA pacientiem troponīna I līmenis jāpārbauda pirms onasemnogēna abeparvoveka infūzijas un jāuzrauga atbilstoši klīniskajām indikācijām. Jāapsver kardiologa konsultācija, ja nepieciešams.

Trombotiska mikroangiopātija
Lietojot onasemnogēna abeparvoveku, ziņots par vairākiem trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gadījumi parasti radās pirmo divu nedēļu laikā pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas. TMA ir akūta un dzīvībai bīstama slimība, kurai raksturīga trombocitopēnija un mikroangiopātiska hemolītiskā anēmija. Ziņots par letāliem gadījumiem. Novērots arī akūts nieru bojājums. Dažos gadījumos ziņots par vienlaicīgu imūnsistēmas aktivāciju (piemēram, infekcijas, vakcinācijas) (informāciju par vakcīnu ievadīšanu skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktā).

Trombocitopēnija ir galvenā TMA iezīme, tāpēc trombocītu skaits ir rūpīgi jāuzrauga pirmajās trīs nedēļās pēc infūzijas un regulāri pēc tam (skatīt apakšsadaļu "Trombocitopēnija"). Trombocitopēnijas gadījumā jāveic turpmāka novērtēšana, ieskaitot tūlītēju diagnostisko pārbaudi hemolītiskās anēmijas un nieru disfunkcijas noteikšanai. Ja pacientiem ir klīniskas pazīmes, simptomi vai laboratorās atrades, kas atbilst TMA, nekavējoties jākonsultējas ar speciālistu, lai ārstētu TMA atbilstoši klīniskām indikācijām. Aprūpētājiem jābūt informētiem par TMA pazīmēm un simptomiem, kā arī jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja rodas šādi simptomi.

Sistēmiskā imūnās atbildes reakcija
Tā kā ir paaugstināts nopietnas sistēmiskas imūnās atbildes reakcijas risks, pirms onasemnogēna abeparvoveka infūzijas pacientiem ir ieteicams klīniski stabils vispārējais veselības stāvoklis (piemēram, hidratācija un uztura stāvoklis, infekcijas neesamība). Terapiju nedrīkst uzsākt vienlaicīgi ar aktīvām infekcijām – nedz akūtām (piemēram, akūtām elpceļu infekcijām vai akūtu hepatītu), nedz nekontrolētām hroniskām (piemēram, hronisku aktīvu B hepatītu) līdz infekcija izzūd un pacienta stāvoklis ir klīniski stabils (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Imūnmodulējošais režīms (skatīt 4.2. apakšpunktu) var ietekmēt arī imūno atbildes reakciju pret infekcijām (piemēram, elpceļu), potenciāli izraisot smagāku infekcijas klīnisko gaitu. Pacienti ar infekciju tika izslēgti no dalības klīniskajos pētījumos ar onasemnogēna abeparvoveku. Pirms un pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas ieteicama pastiprināta modrība infekcijas novēršanai,

uzraudzībai un pārvaldībai. Ieteicama sezonāla profilaktiska ārstēšana, kas novērš respiratori sincitiālā vīrusa (RSV) infekcijas, un šī ārstēšana jāturpina. Ja iespējams, pacienta vakcinācijas shēma jāpielāgo, lai tā atbilstu vienlaicīgai kortikosteroīdu ievadīšanai pirms un pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja kortikosteroīdu terapijas ilgums tiek pagarināts vai tiek palielināta deva, ārstējošajam ārstam ir jāapzinās virsnieru mazspējas iespējamība.

Kancerogenitātes risks vektora integrācijas rezultātā
AAV vektora DNS integrācijas genomā dēļ pastāv teorētisks kancerogenitātes risks.

Onasemnogēna abeparvoveks sastāv no nereplicējoša AAV9 vektora, kura DNS pārsvarā saglabājas epizomālā formā. Ar rekombinanto AAV ir iespējami reti nejauši vektora integrācijas gadījumi cilvēka DNS. Atsevišķu integrācijas notikumu klīniskā nozīme nav zināma, taču ir atzīts, ka atsevišķi integrācijas notikumi varētu veicināt kancerogenitātes risku.

Līdz šim nav ziņots par ļaundabīgu audzēju gadījumiem, kas saistīti ar ārstēšanu ar onasemnogēna abeparvoveku. Audzēja gadījumā jāsazinās ar reģistrācijas apliecības īpašnieku, lai saņemtu norādījumus par pacienta paraugu ņemšanu testēšanai.

Izdalīšanās
Īslaicīga onasemnogēna abeparvoveka izdalīšanās notiek galvenokārt ar organisma atkritumvielām. Aprūpētāji un pacientu ģimenes jāinformē par šo norādījumu ievērošanu par pareizu rīkošanos ar pacienta izkārnījumiem:

- nepieciešama laba roku higiēna, nonākot tiešā saskarē ar pacienta organisma atkritumvielām, vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas ar onasemnogēna abeparvoveku;
- vienreizlietojamās autiņbiksītes jāizolē dubultos plastmasas maisiņos, un tās drīkst izmest sadzīves atkritumos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana
Pacienti, kurus ārstē ar Zolgensma, nedrīkst ziedot asinis, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai.

Nātrija saturs
Šīs zāles satur 4,6 mg nātrija katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 0,23% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem. Katrs 5,5 ml flakons satur 25,3 mg nātrija, un katrs 8,3 ml flakons satur 38,2 mg nātrija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Pieredze par onasemnogēna abeparvoveka lietošanu pacientiem, kuri saņem hepatotoksiskas zāles vai lieto hepatotoksiskas vielas, ir ierobežota. Onasemnogēna abeparvoveka drošums šiem pacientiem nav pierādīts.

Pieredze, vienlaicīgi lietojot 5q SMA mērķaģentus, ir ierobežota.

Vakcinācijas
Ja iespējams, pacienta vakcinācijas shēma jāpielāgo, lai tā atbilstu vienlaicīgai kortikosteroīdu ievadīšanai pirms un pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ieteicama sezonāla RSV profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dzīvās vakcīnas, piemēram, MMR un vējbaku, nedrīkst ievadīt pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu steroīdu devu (proti, ≥ 2 nedēļas reizi dienā saņem prednizolonu devā 20 mg vai 2 mg/kg ķermeņa masas vai līdzvērtīgu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Dati par lietošanu cilvēkiem grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā nav pieejami un fertilitātes vai reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Onasemnogēna abeparvoveks neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Piecos atklātos klīniskajos pētījumos onasemnogēna abeparvoveka drošums tika novērtēts 99 pacientiem, kuri saņēma onasemnogēna abeparvoveku ieteicamajā devā (1,1 x 10^{14} vg/kg). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pēc ievadīšanas bija paaugstināts aknu enzīmu līmenis (24,2%), hepatotoksicitāte (9,1%), vemšana (8,1%), trombocitopēnija (6,1%), paaugstināts troponīna līmenis (5,1%), pireksija (5,1%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
Nevēlamās blakusparādības, kas identificētas ar onasemnogēna abeparvoveku visiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar intravenozu infūziju ieteicamajā devā, un ar ārstēšanu saistītu cēloņsakarību, uzskaitītas 3. tabulā. Nevēlamās blakusparādības klasificētas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmas klasifikāciju un biežumu. Biežuma kategorijas noteiktas saskaņā ar šādiem pieņēmumiem: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas smaguma samazinājuma secībā.

3. tabula Onasemnogēna abeparvoveka novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamā blakusparādība pēc MedDRA SOK (orgānu sistēmu klasifikācija)/IT (ieteiktais termins) un biežums	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	Trombocitopēnija[1)]
Retāk	Trombotiska mikroangiopātija[2) 3)]
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti	Anafilaktiskas reakcijas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Vemšana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Hepatotoksicitāte[4)]
Retāk	Akūta aknu mazspēja[2) 3)]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Pireksija
Retāk	Ar infūziju saistītas reakcijas
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Aknu enzīmu līmeņa pieaugums[5)]
Bieži	Troponīna pieaugums[6)]

[1)] Trombocitopēnija ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.
[2)] Ar ārstēšanu saistītas blakusparādības, par kurām ziņots ārpus klīniskajiem pētījumiem pirms zāļu laišanas tirgū, tostarp pēcreģistrācijas periodā.
[3)] Ietver letālus gadījumus.
[4)] Hepatotoksicitāte ietver aknu steatozi un hipertransaminazēmiju.
[5)] Aknu enzīmu līmeņa pieaugums ietver: palielinātu alanīna aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu amonjaka daudzumu, paaugstinātu aspartāta aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu gamma-glutamiltransferāzes līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, paaugstinātu aknu funkcijas testu un paaugstinātu transamināžu līmeni.
[6)] Troponīna pieaugums ietver troponīna pieaugumu, troponīna T pieaugumu un troponīna-I pieaugumu (ziņots ārpus klīniskajiem pētījumiem, tostarp pēcreģistrācijas periodā).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi
31% pacientu, kuri tika ārstēti ar ieteicamo devu, klīniskās izstrādes programmā (skatīt 5.1. apakšpunktu) tika novērots par > 2 × ANR (un dažos gadījumos > 20 × ANR) paaugstināts transamināžu līmenis. Šie pacienti bija klīniski asimptomātiski, un nevienam no viņiem nebija klīniski nozīmīga bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās serumā parasti izzuda, lietojot prednizolonu, un pacienti atveseļojās bez klīniskām sekām (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā, ir ziņojumi par bērniem, kuriem parasti 2 mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar onasemnogēna abeparvoveku attīstījās akūtas aknu mazspējas pazīmes un simptomi (piemēram, dzelte, koagulopātija, encefalopātija), neskatoties uz kortikosteroīdu lietošanu pirms un pēc infūzijas. Ir ziņots par akūtas aknu mazspējas gadījumiem ar letālu iznākumu.

Pētījumā (COAV101A12306), kurā piedalījās 24 bērni ar ķermeņa masu no ≥8,5 kg līdz ≤21 kg (vecumā aptuveni no 1,5 līdz 9 gadiem; 21 bērns pārtrauca iepriekšējo SMA terapiju), paaugstināts transamināžu līmenis tika novērots 23 no 24 pacientiem. Pacienti bija asimptomātiski, un bilirubīna līmenis nebija paaugstināts. ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās tika pārvaldīta, izmantojot kortikosteroīdus, parasti ilgstoši (26. nedēļā 17 pacienti turpināja lietot prednizolonu, 52. nedēļā 6 pacienti joprojām saņēma prednizolonu) un/vai ar lielāku devu.

Pārejoša trombocitopēnija
Klīniskās izstrādes programmā (skatīt 5.1. apakšpunktu) vairākos laika punktos pēc devas ievadīšanas tika novērota pārejoša trombocitopēnija, kas parasti izzuda divu nedēļu laikā. Trombocītu skaita samazināšanās bija izteiktāka pirmajā ārstēšanas nedēļā. Ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem ar pārejošu trombocītu skaita samazināšanos līdz līmenim <25 x 10^9/l trīs nedēļu laikā pēc ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā (COAV101A12306), kurā piedalījās 24 bērni ar ķermeņa masu no ≥8,5 kg līdz ≤21 kg (vecumā aptuveni no 1,5 līdz 9 gadiem), trombocitopēnija tika novērota 20 no 24 pacientiem.

Troponīna I līmeņa palielināšanās
Pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas tika novērota sirds troponīna I līmeņa paaugstināšanās līdz 0,2 mcg/l. Klīniskā pētījuma programmā pēc onasemnogēna abeparvoveka ievadīšanas netika novērotas klīniski acīmredzamas sirds atrades (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte
Klīniskajos pētījumos tika noteikti antivielu pret AAV9 titri pirms un pēc gēnu terapijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visiem pacientiem, kuri saņēma onasemnogēna abeparvoveku, pirms terapijas antivielu pret AAV9 titri bija 1:50 vai zemāk. AAV9 titra vidējais pieaugums no sākuma stāvokļa tika novērots visiem pacientiem, izņemot 1 laika punktu antivielu titru līmeņiem uz AAV9 peptīdu, atspoguļojot normālu reakciju uz sveša vīrusa antigēnu. Dažiem pacientiem bija AAV9 titri, kas pārsniedza kvantitatīvās noteikšanas līmeni, taču vairumam šo pacientu nebija potenciāli klīniski nozīmīgu blakusparādību. Tādējādi nav konstatēta nekāda saistība starp augstiem antivielu pret AAV9 titriem un nevēlamu blakusparādību iespējamību vai efektivitātes parametriem.

AVXS-101-CL-101 klīniskajā pētījumā antivielu pret AAV9 titrs tika pārbaudīts 16 pacientiem: 13 pacientiem titrs bija mazāks par 1:50, un viņi tika iekļauti pētījumā, trīs pacientiem titrs bija lielāks par 1:50, no kuriem diviem pacientiem tika veikta atkārtota pārbaude pēc barošanas ar krūti pārtraukšanas un viņiem tika uzrādīti titri, kas mazāki par 1:50; abi pacienti tika iekļauti pētījumā. Nav informācijas, vai barošana ar krūti jāierobežo mātēm, kuras varētu būt seropozitīvas uz antivielām pret AAV9. Pirms ārstēšanas ar onasemnogēna abeparvoveku visiem pacientiem AAV9 antivielu titrs bija mazāks par vai vienāds ar 1:50, un pēc tam tika novērots antivielu pret AAV9 titru palielinājums līdz vismaz 1:102 400 un līdz vairāk nekā 1:819 200.

Antivielu veidošanās noteikšana ir ļoti lielā mērā atkarīga no testa jutības un specifiskuma. Turklāt konstatēto antivielu (tostarp neitralizējošo antivielu) sastopamību testā var ietekmēt vairāki faktori, tostarp testēšanas metodika, paraugu apstrāde, paraugu ņemšanas laiks, vienlaicīgi lietotās zāles un pamatslimība.

Neviens ar onasemnogēna abeparvoveku ārstētais pacients neuzrādīja imūno atbildes reakciju pret transgēnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu dati par onasemnogēna abeparvoveka pārdozēšanu nav pieejami. Ieteicama prednizolona devas pielāgošana, rūpīga klīniska novērošana un laboratorisko parametru (tostarp klīniskās ķīmijas un hematoloģijas) uzraudzība attiecībā uz sistēmisko imūno atbildes reakciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi muskuļu un skeleta sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: M09AX09

Darbības mehānisms
Onasemnogēna abeparvoveks ir gēnu terapija, kas paredzēta izdzīvošanas motoneirona gēna (*SMN1*) funkcionālo kopiju ieviešanai transducētajās šūnās, lai novērstu monogēno slimības pamata iemeslu. Nodrošinot alternatīvu avotu *SMN* proteīna ekspresijai motoneironos, paredzams, ka tas veicina transducēto motoneironu izdzīvošanu un darbību.

Onasemnogēna abeparvoveks ir nereplicējošs, rekombinants AAV vektors, kas izmanto AAV9 kapsīdu, lai nodrošinātu stabilu, pilnībā funkcionējošu cilvēka *SMN* transgēnu. Ir pierādīta AAV9 kapsīda spēja šķērsot asins smadzeņu barjeru un transducēt motoros neironus. *SMN1* gēns, kas atrodas onasemnogēna abeparvovekā, ir veidots, lai kā DNS epizoms atrastos transducēto šūnu kodolā, un sagaidāms, ka tas tiks stabili izteikts postmitotiskajās šūnās ilgāku laika periodu. Nav zināms, ka AAV9 vīruss cilvēkiem izraisītu slimības. Transgēns tiek ievadīts mērķa šūnās kā pašpapildinoša dubultspiralizēta molekula. Transgēna ekspresiju nodrošina nepārtraukts promotors (citomegalovīrusa pastiprināts vistas β-aktīna hibrīds), kas izraisa nepārtrauktu un ilgstošu *SMN* proteīna ekspresiju. Darbības mehānismu pamato neklīniskie pētījumi un cilvēka bioloģiskās izkliedes dati.

Klīniskā efektivitāte un drošums

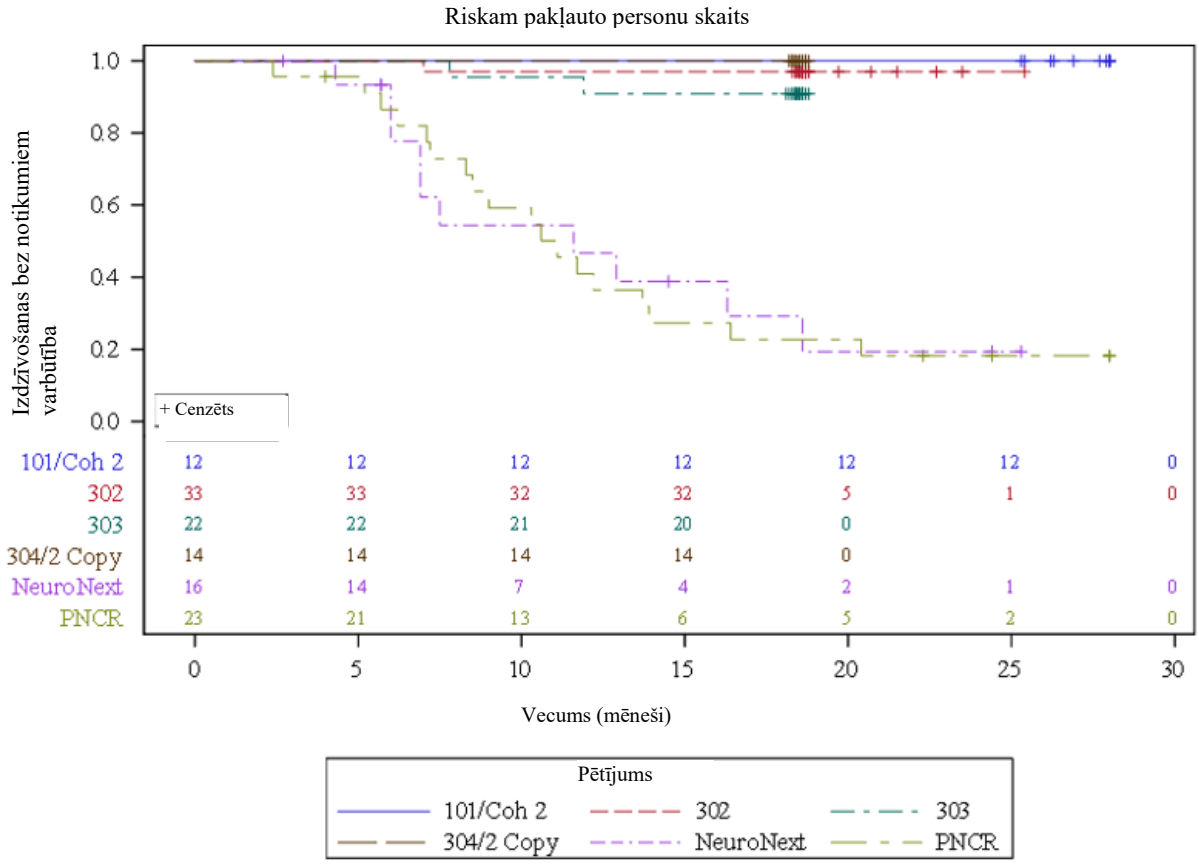
AVXS-101-CL-303 3. fāzes pētījums pacientiem ar 1. tipa SMA

AVXS-101-CL-303 (pētījums CL-303) ir 3. fāzes, atklāts, vienas grupas, vienas intravenozas onasemnogēna abeparvoveka devas pētījums terapeitiskā devā ($1{,}1 \times 10^{14}$ vg/kg). Tika iesaistīti divdesmit divi pacienti ar 1. tipa SMA un 2 *SMN2* kopijām. Pirms ārstēšanas ar onasemnogēna abeparvoveku nevienam no 22 pacientiem nebija vajadzīgs neinvazīvās plaušu ventilācijas (NIV) atbalsts, un visi pacienti varēja uzņemt barību tikai orāli (t.i., nebija nepieciešama ne-orāla barošana). Filadelfijas Bērnu slimnīcas neiromuskulāro traucējumu testu (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*, CHOP INTEND) vidējais rādītājs sākotnēji bija 32,0 (diapazons no 18 līdz 52). 22 pacientu vidējais vecums ārstēšanas laikā bija 3,7 mēneši (0,5 līdz 5,9 mēnešiem).

No 22 iekļautajiem pacientiem, 21 pacients izdzīvoja bez pastāvīgas ventilācijas (t.i., izdzīvošana bez notikumiem) līdz ≥10,5 mēnešu vecumam, 20 pacienti izdzīvoja līdz ≥14 mēnešu vecumam (primārais efektivitātes mērķa kritērijs), un 20 pacienti izdzīvoja bez notikumiem līdz 18 mēnešu vecumam.

Trīs pacienti nepabeidza pētījumu, no kuriem 2 pacientiem bija notikums (nāve vai pastāvīga ventilācija), kā rezultātā izdzīvošanu bez notikumiem (dzīve bez pastāvīgas ventilācijas) 14 mēnešu vecumā sasniedza 90,9% (95% TI: 79,7%, 100,0%); skatīt 1. attēlu.

1. attēls **Laiks (mēneši) līdz nāvei vai pastāvīgai ventilācijai, kas apkopots no onasemnogēna abeparvoveka IV pētījumiem (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-2 kopiju kohorta)**



Coh 2 – 2. kohorta
2 Copy – 2 kopijas
PNCR = Pediatriskā neiromuskulārās klīniskās izpētes dabiskās vēstures kohorta.
NeuroNext = Izcilības tīkls neirozinātnes klīnisko pētījumu dabiskās vēstures kohortā.

14 pacientiem pētījumā CL-303, kas sasniedza neatkarīgas sēdēšanas rezultātu vismaz 30 sekundes jebkurā vizītē pētījuma laikā, vidējais vecums, kad šis rezultāts tika parādīts pirmo reizi, bija 12,6 mēneši (diapazons: no 9,2 līdz 18,6 mēnešiem). Trīspadsmit pacienti (59,1%) apliecināja neatkarīgas sēdēšanas rezultātu vismaz 30 sekundes 18. mēneša vizītē (kopējais primārais mērķa kritērijs, p<0,0001). Viens pacients sasniedza neatkarīgas sēdēšanas rezultātu 30 sekundes 16 mēnešu vecumā, bet šis rezultāts netika apstiprināts 18. mēneša vizītē. Video apstiprināti attīstības rezultāti pacientiem pētījumā CL-303 apkopoti 4. tabula. Trīs pacienti nesasniedza nevienu motoro rezultātu (13,6%), un citiem 3 pacientiem (13,6%) maksimālais motorais rezultāts pirms 18 mēnešu vecuma sasniegšanas pēdējās pētījuma vizītes bija galvas kontrole.

4. tabula Laika mediāna video dokumentētu motoro rezultātu sasniegšanai pētījumā CL-303

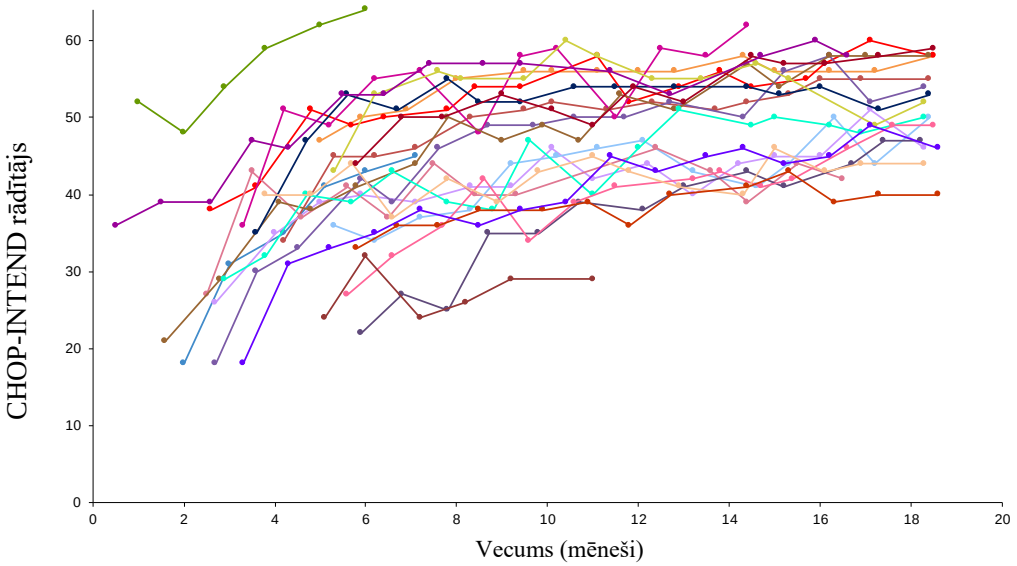
Video dokumentēts rezultāts	Pacientu skaits, kuri sasniedza rezultātu n/N (%)	Vecuma mediāna līdz rezultāta sasniegšanai (mēneši)	95% ticamības intervāls
Galvas kontrole	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Veļas no muguras uz sāniem	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Sēž bez atbalsta 30 sekundes (Beilijs)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Sēž bez atbalsta vismaz 10 sekundes (PVO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* 2 pacientiem tika ziņots par galvas kontroli sākotnējā klīniskajā novērtējumā.

Viens pacients (4,5%) varēja arī staigāt ar palīdzību 12,9 mēnešos. Pamatojoties uz slimības dabisko vēsturi, nebūtu sagaidāms, ka pacienti, kuri atbilst pētījuma sākšanas kritērijiem, sasniegtu spēju sēdēt bez atbalsta. Turklāt 18 no 22 pacientiem 18 mēnešu vecumā bija neatkarīgi no ventilācijas atbalsta.

Motorās funkcijas uzlabojumi tika novēroti arī, veicot mērījumus ar CHOP-INTEND, skatīt 2. attēlu. Divdesmit viens pacients (95,5%) sasniedza CHOP-INTEND rezultātu ≥ 40, 14 pacienti (63,6%) sasniedza CHOP-INTEND rezultātu ≥ 50 un 9 pacienti (40,9%) sasniedza CHOP-INTEND rezultātu ≥ 58. Pacienti, kuriem 1. tipa SMA netiek ārstēta, gandrīz nekad nesasniedz CHOP-INTEND rezultātu ≥ 40. Dažiem pacientiem tika novērots motorā rezultāta sasniegums, neraugoties uz CHOP-INTEND plato. Netika novērota skaidra korelācija starp CHOP-INTEND rādītājiem un motoro rezultātu sasniegumiem.

2. attēls. CHOP-INTEND motorās funkcijas rādītāji pētījumā CL-303 (N=22)



AVXS-101-CL-302 3. fāzes pētījums pacientiem ar 1. tipa SMA

AVXS-101-CL-302 (pētījums CL-302) ir 3. fāzes atklāts, vienas grupas, vienas devas pētījums par onasemnogēna abeparvoveka intravenozu ievadīšanu terapeitiskā devā (1,1 × 10^{14} vg/kg). Tika iekļauti trīsdesmit trīs pacienti ar 1. tipa SMA un SMN2 2 kopijām. Pirms ārstēšanas ar onasemnogēna abeparvoveku 9 pacientiem (27,3%) ziņots par ventilācijas atbalstu un 9 pacienti (27,3%) par barošanas atbalstu. 33 pacientu vidējais CHOP INTEND rādītājs sākotnēji bija 27,9 (diapazons no 14

līdz 55). 33 pacientu vidējais vecums ārstēšanas laikā bija 4,1 mēnesis (diapazons no 1,8 līdz 6,0 mēnešiem).

No 33 iekļautajiem pacientiem (efektivitāti sasniegusī populācija - *Efficacy Completers population*) vienam pacientam (3%) tika ievadītas devas ārpus protokola vecuma diapazona, un tāpēc viņš netika iekļauts ārstēšanai paredzētajā (ITT - *intent-to-treat*) populācijā. No 32 pacientiem ITT populācijā viens pacients (3%) pētījuma laikā mira slimības progresēšanas dēļ.

No 32 pacientiem ITT populācijā 14 pacienti (43,8%) sasniedza rezultātu - sēdēt bez atbalsta vismaz 10 sekundes jebkurā vizītē līdz 18 mēnešu vizītei ieskaitot (primārais efektivitātes mērķa kritērijs). Vidējais vecums, kad šis rezultāts pirmo reizi tika sasniegts, bija 15,9 mēneši (diapazons no 7,7 līdz 18,6 mēnešiem). Trīsdesmit viens pacients (96,9%) ITT populācijā izdzīvoja bez pastāvīgas ventilācijas (t.i., dzīvildze bez notikumiem) līdz ≥ 14 mēnešu vecumam (sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs).

Papildu video apstiprinātie attīstības rezultāti pacientiem efektivitāti sasniegušajā populācijā pētījumā CL-302 jebkurā vizītē līdz 18 mēnešu apmeklējumam (ieskaitot), ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula Laika mediāna video dokumentētu motoro rezultātu sasniegšanai pētījumā CL-302 (efektivitāti sasniegusī populācija)

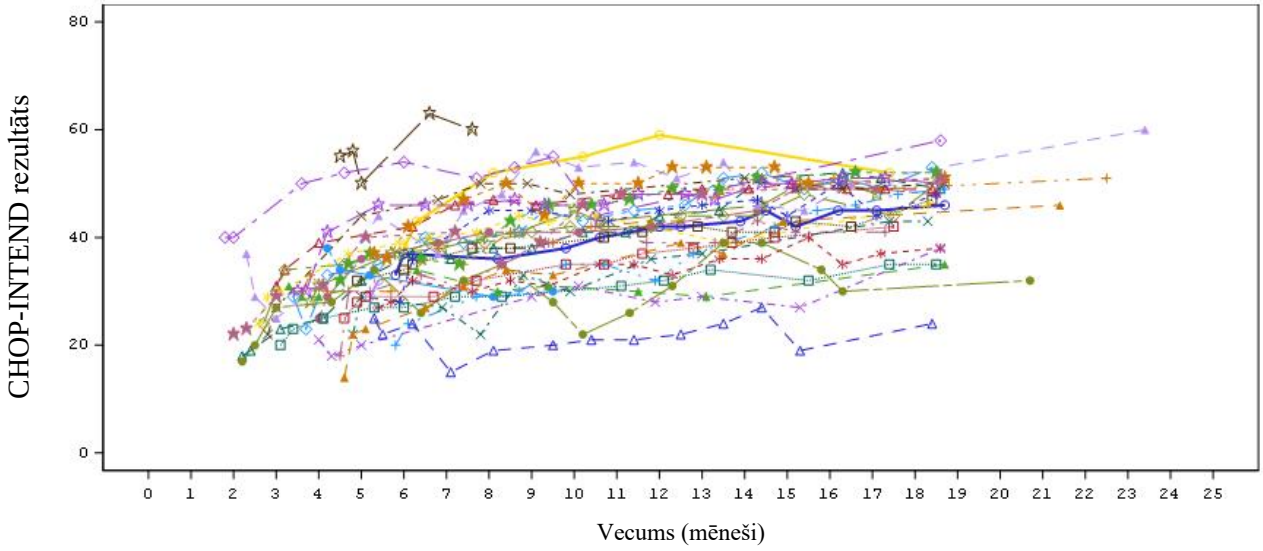
Video dokumentēts rezultāts	Pacientu skaits, kuri sasniedza rezultātu n/N (%)	Vecuma mediāna līdz rezultāta sasniegšanai (mēneši)	95% ticamības intervāls
Galvas kontrole	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Veļas no muguras uz sāniem	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Sēž bez atbalsta 30 sekundes	16/33 (48,5)	14,3	(8,3; 18,3)

* 3 pacientiem tika ziņots par galvas kontroli sākotnējā klīniskajā novērtējumā.

Viens pacients (3%) līdz 18 mēnešu vecumam sasniedza motoro rezultātu - rāpot, stāvēt ar palīdzību, stāvēt viens pats, staigāt ar palīdzību un staigāt viens.

No 33 iekļautajiem pacientiem 24 pacienti (72,7%) sasniedza CHOP-INTEND rezultātu ≥ 40, 14 pacienti (42,4%) sasniedza CHOP-INTEND rezultātu ≥ 50 un 3 pacienti (9,1%) sasniedza CHOP-INTEND rezultātu ≥ 58 (skatīt 3. attēlu). Pacienti ar neārstētu 1. tipa SMA gandrīz nekad nesasniedz CHOP INTEND rezultātu ≥ 40.

3. attēls CHOP-INTEND motorās funkcijas rezultāti pētījumā CL-302 (efektivitāti sasniegusī populācija; N=33)*



*Piezīme: Kopējais rezultāts, kas programmāli aprēķināts vienam pacientam (- - ▲ - -) 7. mēnesī (kopējais rezultāts = 3), tiek uzskatīts par nederīgu. Visi vienumi netika atzīmēti, un kopējais rezultāts bija jāiestata uz Trūkst (t.i., nav aprēķināts).

AVXS-101-CL-101 1. fāzes pētījums pacientiem ar 1. tipa SMA

Pētījumā CL-303 novērotos rezultātus atbalstīja pētījums AVXS-101-CL-101 (pētījums CL-101) 1. fāzes pētījums 1. tipa SMA, kurā onasemnogēna abeparvoveks tika ievadīts kā vienreizēja intravenoza infūzija 12 pacientiem, kas svēra no 3,6 kg līdz 8,4 kg (vecumā no 0,9 līdz 7,9 mēnešiem). 14 mēnešu vecumā visiem ārstētajiem pacientiem notikumi netika novēroti; proti, viņi izdzīvoja bez pastāvīgas ventilācijas, salīdzinot ar 25% dabiskās vēstures kohortā. Pētījuma beigās (24 mēnešus pēc devas ievadīšanas) visiem ārstētajiem pacientiem notikumi netika novēroti, salīdzinot ar mazāk nekā 8% dabiskajā vēsturē, skatīt 1. attēlu.

Apsekošanas 24 mēnešos pēc devas ievadīšanas 10 no 12 pacientiem spēja sēdēt bez atbalsta ≥ 10 sekundes, 9 pacienti spēja sēdēt bez atbalsta ≥ 30 sekundes, un 2 pacienti spēja paši stāvēt un staigāt bez palīdzības. Viens no 12 pacientiem pirms 24 mēnešu vecuma nespēja sasniegt maksimālo motoro rezultātu galvas kontroli. Desmit no 12 pacientiem pētījumā CL-101, turpina tikt novēroti ilgtermiņa pētījumā (līdz 6,6 gadiem pēc dozēšanas), un 2021. gada 23. maijā visi 10 pacienti bija dzīvi un viņiem nebija pastāvīgas ventilācijas. Visi pacienti ir saglabājuši iepriekš sasniegtos rezultātus vai sasnieguši jaunus rezultātus, piemēram, sēdēt ar palīdzību, stāvēt ar palīdzību un paši staigāt. Pieci no 10 pacientiem kādā no ilgstošā pētījuma laika punktiem saņēma vienlaicīgu ārstēšanu ar nuzinersēnu vai risdiplamu. Tāpēc efektivitātes uzturēšanu un rezultātu sasniegšanu visiem pacientiem nevar attiecināt tikai uz onasemnogēna abeparvoveku. Stāvēšanas ar palīdzību rezultātu nesen sasniedza 2 pacienti, kuri nesaņēma nuzinersēnu vai risdiplamu jebkurā brīdī pirms šī rezultāta sasniegšanas.

AVXS-101-CL-304 3. fāzes pētījums pacientiem ar presimptomātisku SMA

Pētījums CL-304 ir globāls, 3. fāzes, atklāts, vienas grupas, vienas devas pētījums, kas pēta onasemnogēna abeparvoveka intravenozu ievadīšanu presimptomātiskiem jaundzimušiem pacientiem līdz 6 nedēļu vecumam ar 2 (1. kohorta, n=14) vai 3 (2. kohorta, n=15) *SMN2* kopijām.

1. kohorta
14 ar 2 *SMN2* kopijām ārstētie pacienti tika novēroti līdz 18 mēnešu vecumam. Visi pacienti izdzīvoja bez notikumiem līdz ≥ 14 mēnešu vecumam bez pastāvīgas ventilācijas.

Visi 14 pacienti spēja neatkarīgi nosēdēt vismaz 30 sekundes jebkurā vizītē līdz 18 mēnešu vecumam (primārais efektivitātes mērķa kritērijs), vecuma diapazonā no 5,7 līdz 11,8 mēnešiem, kur 11 no 14 pacientiem spēja sēdēt neatkarīgi 279 dienu vecumā vai pirms tā, 99. percentīle šī rezultāta attīstībai. Deviņi pacienti sasniedza pastāvīgas staigāšanas rezultātu (64,3%). Visi 14 pacienti sasniedza CHOP-INTEND rezultātu ≥ 58 jebkurā vizītē līdz 18 mēnešu vecumam. Pētījuma laikā nevienam pacientam nebija nepieciešams ventilācijas vai barošanas atbalsts.

2. kohorta
15 ārstētie pacienti ar 3 *SMN2* kopijām tika novēroti līdz 24 mēnešu vecumam. Visi pacienti izdzīvoja bez notikumiem līdz 24 mēnešu vecumam bez pastāvīgas ventilācijas.

Visi 15 pacienti, stāvot patstāvīgi bez atbalsta vismaz 3 sekundes (primārais efektivitātes mērķa kritērijs), bija vecumā no 9,5 līdz 18,3 mēnešiem, kur 14 no 15 pacientiem spēja stāvēt bez atbalsta 514 dienu vecumā vai pirms tā, 99. percentīle šī rezultāta attīstībai. Četrpadsmit pacienti (93,3%) spēja neatkarīgi staigāt vismaz 5 soļus. Visi 15 pacienti sasniedza skalas punktu skaitu ≥ 4 *Bayley-III Gross* un smalko motoru apakštestos (*Fine Motor Subtests*) 2 standartnovirzēs no vecuma vidējās vērtības jebkurā vizītē pēc sākotnējā stāvokļa līdz 24 mēnešu vecumam. Pētījuma laikā nevienam pacientam nebija nepieciešams ventilācijas vai barošanas atbalsts.

COAV101A12306 3. fāzes pētījums pacientiem ar SMA un ķermeņa masu no ≥ 8,5 kg līdz ≤ 21 kg

Pētījums COAV101A12306 ir pabeigts, 3. fāzes atklāts, vienas grupas, vienas devas, daudzcentru pētījums par onasemnogēna abeparvoveka intravenozu ievadīšanu terapeitiskā devā ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) 24 pediatriskiem pacientiem ar SMA un ķermeņa masu no ≥ 8,5 kg līdz ≤ 21 kg (ķermeņa masas mediāna: 15,8 kg). Pacientu vecums ievadīšanas laikā bija aptuveni no 1,5 līdz 9 gadiem. Pacientiem bija 2 līdz 4 *SMN2* kopijas (divas [n=5], trīs [n=18], četras [n=1] kopijas). Pirms ārstēšanas ar onasemnogēnu abeparvoveku 19/24 pacienti iepriekš bija saņēmuši nusinersenu ar ilguma mediānu 2,1 gads (diapazons no 0,17 līdz 4,81 gads), un 2/24 pacienti iepriekš bija saņēmuši risdiplāmu ar ilguma mediānu 0,48 gadi (diapazons no 0,11 līdz 0,85 gadi). Sākotnēji pacientiem vidējais paplašinātās Hammersmita funkcionālās motorās skalas (HFMSE - *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded*) rādītājs bija 28,3 un vidējais pārskatītā augšējo ekstremitāšu moduļa (RULM - *Revised Upper Limb Module*) rādītājs bija 22,0. Turklāt visi pacienti demonstrēja galvas kontroles un sēdēšanas ar atbalstu atskaites punktus, divdesmit viens varēja sēdēt bez atbalsta, bet seši demonstrēja augstākos iespējamos atskaites punktus, patstāvīgi stāvot un ejot.

52. nedēļā vidējā HFMSE kopējā rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni bija 3,7 (18/24 pacienti). Vidējais kopējā RULM kopējā punktu skaita pieaugums bija 2,0 (17/24 pacienti) 52. nedēļā. Četri pacienti sasniedza jaunus attīstības atskaites punktus. Sākotnējā vizītē novērotie atskaites punkti lielākajai daļai pacientu tika saglabāti līdz 52. nedēļai. Diviem pacientiem, kuri iepriekš nebija sasnieguši attīstības atskaites punktus, HFMSE rādītājs uzlabojās no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai.

Onasemnogēna abeparvoveks klīniskajos pētījumos nav pētīts pacientiem ar bialēlisku mutāciju *SMN1* gēnā un tikai vienu *SMN2* kopiju.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus onasemnogēna abeparvovekam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās spinālās muskuļu atrofijas pieteiktajai indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tika veikti onasemnogēna abeparvoveka vektoru izdalīšanās pētījumi, kuros novērtēts no organisma izdalītais vektora daudzums ar siekalām, urīnu, fēcēm un izdalījumiem no deguna.

Onasemnogēna abeparvoveka vektora DNS bija nosakāms paņemtajos paraugos pēc infūzijas. Onasemnogēna abeparvoveka izdalīšanās galvenokārt bija ar fēcēm. Lielākajai daļai pacientu izdalīšanās maksimums pēc devas ievadīšanas tika novērots 7 dienu laikā ar fēcēm, bet ar siekalām,

urīnu un izdalījumiem no deguna 2 dienu laikā. Lielākā vektora daļa tika izvadīta 30 dienu laikā pēc devas ievadīšanas.

Bioizkliede tika novērtēta 2 pacientiem, kuri nomira attiecīgi 5,7 un 1,7 mēnešu vecumā pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas devā 1,1 x 10^{14} vg/kg. Abi gadījumi uzrādīja, ka visaugstākie vektora DNS līmeņi tika atrasti aknās. Vektora DNS tika konstatēta arī liesā, sirdī, aizkuņģa dziedzerī, cirkšņa limfmezglā, skeleta muskuļos, perifērajos nervos, nierēs, plaušās, zarnās, dzimumdziedzeros, muguras smadzenēs, smadzenēs un aizkrūts dziedzerī. Imūnkrāsošanas analīze *SMN* proteīniem parādīja vispārinātu *SMN* ekspresiju mugurkaula motorajos neironos, smadzeņu neironu un glijas šūnās, kā arī sirds, aknu, skeleta muskuļos un citos novērtētajos audos.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pēc intravenozas ievadīšanas neonatāla vecuma pelei vektors tika plaši izplatīts, un augstākā vektora DNS koncentrācija parasti tika noteikta sirdī, aknās, plaušās un skeleta muskuļos. Transgēna mRNS ekspresija uzrādīja līdzīgus modeļus. Pēc intravenozas ievadīšanas jauniem primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, vektors tika plaši izplatīts ar sekojošu transgēna mRNS ekspresiju, un vislielākā vektora DNS un transgēna mRNS koncentrācija bija vērojama aknās, muskuļos un sirdī. Abu sugu dzīvniekiem vektora DNS un transgēna mRNS tika atklāta muguras smadzenēs, galvas smadzenēs un dzimumdziedzeros.

Pivotālajos 3 mēnešu toksicitātes pētījumos ar pelēm identificētie toksicitātes galvenie mērķorgāni bija sirds un aknas. Ar onasemnogēna abeparvoveku saistītās atrades sirds kambaros ietvēra no devas atkarīgu iekaisumu, tūsku un fibrozi. Sirds ātrijā tika konstatēts iekaisums, tromboze, miokarda deģenerācija/nekroze un fibroplāzija. Onasemnogēna abeparvovekam netika noteikts ietekmes līmenis bez nevēlamām blakusparādībām (*No Adverse Effect Level*, NoAEL) pētījumos ar pelēm, jo ventrikulārais miokarda iekaisums/tūska/fibroze un ātriju iekaisums tika novēroti, lietojot zemāko pārbaudīto devu (1,5 × 10^{14} vg/kg). Šī deva tiek uzskatīta par maksimāli pieļaujamo devu un atspoguļo aptuveni 1,4 reizes lielāku devu par ieteicamo klīnisko devu. Ar onasemnogēna abeparvoveku saistīta mirstība lielākajai daļai peļu bija saistīta ar ātriju trombozi un novērota pie 2,4 × 10^{14} vg/kg. Pārējo dzīvnieku mirstības iemesls netika noteikts, lai gan šo dzīvnieku sirdīs tika atklāta mikroskopiska deģenerācija/reģenerācija.

Aknu atrades pelēm ietvēra hepatocelulāro hipertrofiju, Kupfera šūnu aktivāciju un izkaisīto hepatocelulāro nekrozi. Ilgtermiņa toksicitātes pētījumos ar onasemnogēna abeparvoveka intravenozu un intratekālu (nav paredzēts lietošanai) ievadīšanu jauniem primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, aknu atradēs, ieskaitot hepatocītu vienšūnas nekrozi un ovālo šūnu hiperplāziju, tika pierādīts daļējs (IV) vai pilnīgs (IT) atgriezeniskums.

6 mēnešus ilgā toksikoloģijas pētījumā, kas tika veikts ar jauniem primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti (*non-human primates, NHP*), vienas onasemnogēna abeparvoveka devas ievadīšana klīniski ieteicamajā intravenozajā devā, ar vai bez kortikosteroīdu terapijas izraisīja akūtu, minimālu līdz vieglu mononukleāro šūnu iekaisumu un neironu deģenerāciju muguras saknīšu ganglijos (DRG - *dorsal root ganglia*) un trīszaru ganglijos (TG - *trigeminal ganglia*), kā arī aksonu deģenerāciju un/vai gliozi muguras smadzenēs. Pēc 6 mēnešiem šīs neprogresīvās atrades izraisīja pilnīgu TG izzušanu un daļēju izzušanu (samazināta sastopamība un/vai smagums) DRG un muguras smadzenēs. Pēc onasemnogēna abeparvoveka intratekālas ievadīšanas (nav indicēts lietošanai) šīs akūtās, neprogresīvās atrades tika novērotas ar minimālu vai vidēju smaguma pakāpi jauniem primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, ar daļēju vai pilnīgu izzušanu pēc 12 mēnešiem. Šiem atklājumiem primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, nebija korelatīvu klīnisku novērojumu, tāpēc klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma.

Genotoksicitātes, kancerogenitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar onasemnogēna abeparvoveku nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trometamīns
Magnija hlorīds
Nātrija hlorīds
Poloksamērs 188
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc atkausēšanas
Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt un var uzglabāt ledusskapī 2°C līdz 8°C temperatūrā oriģinālajā kastītē 14 dienas.

Kad devas tilpums ir ievilkts šļircē, tas jāievada infūzijas veidā 8 stundu laikā. Ja šļircē esošais vektors netiek ievadīts infūzijas veidā 8 stundu laikā, izmetiet to.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt sasaldētu (≤ -60°C).
Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C) uzreiz pēc saņemšanas.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.
Pirms zāļu uzglabāšanas ledusskapī saņemšanas datums ir jāatzīmē uz oriģinālā iepakojuma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Onasemnogēna abeparvoveks tiek piegādāts flakonā (10 ml polimēru *Crystal Zenith*) ar aizbāzni (20 mm hlorbutila gumija) un izolāciju (alumīnija, noņemams) ar krāsainu vāciņu (plastmasa) divos dažādos flakona uzpildīšanas tilpumos, vai nu 5,5 ml, vai 8,3 ml.

Onasemnogēna abeparvoveka deva un precīzs nepieciešamo flakonu skaits katram pacientam tiek aprēķināti atbilstoši pacienta ķermeņa masai (skatīt 4.2. apakšpunktu un tālāk norādīto 6. tabulu).

6. tabula Kastītes/komplekta konfigurācijas

Pacienta masa (kg)	5,5 ml flakons[a]	8,3 ml flakons[b]	Flakoni kopā kastītē
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] Flakona nominālā koncentrācija ir 2×10^{13} vg/ml un satur izgūstamu tilpumu ne mazāk kā 5,5 ml.
[b] Flakona nominālā koncentrācija ir 2×10^{13} vg/ml un satur izgūstamu tilpumu ne mazāk kā 8,3 ml.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakonu saņemšana un atkausēšana

- Flakoni tiks transportēti sasaldēti (≤ -60ºC). Pēc saņemšanas flakoni nekavējoties jāatdzesē temperatūrā no 2°C līdz 8°C un jāuzglabā oriģinālā iepakojumā. Onasemnogēna abeparvoveka terapija jāuzsāk 14 dienu laikā pēc flakonu saņemšanas.
- Pirms lietošanas flakoni jāatkausē. Nelietojiet onasemnogēna abeparvoveku, kamēr tas nav atkausēts.
- Iepakojumos, kas satur līdz 9 flakoniem, zāles būs atkausētas aptuveni pēc 12 stundām ledusskapī. Iepakojumos, kas satur līdz 14 flakoniem, zāles būs atkausētas aptuveni pēc 16 stundām ledusskapī. Tūlītējai lietošanai atkausēšanu var arī veikt istabas temperatūrā.
- Iepakojumos, kas satur līdz 9 flakoniem, atkausēšana no sasaldēta stāvokļa notiks aptuveni 4 stundu laikā istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C). Iepakojumos, kas satur līdz 14 flakoniem, atkausēšana no sasaldēta stāvokļa notiks aptuveni 6 stundu laikā istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C).
- Pirms devas tilpuma ievilkšanas šļircē uzmanīgi samaisiet atkausētās zāles. NEKRATIET.

- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas vai krāsas izmaiņas, kad sasaldētās zāles ir atkausētas un pirms ievadīšanas.
- Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt.
- Pēc atkausēšanas onasemnogēna abeparvoveks jāievada cik drīz vien iespējams. Pēc tam, kad šļircē tiek ievilkts devas tilpums, tas jāievada infūzijas veidā 8 stundu laikā. Izmetiet vektoru saturošo šļirci, ja tā netiek ievadīta infūzijas veidā 8 stundu laikā.

Onasemnogēna abeparvoveka ievadīšana pacientam

Lai ievadītu onasemnogēna abeparvoveku, ievelciet visu devas tilpumu šļircē. Pirms intravenozas infūzijas ievadīšanas caur vēnas katetru, atbrīvojieties no jebkāda šļircē esošā gaisa.

Piesardzības pasākumi attiecībā uz rīkošanos ar šīm zālēm, to likvidēšanu vai nejaušu iedarbību

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi attiecībā uz rīkošanos ar onasemnogēna abeparvoveku, to likvidēšanu vai nejaušu iedarbību:

- Ar onasemnogēna abeparvoveka šļirci jārīkojas aseptiski sterilos apstākļos.
- Rīkojoties ar vai ievadot onasemnogēna abeparvoveku, jāvalkā individuālie aizsardzības līdzekļi (tostarp cimdi, aizsargbrilles, laboratorijas halāts un piedurknes). Personāls nedrīkst rīkoties ar onasemnogēna abeparvoveku, ja uz ādas ir iegriezumi vai skrāpējumi.
- Visas nejauši izšļakstījušās onasemnogēna abeparvoveka zāles jāsaslauka ar absorbējošām marles salvetēm un apšļakstītā zona jādezinficē ar balinātāja šķīdumu un pēc tam jānoslauka ar spirta salvetēm. Visi tīrīšanas materiāli jāiepako dubultā iepakojumā un jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.
- Visi materiāli, kas varētu būt nonākuši saskarē ar onasemnogēna abeparvoveku (piemēram, flakons, visi materiāli, ko izmanto injekcijām, ieskaitot sterilās plāksnītes un adatas) jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.
- Jāizvairās no nejaušas onasemnogēna abeparvoveka iedarbības. Ja notikusi nejauša iedarbība uz ādu, skarto zonu vismaz 15 minūtes rūpīgi jātīra ar ziepēm un ūdeni. Ja notikusi nejauša iedarbība uz acīm, skarto zonu vismaz 15 minūtes rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

Izdalīšanās

Var notikt pagaidu onasemnogēna abeparvoveka izdalīšanās, galvenokārt caur ķermeņa atkritumiem. Aprūpētāji un pacientu ģimenes jāinformē par šo norādījumu ievērošanu par pareizu rīkošanos ar pacienta organisma šķidrumiem un atkritumvielām:
- nepieciešama laba roku higiēna (valkājot aizsargājošus cimdus un rūpīgi pēc tam mazgājot rokas ar ziepēm un siltu, tekošu ūdeni vai spirta bāzes dezinfekcijas līdzekli), nonākot tiešā saskarē ar pacienta organisma šķidrumiem un atkritumvielām, vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas ar onasemnogēna abeparvoveku;
- vienreizlietojamās autiņbiksītes jāizolē dubultos plastmasas maisiņos, un tās drīkst izmest sadzīves atkritumos.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 18. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 17. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese
Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese
Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Zolgensma lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi (VKI) par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un citus programmas aspektus.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī (DV), kurā Zolgensma tiek tirgota, veselības aprūpes speciālistiem (VAS), kuri varētu izrakstīt, izsniegt un ievadīt Zolgensma, tiktu nodrošināta šāda veselības aprūpes speciālista informācijas pakotne:
- Zāļu apraksts
- Veselības aprūpes speciālista ceļvedis

Veselības aprūpes speciālista ceļvedī ir šādi galvenie ziņojumi:
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas:
  - VAS jāizvērtē pacienta vakcinācijas grafiks.
  - Informēt aprūpētāju(s) par galvenajiem riskiem, kas saistīti ar Zolgensma un to pazīmēm un simptomiem, tostarp TMA, aknu mazspēju un trombocitopēniju; par nepieciešamību regulāri ņemt asins paraugus; kortikosteroīdus saturošu zāļu nozīme; praktiski padomi par ķermeņa atkritumu iznīcināšanu.
  - Informēt aprūpētāju(-us) par nepieciešamību pēc pastiprinātas modrības infekcijas profilaksei, uzraudzībai un ārstēšanai pirms un pēc Zolgensma infūzijas.
  - Pacienti jāpārbauda, lai noteiktu AAV9 antivielu klātbūtni.
- Infūzijas laikā:
  - Jāpārbauda, vai pacienta vispārējais veselības stāvoklis ir piemērots infūzijai (piem., ir izzudušas infekcijas) vai arī ir pamatota atlikšana.
  - Jāpārbauda, vai pirms Zolgensma infūzijas ir uzsākta ārstēšana ar kortikosteroīdiem.
- Pēc infūzijas:
  - Ārstēšana ar kortikosteroīdiem jāturpina vismaz 2 mēnešus; un to nedrīkst samazināt līdz ALAT vērtības ir zem 2 × ANR un visi pārējie novērtējumi (piem., kopējais bilirubīns) atgriežas normālā diapazonā.
  - Vismaz 3 mēnešus jāveic rūpīga un regulāra individuāla pacienta kursa uzraudzība (klīniskā un laboratoriskā).
  - Tūlītēja pacientu novērtēšana, kuriem pasliktinās aknu funkcionālie testi un/vai ir akūtas slimības pazīmes vai simptomi.
  - Ja pacienti atbilstoši nereaģē uz kortikosteroīdiem vai ja ir aizdomas par aknu bojājumu, VAS jākonsultējas ar bērnu gastroenterologu vai hepatologu.
  - Ja ir aizdomas par TMA, jākonsultējas ar speciālistu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī (DV), kurā Zolgensma tiek tirgota, visiem pacientu aprūpētājiem, kuru pacientiem tiek plānota ārstēšana ar Zolgensma vai kuri ir saņēmuši Zolgensma, tiktu nodrošināta šāda pacienta informācijas pakotne:
- Lietošanas instrukcija
- Aprūpētāja informatīvais ceļvedis

Pacienta informācijas pakotnē ir šādi galvenie ziņojumi:
- Kas ir SMA.
- Kas ir Zolgensma un kā tā darbojas.
- Zolgensma risku izpratne.
- Ārstēšana ar Zolgensma: svarīga informācija pirms, infūzijas dienā un pēc ārstēšanas, tostarp par to, kad meklēt medicīnisko palīdzību.
- Pirms Zolgensma terapijas ieteicams, ka pacientiem ir atbilstošs vispārējais veselības stāvoklis (piemēram, hidratācija un uzturs, infekcijas neesamība), pretējā gadījumā ārstēšana var būt jāatliek.
- Zolgensma var palielināt patoloģiskas asins recēšanas risku mazajos asinsvados (trombotiskā mikroangiopātija). Gadījumi parasti radās pirmo divu nedēļu laikā pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas. Trombotiskā mikroangiopātija ir nopietna un var izraisīt nāvi.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja novērojat tādas pazīmes un simptomus kā zilumi, krampji vai urīna izdalīšanās samazināšanās. Jūsu bērnam vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas tiks veikta regulāra asins analīze, lai pārbaudītu trombocītu (šūnu, kas atbild par asins recēšanu) samazināšanos. Atkarībā no vērtībām un citām pazīmēm un simptomiem var būt nepieciešami turpmāki novērtējumi.

- Zolgensma var samazināt trombocītu skaitu asinīs (trombocitopēnija). Gadījumi parasti radās pirmo trīs nedēļu laikā pēc onasemnogēna abeparvoveka infūzijas. Iespējamās zema trombocītu skaita pazīmes, kurām Jums jāpievērš uzmanība pēc Zolgensma ievadīšanas, ir neparasta zilumu rašanās vai asiņošana. Konsultējieties ar savu ārstu, ja redzat tādas pazīmes kā zilumi vai asiņošana ilgāk nekā parasti, ja Jūsu bērns ir ievainots.
- Zolgensma var izraisīt aknu ražoto enzīmu (organismā atrodamo proteīnu) palielināšanos. Dažos gadījumos Zolgensma var ietekmēt aknu darbību un izraisīt aknu bojājumus. Aknu bojājums var izraisīt nopietnas sekas, tostarp aknu mazspēju un nāvi. Iespējamās pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība pēc tam, kad bērnam ir ievadītas šīs zāles, ir vemšana, dzelte (ādas vai acu baltumu dzelte) vai samazināta modrība. Nekavējoties pastāstiet savam bērna ārstam, ja pamanāt, ka bērnam rodas jebkādi simptomi, kas liecina par aknu bojājumu. Pirms Zolgensma terapijas uzsākšanas Jūsu bērnam tiks veikta asins analīze, lai pārbaudītu, cik labi darbojas aknas. Jūsu bērnam tiks veiktas arī regulāras asins analīzes vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas, lai uzraudzītu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Atkarībā no rādītāju vērtībām un citām pazīmēm un simptomiem var būt nepieciešami turpmāki novērtējumi.
- Jūsu bērnam tiks ievadītas kortikosteroīdu zāles, piemēram, prednizolons pirms ārstēšanas ar Zolgensma un apmēram 2 mēnešus vai ilgāk pēc Zolgensma terapijas. Kortikosteroīdu zāles palīdzēs pārvaldīt Zolgensma iedarbību, piemēram, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kas Jūsu bērnam varētu attīstīties pēc ārstēšanas ar Zolgensma.
- Pastāstiet savam ārstam, ja pirms vai pēc ārstēšanas ar Zolgensma rodas vemšana, lai pārliecinātos, ka Jūsu bērns neizlaiž kortikosteroīdu devu.
- Pirms un pēc ārstēšanas ar Zolgensma ir svarīgi novērst infekcijas, izvairoties no situācijām, kas var palielināt bērna inficēšanās risku. Aprūpētājiem un ciešā kontaktā ar pacientu esošiem cilvēkiem jāievēro infekciju profilakses prakse (piemēram, roku higiēna, klepošanas/šķaudīšanas etiķete, iespējamo kontaktu ierobežošana). Nekavējoties informējiet ārstu, ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, elpceļu infekcija (klepus, sēkšana, šķaudīšana, iesnas, iekaisis kakls vai drudzis) pirms infūzijas, jo infūziju var atlikt, līdz infekcija ir izzudusi vai pēc ārstēšanas ar Zolgensma. Tas var izraisīt medicīniskas komplikācijas, kuru gadījumā var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.
- Noderīga papildu informācija (atbalstošā aprūpe, vietējās asociācijas).
- Ārsta/personas, kas izraksta zāles kontaktinformācija.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Neintervences pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): Lai sīkāk raksturotu un kontekstualizētu rezultātus pacientiem ar SMA diagnozi, tostarp Zolgensma ilgtermiņa drošumu un efektivitāti, RAĪ jāveic un jāiesniedz prospektīvā novērojumu reģistra AVXS-101-RG001 rezultāti atbilstoši saskaņotam protokolam.	Galīgais pētījuma ziņojums jāiesniedz 2038. gadā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – VISPĀRĒJS MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zolgensma 2 x 10^{13} vektora genomi/ml šķīdums infūzijām
onasemnogenum abeparvovecum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur onasemnogēna abeparvoveku, kas līdzvērtīgs 2 x 10^{13} vektora genomiem/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī trometamīnu, magnija hlorīdu, nātrija hlorīdu, poloksamēru 188, sālsskābi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
8,3 ml flakons x 2
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 1
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 2
8,3 ml flakons x 3
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 2
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 3
8,3 ml flakons x 4
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 3
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 4
8,3 ml flakons x 5
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 4
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 5
8,3 ml flakons x 6
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 5
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 6
8,3 ml flakons x 7
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 6
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 7
8,3 ml flakons x 8
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 7
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 8
8,3 ml flakons x 9
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 8
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 9
8,3 ml flakons x 10
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 9
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 10
8,3 ml flakons x 11
5,5 ml flakons x 2, 8,3 ml flakons x 10
5,5 ml flakons x 1, 8,3 ml flakons x 11

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:
Jāizlieto 14 dienu laikā pēc saņemšanas

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētus ≤-60°C.
Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C) uzreiz pēc saņemšanas.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.
Neizlietotās zāles vai atkritumu materiāli jāizmet saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskajiem atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – VARIĒJAMI DATI (uzdrukājami tieši uz ārējās kastītes iepakošanas laikā)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zolgensma 2 x 10^{13} vektora genomi/ml šķīdums infūzijām
onasemnogenum abeparvovecum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

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

6. CITA

Pacienta ķermeņa masa
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

Saņemšanas datums:

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.
PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zolgensma 2 x 10^{13} vektora genomi/ml šķīdums infūzijām
onasemnogenum abeparvovecum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5,5 ml
8,3 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zolgensma 2 × 10^{13} vektora genomi/ml šķīdums infūzijām
onasemnogenum abeparvovecum

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām Jūsu bērnam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet sava bērna ārstam vai medmāsai.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar sava bērna ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt
1. Kas ir Zolgensma un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zolgensma lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Zolgensma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zolgensma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zolgensma un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Zolgensma
Zolgensma ir zāļu veids, ko sauc par "gēnu terapiju". Tās satur aktīvo vielu onasemnogēna abeparvoveku, kas satur cilvēka ģenētisko materiālu.

Kādam nolūkam Zolgensma lieto
Zolgensma lieto, lai ārstētu spinālo muskuļu atrofiju (SMA), retu, smagu iedzimtu slimību.

Kā Zolgensma iedarbojas
SMA rodas, ja trūkst gēns, kas parasti ražo svarīgu proteīnu, ko sauc par "izdzīvošanas motoro neironu" (*SMN*) proteīnu, vai ir patoloģiska tā versija. *SMN* proteīna trūkums izraisa nervu, kas kontrolē muskuļus (motoro neironu), atmiršanu. Tas izraisa muskuļu vājumu un iznīcināšanu un noved līdz pilnīgam kustību zudumam.

Šīs zāles darbojas, nodrošinot pilnībā funkcionējošu *SMN* gēna kopiju, kas palīdz organismam ražot pietiekami daudz *SMN* proteīna. Gēns tiek piegādāts šūnās, kur tas nepieciešams, izmantojot modificētu vīrusu, kas neizraisa slimību cilvēkiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Zolgensma lietošanas Jūsu bērnam

NELIETOJIET Zolgensma šādos gadījumos
- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret onasemnogēna abeparvoveku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu bērna ārsts pirms ārstēšanas pārbaudīs antivielas, lai palīdzētu izlemt, vai šīs zāles ir piemērotas Jūsu bērnam.

Ar infūziju saistītas reakcijas un nopietnas alerģiskas reakcijas
Ar infūziju saistītas reakcijas un nopietnas alerģiskas reakcijas var rasties Zolgensma ievadīšanas laikā un/vai neilgi pēc tam. Iespējamās pazīmes, kurām Jums jāpievērš uzmanība, ir niezoši izsitumi, bāla āda, vemšana, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums (kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu) un/vai sirdsdarbības ātruma un asinsspiediena izmaiņas. Nekavējoties informējiet Jūsu bērna ārstu vai medmāsu, ja pamanāt, ka ārstēšanas ar Zolgensma laikā un/vai neilgi pēc tās bērnam rodas šīs vai citas jaunas pazīmes vai simptomi. Pirms bērna izrakstīšanas ārsts Jums sniegs informāciju par to, kā rīkoties, ja bērnam rodas jaunas blakusparādības vai blakusparādības, kas atkārtojas pēc izrakstīšanās no ārstniecības iestādes.

Aknu darbības traucējumi
Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar sava bērna ārstu vai medmāsu, ja Jūsu bērnam ir vai ir bijušas jebkādas problēmas ar aknām. Šīs zāles var izraisīt aknu ražoto enzīmu (organismā esošas olbaltumvielas) līmeņa palielināšanos vai aknu bojājumu. Aknu bojājums var izraisīt nopietnas sekas, tostarp aknu mazspēju un nāvi. Iespējamās pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība pēc tam, kad bērnam ir ievadītas šīs zāles, ir vemšana, dzelte (ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa) vai samazināta modrība (vairāk informācijas skatīt 4. punktā). Nekavējoties pastāstiet sava bērna ārstam, ja pamanāt, ka bērnam rodas jebkādi simptomi, kas liecina par aknu bojājumu.

Jūsu bērnam veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, cik laba ir aknu darbība, pirms ārstēšanas ar Zolgensma uzsākšanas. Jūsu bērnam arī regulāri veiks asins analīzes vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas, lai uzraudzītu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Infekcija
Infekcija (piemēram, saaukstēšanās, gripa vai bronhiolīts) pirms vai pēc ārstēšanas ar Zolgensma var izraisīt smagākas komplikācijas. Aprūpētājiem un ciešā kontaktā ar pacientu esošiem cilvēkiem jāievēro infekciju profilakses prakse (piemēram, roku higiēna, klepošanas/šķaudīšanas etiķete, iespējamo kontaktu ierobežošana). Jums jāpievērš uzmanība tādām infekcijas pazīmēm kā, piemēram, klepus, sēkšana, šķaudīšana, tekošs deguns, iekaisis kakls vai drudzis. Nekavējoties pastāstiet sava bērna ārstam, ja pamanāt, ka **pirms** vai **pēc** ārstēšanas ar Zolgensma Jūsu bērnam rodas kāds no simptomiem, kas liecina par infekciju.

Regulāras asins analīzes
Šīs zāles var samazināt trombocītu skaitu asinīs (trombocitopēnija). Jums jāpievērš uzmanība iespējamām pazīmēm, kas liecina par zemu trombocītu skaitu asinīs, pēc Zolgensma lietošanas Jūsu bērnam, piemēram, patoloģiskiem zilumiem vai asiņošanai (sīkāku informāciju skatīt 4. punktā). Lielākā daļa ziņoto zema trombocītu skaita gadījumu radās pirmo trīs nedēļu laikā pēc Zolgensma ievadīšanas bērnam.

Pirms ārstēšanas ar Zolgensma uzsākšanas Jūsu bērnam veiks asins analīzes, lai pārbaudītu asins šūnu skaitu (tai skaitā sarkanās asins šūnas un trombocītus), kā arī troponīna-I līmeni. Veiks arī asins analīzes, lai pārbaudītu kreatinīna līmeni, kas norāda, kā darbojas nieres. Jūsu bērnam arī regulāri veiks asins analīzes noteiktu laiku pēc ārstēšanas, lai uzraudzītu trombocītu skaita izmaiņas.

Paaugstināts troponīna-I (sirds proteīna) līmenis
Zolgensma var paaugstināt sirds proteīna, ko sauc par troponīnu-I, līmeni. To var konstatēt laboratorijas analīzēs, kuras Jūsu bērna ārsts veiks pēc nepieciešamības.

Patoloģiska asins recekļu veidošanās sīkajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija)
Ir ziņojumi par pacientiem, kuriem parasti pirmajās divās nedēļās pēc ārstēšanas ar Zolgensma attīstījās trombotiska mikroangiopātija. Trombotisko mikroangiopātiju papildina sarkano asins šūnu un sarecēšanā iesaistīto šūnu (trombocītu) skaita samazināšanās un tā var būt letāla. Šie asins recekļi var ietekmēt Jūsu bērna nieres. Jūsu bērna ārsts var vēlēties pārbaudīt Jūsu bērna asinis (trombocītu skaitu) un asinsspiedienu. Iespējamās pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība pēc tam, kad bērnam ievadīts Zolgensma, ir ātra zilumu veidošanās, krampji (lēkmes) vai samazināta urīna izdalīšanās (plašāku informāciju skatiet 4. punktā). Ja bērnam rodas kāda no šīm pazīmēm, meklējiet neatliekamu medicīnisko palīdzību.

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana
Pēc tam, kad Jūsu bērns ir ārstēts ar Zolgensma, viņš nevarēs ziedot asinis, orgānus, audus vai šūnas. Tas ir tāpēc, ka Zolgensma ir gēnu terapijas zāles.

Citas zāles un Zolgensma
Pastāstiet Jūsu bērna ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Prednizolons
Jūsu bērnam aptuveni 2 mēnešus vai ilgāk tiks dotas kortikosteroīdu zāles ar nosaukumu prednizolons (skatīt arī 3. punktu) ārstēšanas ar Zolgensma ietvaros. Kortikosteroīdu zāles palīdzēs pārvaldīt jebkādu iespējamo aknu enzīmu līmeņa palielināšanos, kas pēc Zolgensma lietošanas varētu rasties Jūsu bērnam.

Vakcinācijas
Tā kā kortikosteroīdi var ietekmēt organisma imūno (aizsardzības) sistēmu, **Jūsu bērna ārsts var nolemt aizkavēt dažas vakcinācijas**, kamēr Jūsu bērns saņem ārstēšanu ar kortikosteroīdiem. Ja Jums ir kādi jautājumi, konsultējieties ar sava bērna ārstu vai medmāsu.

Zolgensma satur nātriju
Šīs zāles satur 4,6 mg nātrija katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 0,23% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem. Katrs 5,5-ml flakons satur 25,3 mg nātrija, un katrs 8,3 ml flakons satur 38,2-mg nātrija.

Papildu informācija vecākiem/aprūpētājam

Progresējoša SMA
Zolgensma var glābt dzīvos motoros neironus, bet neglābj atmirušus motoros neironus. Bērniem ar mazāk smagiem SMA simptomiem (piemēram, refleksu neesamību vai samazinātu muskuļu tonusu) var būt pietiekami daudz dzīvu motoro neironu, lai gūtu nozīmīgu labumu no Zolgensma terapijas. Zolgensma var nedarboties pietiekami labi bērniem ar smagu muskuļu vājumu vai paralīzi, elpošanas traucējumiem vai nespēju norīt, vai bērniem ar nozīmīgām malformācijām (piemēram, sirds bojājumiem), ieskaitot pacientus ar 0. tipa SMA, un pēc ārstēšanas ar Zolgensma potenciālais uzlabojums var būt ierobežots. Jūsu bērna ārsts nolems, vai Jūsu bērnam jādod šīs zāles.

Audzēju risks, kas saistīts ar iespējamu ievietošanos DNS
Pastāv iespēja, ka tādas terapijas kā Zolgensma var ievietoties cilvēka ķermeņa šūnu DNS. Līdz ar to Zolgensma var veicināt audzēju risku zāļu veida dēļ. Jums tas jāapspriež ar bērna ārstu. Audzēja gadījumā Jūsu bērna ārsts var paņemt paraugu turpmākai izvērtēšanai.

Rūpes par higiēnu
Zolgensma aktīvā viela var īslaicīgi izdalīties ar Jūsu bērna organisma atkritumvielām; to sauc par "izdalīšanu". Vecākiem un aprūpētājiem jāievēro laba roku higiēna līdz 1 mēnesim pēc tam, kad Jūsu bērnam tika dotas Zolgensma. Valkājiet aizsargājošus cimdus, nonākot tiešā saskarē ar Jūsu bērna ķermeņa šķidrumiem vai atkritumvielām, un pēc tam rūpīgi mazgājiet rokas ar ziepēm un siltu, tekošu ūdeni vai spirta bāzes roku dezinfekcijas līdzekli. Netīro autiņbiksīšu un citu atkritumu izmešanai jāizmanto dubulti maisi. Vienreizlietojamās autiņbiksītes joprojām drīkst izmest sadzīves atkritumos.

Jums jāturpina ievērot šos norādījumus vismaz 1 mēnesi pēc bērna ārstēšanas ar Zolgensma. Ja Jums ir kādi jautājumi, runājiet ar sava bērna ārstu vai medmāsu.

3. Kā lietot Zolgensma

Zolgensma ievadīs ārsts vai medmāsa, kas apmācīta Jūsu bērna slimības ārstēšanā.

Zolgensma daudzumu, ko Jūsu bērns saņems, aprēķinās ārsts atkarībā no Jūsu bērna ķermeņa masas. Zolgensma ievada intravenozi (vēnā) vienas infūzijas veidā (iepilinot) aptuveni 1 stundas periodā.

Zolgensma tiks ievadītas Jūsu bērnam tikai VIENREIZ.

24 stundas pirms Zolgensma lietošanas Jūsu bērnam tiks iekšķīgi dots arī prednizolons (vai cits kortikosteroīds). Arī kortikosteroīda deva būs atkarīga no Jūsu bērna ķermeņa masas. Kopējo devu, kas tiks dota Jūsu bērnam, aprēķinās Jūsu bērna ārsts.

Jūsu bērnam veiks ārstēšanu ar kortikosteroīdu katru dienu apmēram 2 mēnešus pēc Zolgensma devas lietošanas vai līdz Jūsu bērna aknu enzīmu līmenis samazināsies līdz pieņemamam līmenim. Ārsts pakāpeniski samazinās kortikosteroīdu devu, līdz ārstēšanu varēs pilnībā pārtraukt.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi, jautājiet sava bērna ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jūsu bērnam attīstās jebkura no šādām smagām blakusparādībām:

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- zilumi vai asiņošana ilgāku laiku nekā parasti, ja Jūsu bērns ir savainojies – tās var būt pazemināta trombocītu skaita asinīs pazīmes.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- vemšana, dzelte (ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa) vai samazināta modrība – šīs var būt aknu bojājuma pazīmes (tostarp aknu mazspēja);
- ātra zilumu rašanās, krampji (lēkmes), samazināta urīna izdalīšanās – šīs var būt trombotiskas mikroangiopātijas pazīmes;
- ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):
- nopietnas alerģiskas reakcijas (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Konsultējieties ar sava bērna ārstu vai medmāsu, ja Jūsu bērnam rodas citas blakusparādības. Tās var ietvert:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- palielināts asins analīzēs nosakāmo aknu enzīmu līmenis;

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- vemšana;
- drudzis;
- troponīna-I (sirds proteīna) līmeņa paaugstināšanās, kas konstatēta asins analīzēs.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar sava bērna ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zolgensma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem, kas sagatavos un ievadīs zāles.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes pēc Derīgs līdz vai EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Flakoni tiks transportēti sasaldēti (-60ºC vai zemākā temperatūrā).

Pēc saņemšanas flakoni nekavējoties jāatdzesē temperatūrā no 2°C līdz 8°C un jāuzglabā oriģinālā iepakojumā. Zolgensma terapija jāuzsāk 14 dienu laikā pēc flakonu saņemšanas.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem. Tā kā šīs zāles ievadīs ārsts, ārsts ir atbildīgs par pareizu produkta iznīcināšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zolgensma satur
- Aktīvā viela ir onasemnogēna abeparvoveks. Katrs flakons satur onasemnogēna abeparvoveku ar nominālo koncentrāciju 2×10^{13} vektora genomi/ml.
- Citas sastāvdaļas ir trometamīns, magnija hlorīds, nātrija hlorīds, poloksamērs 188, sālsskābe (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Zolgensma ārējais izskats un iepakojums
Zolgensma ir dzidrs līdz nedaudz necaurspīdīgs, bezkrāsains līdz blāvi balts šķīdums infūzijām.

Zolgensma var piegādāt flakonos ar nominālo iepildīto tilpumu 5,5 ml vai 8,3 ml. Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Katrā kastītē būs 2 līdz 14 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Īrija

Ražotājs
Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Svarīgi! Pirms lietošanas, lūdzu, skatiet zāļu aprakstu.

Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus. Jāievēro vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.

Rīkošanās
- Ar Zolgensma jārīkojas aseptiski sterilos apstākļos.
- Rīkojoties vai ievadot Zolgensma, jāvalkā individuālie aizsardzības līdzekļi (tostarp cimdi, aizsargbrilles, laboratorijas halāts un piedurknes). Personāls nedrīkst rīkoties ar Zolgensma, ja uz ādas ir iegriezumi vai skrāpējumi.
- Visas nejauši izšļakstījušās Zolgensma zāles jāsaslauka ar absorbējošām marles salvetēm un apšļakstītā zona jādezinficē ar balinātāja šķīdumu un pēc tam jānoslauka ar spirta salvetēm. Visi tīrīšanas materiāli jāiepako dubultā iepakojumā un jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.
- Visi materiāli, kas varētu būt nonākuši saskarē ar Zolgensma (piemēram, flakons, visi materiāli, ko izmanto injekcijām, ieskaitot sterilās plāksnītes un adatas) jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.

Nejauša iedarbība
Jāizvairās no nejaušas Zolgensma iedarbības.

Ja notikusi nejauša iedarbība uz ādu, skartā zonā vismaz 15 minūtes rūpīgi jātīra ar ziepēm un ūdeni. Ja notikusi nejauša iedarbība uz acīm, skartā zona vismaz 15 minūtes rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

Uzglabāšana
Flakoni tiks transportēti sasaldēti (-60ºC vai zemākā temperatūrā). Pēc saņemšanas flakoni nekavējoties jāatdzesē temperatūrā no 2°C līdz 8°C un jāuzglabā oriģinālā iepakojumā. Zolgensma terapija jāuzsāk 14 dienu laikā pēc flakonu saņemšanas. Pirms zāļu uzglabāšanas ledusskapī saņemšanas datums ir jāatzīmē uz oriģinālā iepakojuma.

Sagatavošana
Pirms lietošanas flakoni jāatkausē.

- Iepakojumiem, kas satur līdz 9 flakoniem – atkausējiet aptuveni 12 stundas ledusskapī (2ºC līdz 8ºC) vai 4 stundas istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C).
- Iepakojumiem, kas satur līdz 14 flakoniem – atkausējiet aptuveni 16 stundas ledusskapī (2ºC līdz 8ºC) vai 6 stundas istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C).

Nelietojiet Zolgensma, kamēr tās nav atkausētas.

Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Pēc atkausēšanas uzmanīgi samaisiet Zolgensma. NEKRATIET.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas daļiņas vai krāsas izmaiņas, kad sasaldētās zāles tiek atkausētas un pirms ievadīšanas.

Pēc atkausēšanas Zolgensma jāievada cik drīz vien iespējams.

Ievadīšana
Zolgensma jāievada pacientam tikai VIENREIZ.

Zolgensma deva un precīzs flakonu skaits, kas nepieciešams katram pacientam, tiek aprēķināts atbilstoši pacienta ķermeņa masai (skatīt zāļu apraksta 4.2. un 6.5. apakšpunktā).

Lai ievadītu Zolgensma, ievelciet visu devas tilpumu šļircē. Pēc tam, kad šļircē tiek ievilkts devas tilpums, tā jāievada infūzijas veidā 8 stundu laikā. Pirms intravenozas infūzijas ievadīšanas caur vēnas katetru, atbrīvojieties no jebkāda šļircē esošā gaisa. Sekundārā ("rezerves") katetra ievietošana ir ieteicama gadījumā, ja primārais katetrs ir bloķēts.

Zolgensma jāievada ar šļirces sūkni vienas intravenozas infūzijas veidā ar lēnu infūziju aptuveni 60 minūšu laikā. Tās jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā. Tās nedrīkst ievadīt ātras intravenozas injekcijas vai bolus veidā. Pēc infūzijas pabeigšanas sistēma jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Izmešana
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar bioloģiskiem atkritumiem.

Var notikt pagaidu Zolgensma izdalīšanās, galvenokārt ar organisma atkritumvielām. Aprūpētāji un pacientu ģimenes jāinformē par šo norādījumu ievērošanu par pareizu rīkošanos ar pacienta ķermeņa šķidrumiem un atkritumvielām:

- Nepieciešama laba roku higiēna (valkājot aizsargājošus cimdus un pēc tam rūpīgi mazgājot rokas ar ziepēm un siltu, tekošu ūdeni vai spirta bāzes dezinfekcijas līdzekli), nokļūstot tiešā saskarē ar pacienta ķermeņa šķidrumiem un atkritumvielām, vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas ar Zolgensma.
- Vienreizlietojamās autiņbiksītes jāizolē dubultos plastmasas maisiņos, un tās drīkst izmest sadzīves atkritumos.