

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

Zolgensma 2×10^{13} vektorových genómov/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

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

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

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

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

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,2 mmol sodíka v 1 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry až mierne zakalený, bezfarebný až svetlobielý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zolgensma je indikovaná na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Pred podaním onasemnogénu abeparvoveku je potrebné vykonať základné laboratórne testovanie vrátane, ale nie výlučne:

- vyšetrenie na protilátky AAV9 pomocou náležite validovaného testu,
- vyšetrenie funkcie pečene: alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), celkový bilirubín, albumín, protrombínový čas, parciálny tromboplastínový čas (PTT) a medzinárodný normalizovaný pomer (INR),
- kreatinín,
- celkový krvný obraz (vrátane hemoglobínu a počtu trombocytov), a
- troponín-I.

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

Vzhľadom na zvýšené riziko závažnej systémovej imunitnej odpovede sa odporúča, aby boli pacienti klinicky stabilní vo svojom celkovom zdravotnom stave (napr. hydratácia a nutričný stav, neprítomnosť infekcie) pred infúziou onasemnogénu abeparvoveku. V prípade akútnych alebo chronických nekontrolovaných aktívnych infekcií sa má liečba odložiť, kým infekcia neodznie a pacient nie je klinicky stabilný (pozri časti 4.2 Imunomodulačný režim a 4.4 Systémová imunitná odpoveď).

Dávkovanie

Len na jednorazovú intravenóznú infúziu.

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

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

Tabuľka 1 Odporúčané dávkovanie na základe telesnej hmotnosti pacienta

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Dávka (vg)	Celkový objem dávky ^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

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Dávka (vg)	Celkový objem dávky ^a (ml)
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 POZNÁMKA: Počet injekčných liekoviek v súprave a požadovaný počet súprav závisí od telesnej hmotnosti. Objem dávky sa vypočíta použitím hornej hranice rozsahu telesnej hmotnosti pacienta.

Imunomodulačný režim

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

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

24 hodín pred infúziou onasemnogénu abeparvoveku sa odporúča začať imunomodulačný režim podľa nižšie uvedeného plánu (pozri tabuľku 2). Ak pacienti kedykoľvek neodpovedajú primerane na ekvivalent perorálneho prednizolónu 1 mg/kg/deň na základe klinického stavu pacienta, má sa zvážiť okamžitá konzultácia s detským gastroenterológom alebo hepatológom a úprava odporúčaného imunomodulačného režimu vrátane zvýšenej dávky, dlhšieho trvania alebo predĺženia znižovania kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Ak liečba perorálnymi kortikosteroidmi nie je tolerovaná, intravenózne podávanie kortikosteroidov sa môže považovať za klinicky indikované.

Tabuľka 2 Imunomodulačný režim pred infúziou a po infúzii

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

Funkcia pečene (ALT, AST, celkový bilirubín) sa má monitorovať v pravidelných intervaloch najmenej nasledujúce 3 mesiace po infúzii onasemnogénu abeparvoveku (týždenne v prvom mesiaci a počas celého obdobia znižovania kortikosteroidov, po ktorom nasledujú každé dva týždne počas ďalšieho mesiaca) a kedykoľvek, ak je to klinicky indikované. Pacienti so zhoršujúcimi sa výsledkami testov funkcie pečene a/alebo prejavmi alebo príznakmi akútneho ochorenia sa majú okamžite klinicky vyšetriť a starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4).

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

V klinických štúdiách s onasemnogénom abeparvovekom neboli sledovaní pacienti s hladinami ALT, AST, celkového bilirubínu (s výnimkou novorodeneckej žltacky) $>2 \times$ ULN alebo pozitívnou sérológiou na hepatitídu B alebo C. U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné dôkladne zvážiť liečbu onasemnogénom abeparvovekom (pozri časti 4.4 a 4.8). Nie je potrebné zvažovať úpravu dávky.

Genotyp 0SMN1/1SMN2

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

Protilátky proti AAV9

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

Pediatrická populácia

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

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

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

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

V prípade zablokovania primárneho katétra sa odporúča zavedenie sekundárneho (tzv. záložného) katétra. Po skončení infúzie je potrebné infúznú linku prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pred zaobchádzaním s liekom alebo pred jeho podaním
Tento liek obsahuje geneticky modifikovaný organizmus. Zdravotnícky pracovníci majú preto pri manipulácii alebo podávaní lieku dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (použitie rukavíc, ochranných okuliarov, laboratórneho plášt'a a ochranných rukávov) (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na prípravu, zaobchádzanie, náhodnú expozíciu a likvidáciu onasemnogénu abeparvoveku (vrátane správneho zaobchádzania s telesným odpadom), pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Existujúca imunita proti AAV9

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

Pokročilá SMA

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

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

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

Reakcie súvisiace s infúziou a anafylaktické reakcie

Počas a/alebo v priebehu podania infúzie onasemnogén abeparvoveku sa vyskytli reakcie súvisiace s infúziou, vrátane anafylaktických reakcií (pozri časť 4.8). U pacientov je potrebné pozorne sledovať klinické prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou. Ak sa vyskytne reakcia, infúzia sa má prerušiť a má sa zahájiť príslušná liečba. Na základe klinického hodnotenia a štandardných postupov sa podávanie môže opatrne obnoviť.

Imunogenita

Imunitná odpoveď na kapsid AAV9 sa objaví po infúzii onasemnogénu abeparvoveku vrátane tvorby protilátok proti kapsidu AAV9 a imunitnej odpovede sprostredkovanej T-bunkami napriek imunomodulačnému režimu odporúčanému v časti 4.2 (pozri tiež časť nižšie *Systémová imunitná odpoveď*).

Hepatotoxicita

Imunitne sprostredkovaná hepatotoxicita sa vo všeobecnosti prejavuje ako zvýšené hladiny ALT a/alebo AST. Akútne závažné poškodenie pečene a akútne zlyhanie pečene, vrátane prípadov úmrtí, boli hlásené pri použití onasemnogénu abeparvoveku zvyčajne do 2 mesiacov po infúzii a to aj napriek podávaniu kortikosteroidov pred a po infúzii. Imunitne sprostredkovaná hepatotoxicita môže vyžadovať úpravu imunomodulačného režimu vrátane dlhšieho trvania, zvýšenej dávky alebo predĺženia znižovania kortikosteroidov (pozri časť 4.8).

- Riziká a prínosy liečby onasemnogénom abeparvovekom sa majú starostlivo zvážiť u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie pečene.
- Pacienti s už existujúcou poruchou funkcie pečene alebo akútnou vírusovou infekciou pečene môžu mať vyššie riziko akútneho závažného poškodenia pečene (pozri časť 4.2).
- Údaje z malej štúdie u detí s hmotnosťou $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (vo veku približne 1,5 až 9 rokov), uvádzajú vyššiu frekvenciu zvýšenia hladín AST alebo ALT (u 23 z 24 pacientov) v porovnaní s frekvenciami zvýšenia hladín AST/ALT pozorovaných v iných štúdiách u pacientov s hmotnosťou $< 8,5$ kg (u 31 z 99 pacientov) (pozri časť 4.8).
- Podanie vektora AAV často vedie k zvýšeniu hladín aminotransferáz.
- Vyskytlo sa akútne závažné poškodenie pečene a akútne zlyhanie pečene s onasemnogénom abeparvovekom. Boli hlásené prípady závažného zlyhania pečene s následkom úmrtia (pozri časť 4.8).
- Pred infúziou je potrebné u všetkých pacientov vyhodnotiť funkciu pečene klinickým vyšetrením a laboratórnymi testami (pozri časť 4.2).
- Na zmiernenie potenciálneho zvýšenia hladín aminotransferáz je potrebné všetkým pacientom podať systémový kortikosteroid pred infúziou a po infúzii onasemnogénu abeparvoveku (pozri časť 4.2).
- V pravidelných intervaloch najmenej 3 mesiace po infúzii a kedykoľvek, ak je to klinicky indikované sa má monitorovať funkcia pečene (pozri časť 4.2).
- Pacienti so zhoršujúcimi sa výsledkami testov funkcie pečene a/alebo prejavmi alebo príznakmi akútneho ochorenia sa majú okamžite klinicky vyšetriť a starostlivo monitorovať.

- V prípade podozrenia na poškodenie pečene sa odporúča okamžitá konzultácia s pediatrickým gastroenterológom alebo hepatológom, úprava odporúčaného imunomodulačného režimu a ďalšie testovania (napr. albumín, protrombínový čas, PTT a INR).

Hladinu AST/ALT/celkového bilirubínu je potrebné kontrolovať týždenne počas prvého mesiaca po infúzii onasemnogénu abeparvoveku a počas celého obdobia znižovania kortikosteroidov. O znižovaní prednizolónu sa nemá uvažovať, pokiaľ nie sú hladiny AST/ALT nižšie ako $2 \times \text{ULN}$ a kým sa všetky vyšetrenia (napr. celkový bilirubín) nevrátia do normálneho rozsahu (pozri časť 4.2). Ak je pacient klinicky stabilný s nezanedbateľnými nálezmi na konci obdobia znižovania kortikosteroidov, má sa naďalej monitorovať funkcia pečene každé dva týždne počas ďalšieho mesiaca.

Trombocytopénia

V klinických štúdiách s onasemnogénom abeparvovekom sa pozorovalo prechodné zníženie počtu trombocytov, ktoré v niektorých prípadoch spĺňalo kritériá trombocytopénie. Vo väčšine prípadov sa najnižšia hodnota počtu trombocytov pozorovala v prvom týždni po infúzii onasemnogénu abeparvoveku.

Prípady po uvedení lieku na trh s počtom trombocytov $<25 \times 10^9/\text{l}$ sa vyskytli do troch týždňov po podaní.

Pred infúziou onasemnogénu abeparvoveku je potrebné stanoviť počet trombocytov a starostlivo ho monitorovať počas prvých troch týždňov po infúzii a potom pravidelne; počas prvého mesiaca aspoň jedenkrát za týždeň a počas druhého a tretieho mesiaca každý druhý týždeň, kým sa počet trombocytov nevráti na východiskovú úroveň.

Údaje z malej štúdie u detí s hmotnosťou $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (vo veku približne 1,5 až 9 rokov), uvádzajú vyššiu frekvenciu trombocytopénie (u 20 z 24 pacientov) v porovnaní s frekvenciami trombocytopénie pozorovanými v iných štúdiách u pacientov s hmotnosťou $<8,5$ kg (u 22 z 99 pacientov) (pozri časť 4.8).

Zvýšená hladina troponínu-I

Po infúzii onasemnogénu abeparvoveku sa pozorovalo zvýšenie hladiny srdcového troponínu-I (pozri časť 4.8). Zvýšená hladina troponínu-I zistená u niektorých pacientov môže naznačovať potenciálne poškodenie tkaniva myokardu. Na základe týchto zistení a pozorovanej srdcovej toxicity u myši je potrebné pred infúziou onasemnogénu abeparvoveku stanoviť hladinu troponínu-I a monitorovať ju, ako je klinicky indikované. V prípade potreby zvážte konzultáciu s kardiológom.

Trombotická mikroangiopatia

Bolo hlásených niekoľko prípadov trombotickej mikroangiopatie (TMA-thrombotic microangiopathy) s onasemnogénom abeparvovekom (pozri časť 4.8). Prípady sa vo všeobecnosti vyskytli počas prvých dvoch týždňov po podaní infúzie onasemnogénu abeparvoveku. TMA je akútne a život ohrozujúce ochorenie charakterizované trombocytopéniou a mikroangiopatickou hemolytickou anémiou. Boli hlásené prípady úmrtí. Pozorovalo sa aj akútne poškodenie obličiek. V niektorých prípadoch bola hlásená súbežná aktivácia imunitného systému (napr. infekcie, očkovanie) (informácie o podávaní očkovania, pozri časti 4.2 a 4.5).

Trombocytopénia je kľúčovým znakom TMA, preto je potrebné starostlivo monitorovať počet trombocytov počas prvých troch týždňov po infúzii a potom pravidelne (pozri podčasť 'Trombocytopénia'). V prípade trombocytopénie je potrebné bezodkladne vykonať ďalšie vyšetrenie, vrátane diagnostického testovania hemolytickej anémie a renálnej dysfunkcie. Ak pacienti vykazujú klinické prejavy, príznaky alebo laboratórne nálezy zodpovedajúce TMA, je potrebné okamžite kontaktovať špecialistu na liečbu TMA, ak je klinicky indikovaná. Opatrovateľov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch TMA a poučiť, aby vyhľadali urgentnú lekársku starostlivosť, ak sa takéto príznaky objavia.

Systémová imunitná odpoveď

Vzhľadom na zvýšené riziko závažnej systémovej imunitnej odpovede sa odporúča, aby boli pacienti pred infúziou onasemnogénu abeparvoveku klinicky stabilní vo svojom celkovom zdravotnom stave (napr. hydratácia a nutričný stav, neprítomnosť infekcie). Liečba sa nemá začínať, ak sú prítomné aktívne infekcie, buď akútne (ako sú akútne respiračné infekcie alebo akútna hepatitída) alebo chronické, ktoré nie sú pod kontrolou (ako je chronická aktívna hepatitída B), pokiaľ infekcia nevymizne a pacient nie je klinicky stabilný (pozri časti 4.2 a 4.4).

Imunomodulačný režim (pozri časť 4.2) môže ovplyvniť aj imunitnú odpoveď na infekcie (napr. respiračné), čo môže viesť k závažnejšiemu klinickému priebehu infekcie. Pacienti s infekciou boli vylúčení z účasti v klinických štúdiách s onasemnogénom abeparvovekom. Odporúča sa zvýšená pozornosť pri prevencii, monitorovaní a liečbe infekcie pred a po infúzii onasemnogénu abeparvoveku. Odporúča sa aktuálna sezónna profylaktická liečba, ktorá zabráni infekciám spôsobeným respiračným syncytiálnym vírusom (RSV). Ak je to možné, harmonogram očkovania pacienta sa má upraviť tak, aby umožnil súbežné podávanie kortikosteroidov pred infúziou a po infúzii onasemnogénu abeparvoveku (pozri časť 4.5).

Ošetrojúci lekár si má byť vedomý možného rizika adrenálnej nedostatočnosti, ak sa liečba kortikosteroidmi predĺži alebo sa zvýši dávka.

Riziko tumorogenity ako dôsledok integrácie vektora

Existuje teoretické riziko tumorogenity v dôsledku integrácie vektorovej DNA AAV do genómu.

Onasemnogén abeparvovek sa skladá z nereplikujúceho sa vektora AAV9, ktorého DNA pretrváva prevažne v epizomálnej forme. Zriedkavé prípady integrácie náhodného vektora do ľudskej DNA sú možné s rekombinantným AAV. Klinický význam jednotlivých integračných udalostí nie je známy, ale uznáva sa, že jednotlivé integračné udalosti by mohli potencionálne prispieť k riziku tumorogenity.

Doposiaľ neboli hlásené žiadne prípady malignít spojených s liečbou onasemnogénom abeparvovekom. V prípade tumoru je potrebné kontaktovať držiteľa rozhodnutia o registrácii so žiadosťou o usmernenie týkajúce sa odberu vzoriek pacientov na testovanie.

Vylučovanie lieku

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

- vyžaduje sa dôkladná hygiena rúk, ak dôjde k priamemu kontaktu s telesným odpadom pacienta minimálne 1 mesiac po liečbe onasemnogénom abeparvovekom.
- jednorazové plienky je potrebné uzavrieť do dvojvrstvových plastových vreciek a zlikvidovať pomocou domového odpadu (pozri časť 5.2).

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení Zolgensmou nesmú darovať krv, orgány, tkanivá alebo bunky na transplantáciu.

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

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

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

Očkovanie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť onasemnogénu abeparvoveku sa hodnotila u 99 pacientov, ktorí dostávali onasemnogén abeparvovek v odporúčanej dávke ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) v 5 otvorených klinických štúdiách. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami po podaní lieku boli zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (24,2 %), hepatotoxicita (9,1 %), vracanie (8,1 %), trombocytopénia (6,1 %), zvýšená hladina troponínu (5,1 %) a pyrexia (5,1 %) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 3 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií onasemnogénu abeparvoveku

Nežiaduce reakcie podľa SOC/preferovanej terminológie a frekvencie databázy MedDRA	
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Trombocytopénia ¹⁾
Menej časté	Trombotická mikroangiopatia ^{2) 3)}
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Hepatotoxicita ⁴⁾
Menej časté	Akútne zlyhanie pečene ^{2) 3)}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Pyrexia
Menej časté	Reakcie súvisiace s infúziou
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov ⁵⁾
Časté	Zvýšená hladina troponínu ⁶⁾
¹⁾ Trombocytopénia zahŕňa trombocytopéniu a zníženú hladinu trombocytov. ²⁾ Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené mimo klinických štúdií pred uvedením lieku na trh, vrátane po uvedení lieku na trh. ³⁾ Zahŕňa prípady úmrtia. ⁴⁾ Hepatotoxicita zahŕňa steatózu pečene a hypertransaminazémiu. ⁵⁾ Zvýšená hladina pečeňových enzýmov zahŕňa: zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu amoniaku, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu gama-glutamyltransferázy, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené testy funkcie pečene a zvýšenú hladinu transamináz. ⁶⁾ Zvýšená hladina troponínu zahŕňa zvýšenú hladinu troponínu, troponínu-T a troponínu-I (hlásené mimo klinických štúdií, vrátane po uvedení lieku na trh).	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy pečene a žlčových ciest

V programe klinického vývoja (pozri časť 5.1) bola u 31 % pacientov liečených odporúčanou dávkou pozorovaná zvýšená hladina transamináz na $> 2 \times \text{ULN}$ (a v niektorých prípadoch $> 20 \times \text{ULN}$). Títo pacienti boli klinicky asymptomatickí a žiaden z nich nemal klinicky významné zvýšenie hladiny bilirubínu. Zvýšená sérová hladina transamináz sa upravila pomocou liečby prednizolónom a pacienti sa uzdravili bez klinických následkov (pozri časti 4.2 a 4.4).

V sledovaní po uvedení lieku na trh boli u detí hlásené prípady rozvoja prejavov a príznakov akútneho zlyhania pečene (napr. žltáčka, koagulopatia, encefalopatia) zvyčajne do 2 mesiacov od liečby onasemnogénom abeparvovekom, napriek tomu, že dostávali kortikosteroidy pred a po infúzii. Boli hlásené prípady akútneho zlyhania pečene s následkom úmrtia.

V štúdií (COAV101A12306) zahŕňajúcej 24 detí s hmotnosťou $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (vo veku približne 1,5 až 9 rokov, 21 ukončilo predchádzajúcu liečbu SMA) sa pozorovalo zvýšenie transamináz u 23 z 24 pacientov. Pacienti boli asymptomatickí a nemali zvýšené hladiny bilirubínu. Zvýšené hladiny AST a ALT boli liečené použitím kortikosteroidov, zvyčajne s predĺženým účinkom (v 26. týždni 17 pacientov pokračovalo v liečbe s prednizolónom, v 52. týždni 6 pacientov naďalej dostávalo prednizolón) a/alebo vyššiu dávku.

Prechodná trombocytopénia

V programe klinického vývoja (pozri časť 5.1) sa pozorovala prechodná trombocytopénia v rôznych časových bodoch po podaní dávky oproti východiskovému počtu a tento pokles sa zvyčajne napravil do dvoch týždňov. Zníženie počtu trombocytov bolo výraznejšie počas prvého týždňa liečby. Prípady

po uvedení lieku na trh s počtom trombocytov $<25 \times 10^9/l$ sa vyskytli do troch týždňov po podaní (pozri časť 4.4).

V štúdií (COAV101A12306) zahŕňajúcej 24 detí s hmotnosťou $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (vo veku približne 1,5 až 9 rokov), sa pozorovala trombocytopénia u 20 z 24 pacientov.

Zvýšené hladiny troponínu-I

Po infúzii onasemnogénu abeparvoveku sa pozorovalo zvýšenie hladiny srdcového troponínu-I až do $0,2 \mu g/l$. V programe klinických štúdií sa po podaní onasemnogénu abeparvoveku nepozorovali žiadne klinicky zjavné problémy so srdcom (pozri časť 4.4).

Imunogenita

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

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

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

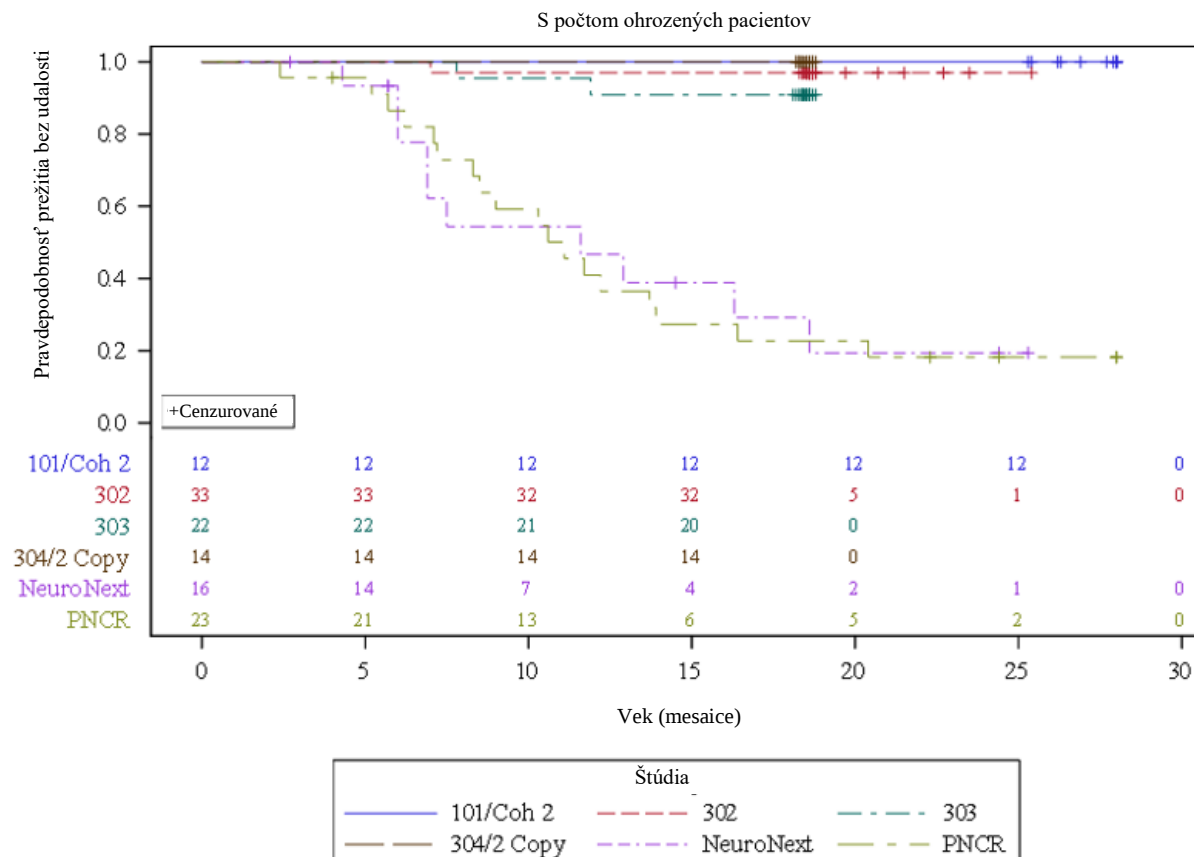
Štúdia AVXS-101-CL-303 vo fáze III u pacientov s SMA 1. typu

AVXS-101-CL-303 (štúdia CL-303) je otvorená štúdia v 3. fáze s jednou skupinou skúmajúca intravenózne podanie onasemnogénu abeparvoveku v jednorazovej terapeutickej dávke ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Do štúdie bolo zaradených dvadsaťdva pacientov s SMA 1. typu a 2 kópiami SMN2. Pred liečbou onasemnogénom abeparvovekom nevyžadoval žiaden z 22 pacientov neinvazívnu ventilačnú podporu (NIV) a všetci pacienti mohli jesť výlučne perorálne (t.j., nepotrebovali neperorálnu výživu). Priemerné skóre bolo na začiatku v detskom teste pre neuromuskulárne ochorenia Detskej nemocnice vo Philadelphii (Children's Hospital of Philadelphia (CHOP-INTEND)) 32,0 (rozsah, 18 až 52). Priemerný vek 22 pacientov v čase liečby bol 3,7 mesiacov (0,5 do 5,9 mesiacov).

Z 22 zaradených pacientov prežilo 21 pacientov bez permanentnej ventilácie (t.j., prežitie bez udalosti) do veku $\geq 10,5$ mesiaca, 20 pacientov prežilo do veku ≥ 14 mesiacov (primárny parameter účinnosti), a 20 pacientov prežilo bez udalosti do veku 18 mesiacov.

3 pacienti neukončili štúdiu a z nich sa u 2 vyskytla udalosť (úmrtie alebo permanentná ventilácia), čo viedlo k 90,9 % (95 % IS: 79,7 %, 100,0 %) prežitiu bez udalostí (pacient je nažive a bez permanentnej ventilácie) vo veku 14 mesiacov, pozri obrázok 1.

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



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

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

V prípade 14 pacientov v štúdii CL-303, ktorí dosiahli sledovaný míľnik – sedenie bez pomoci aspoň počas 30 sekúnd pri akejkoľvek návšteve počas štúdie, bol medián veku, keď k tomu prvýkrát došlo, 12,6 mesiaca (rozsah: 9,2 až 18,6 mesiaca). Trinásť pacientov (59,1%) dosiahlo míľnik sedenia bez pomoci aspoň počas 30 sekúnd pri návšteve v 18 mesiaci (primárny parameter, $p < 0,0001$). Jeden pacient dosiahol míľnik sedenia bez pomoci počas 30 sekúnd vo veku 16 mesiacov, ale tento míľnik sa nepotvrdil pri návšteve v 18 mesiaci. Dosiahnutie míľnikov vo vývine potvrdené videom u pacientov v štúdii CL-303 sú zhrnuté v tabuľke 4. Traja pacienti (13,6 %) nedosiahli žiadne motorické míľniky a ďalší 3 pacienti (13,6 %) dosiahli pred poslednou návštevou v rámci štúdie v 18 mesiacoch veku ako maximálny motorický míľnik ovládanie hlavy.

Tabuľka 4 Medián času do dosiahnutia motorických míľnikov zdokumentovaných videom v štúdií CL-303

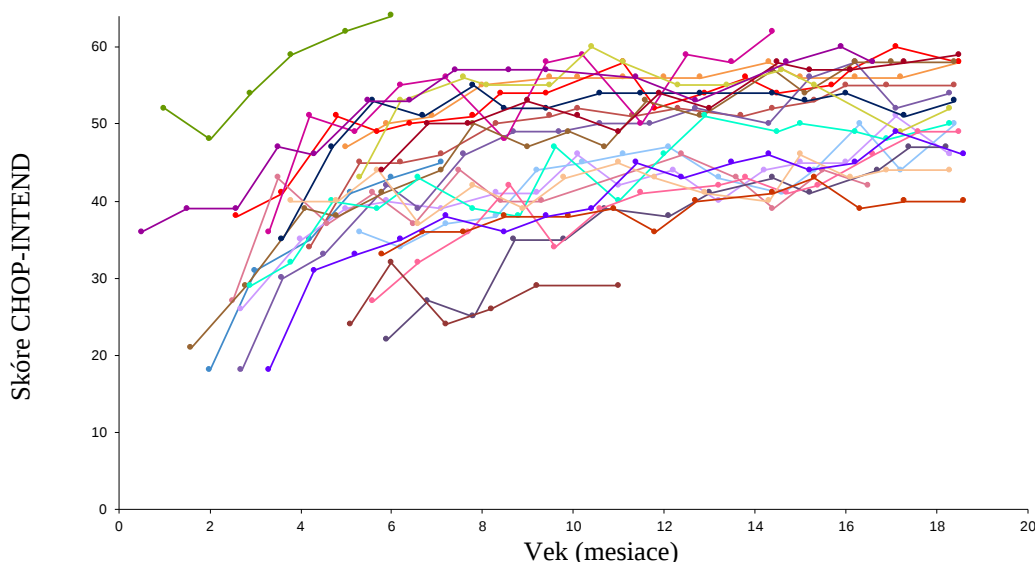
Míľník zdokumentovaný videom	Počet pacientov, ktorí dosiahli míľník n/N (%)	Medián veku do dosiahnutia míľniku (mesiace)	95% interval spoľahlivosti
Ovládanie hlavy	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Prevalenie z chrbta na boky	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Sedenie bez opory počas 30 sekúnd (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Sedenie bez opory aspoň počas 10 sekúnd (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

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

Jeden pacient (4,5 %) bol tiež schopný chodiť s pomocou vo veku 12,9 mesiaca. Na základe prirodzeného vývoja ochorenia by sa v prípade pacientov, ktorí spĺňali kritériá vstupu do štúdie, neočakávalo, že budú schopní sedieť bez opory. Okrem toho bolo 18 z 22 pacientov vo veku 18 mesiacov nezávislých od ventilačnej podpory.

Zlepšenia motorickej funkcie boli tiež pozorované na skóre CHOP-INTEND, pozri obrázok 2. Dvadsaťjeden pacientov (95,5 %) dosiahlo skóre CHOP-INTEND ≥ 40 , štrnásť pacientov (63,6 %) dosiahlo skóre CHOP-INTEND ≥ 50 a 9 pacientov (40,9 %) dosiahlo skóre CHOP-INTEND ≥ 58 . Pacienti s neliečenou SMA 1. typu takmer nikdy nedosiahnu skóre CHOP-INTEND ≥ 40 . Dosiahnutie motorického míľnika sa pozorovalo u niekoľkých pacientov napriek nemennému stavu skóre CHOP-INTEND. Medzi skóre CHOP-INTEND a dosiahnutím motorických míľnikov sa nepozorovala zjavná korelácia.

Obrázok 2 Skóre CHOP-INTEND motorickej funkcie v štúdií CL-303 (N=22)



Štúdia AVXS-101-CL-302 vo fáze III u pacientov s SMA 1. typu

AVXS-101-CL-302 (štúdia CL-302) je otvorená štúdia v 3.fáze, s jednou skupinou skúmajúca intravenózne podanie onasemnogénu abeparvoveku v jednorazovej terapeutickej dávke ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Do štúdie bolo zaradených tridsaťtri pacientov s SMA 1. typu a 2 kópiami SMN2. Pred liečbou s onasemnogénom abeparvovekom hlásilo 9 pacientov (27,3 %) ventilačnú podporu a 9 pacientov (27,3 %) hlásilo podporu výživy. Priemerné skóre bolo na začiatku v CHOP-INTEND

škále u 33 pacientov 27,9 (rozsah, 14 až 55). Priemerný vek 33 pacientov v čase liečby bol 4,1 mesiacov (rozsah, 1,8 do 6,0 mesiacov).

Z 33 zaradených pacientov (účinnosť v populácii, ktorá dokončila liečbu) dostal jeden pacient (3 %) dávku mimo vekového rozsahu zadaného v protokole a preto nebol zahrnutý v populácii podľa liečebného zámeru (intent-to-treat, ITT). Z 32 pacientov v ITT populácii zomrel počas štúdie jeden pacient (3 %) v dôsledku progresie choroby.

Z 32 pacientov v ITT populácii dosiahlo 14 pacientov (43,8 %) sledovaný míľnik – sedenie bez pomoci aspoň počas 10 sekúnd pri akejkoľvek návšteve a vrátane návštevy v 18. mesiaci (primárny parameter účinnosti). Medián veku, keď bol prvýkrát dosiahnutý tento míľnik, bol 15,9 mesiaca (rozsah, 7,7 do 18,6 mesiaca). Tridsaťjeden pacientov (96,9 %) v ITT populácii prežilo bez permanentnej ventilácie (t.j., prežitie bez udalosti) do ≥ 14 mesiacov veku (sekundárny parameter účinnosti).

Ďalšie dosiahnutie míľnikov vo vývine potvrdené videom u pacientov v populácii, v ktorej sa skúmala účinnosť a ktorá dokončila liečbu v štúdiu CL-302 pri akejkoľvek návšteve a vrátane návštevy v 18. mesiaci sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Medián času do dosiahnutia motorických míľnikov zdokumentovaných videom v štúdiu CL-302 (účinnosť v populácii, ktorá dokončila liečbu)

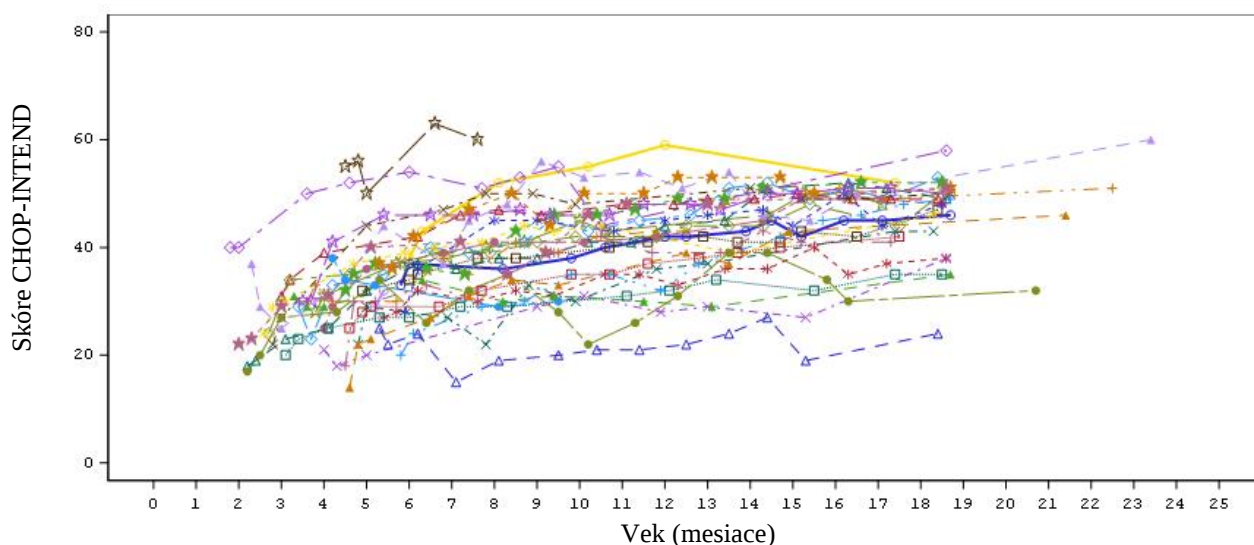
Míľnik zdokumentovaný videom	Počet pacientov, ktorí dosiahli míľnik n/N (%)	Medián veku do dosiahnutia míľniku (mesiace)	95% interval spoľahlivosti
Ovládanie hlavy	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Prevalenie z chrbta na boky	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Sedenie bez opory aspoň počas 30 sekúnd	16/33 (48,5)	14,3	(8,3; 18,3)

* U 3 pacientov bolo pri vstupnej klinickej prehliadke hlásené ovládanie hlavou.

Jeden pacient (3 %) dosiahol motorické míľniky lezenie, státie s pomocou, samostatné státie, chôdza s pomocou a samostatná chôdza vo veku 18 mesiacov.

Z 33 zaradených pacientov dosiahlo 24 pacientov (72,7 %) skóre CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientov (42,4 %) dosiahlo skóre CHOP-INTEND ≥ 50 , a 3 pacienti (9,1 %) dosiahli skóre CHOP-INTEND ≥ 58 (pozri obrázok 3). Pacienti s neliečenou SMA 1. typu takmer nikdy nedosiahnu skóre CHOP-INTEND ≥ 40 .

Obrázok 3 Skóre CHOP-INTEND motorickej funkcie v štúdiu CL-302 (účinnosť v populácii, ktorá dokončila liečbu; N=33)*



*Poznámka: Celkové skóre programovo vypočítané pre jedného pacienta (---▲---) v 7. mesiaci (celkové skóre = 3) sa považuje za neplatné. Neboli hodnotené všetky položky a celkové skóre sa má nastaviť na chýbajúce (t.j. nie je vypočítané).

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

Výsledky pozorované v štúdiu CL-303 sú podporené štúdiu AVXS-101-CL-101 (štúdia CL-101) a štúdiu v 1. fáze u pacientov s SMA 1. typu, v ktorej sa onasemnogén abeparvovek podával ako jednorazová intravenózna infúzia u 12 pacientov s hmotnosťou 3,6 kg až 8,4 kg (vo veku 0,9 až 7,9 mesiaca). Vo veku 14 mesiacov sa udalosť nevyskytla u žiadneho z liečených pacientov; t. j. prežili bez permanentnej ventilácie v porovnaní s 25 % pacientov v kohorte s prirodzeným vývojom. Na konci štúdie (24 mesiacov po podaní dávky) sa udalosť nevyskytla u žiadneho z liečených pacientov v porovnaní s menej ako 8 % pacientov v štúdiu skúmajúcej prirodzený vývoj ochorenia, pozri obrázok 1.

V 24 mesiaci sledovania po podaní dávky bolo 10 z 12 pacientov schopných sedieť bez pomoci ≥ 10 sekúnd, 9 pacientov bolo schopných sedieť bez pomoci ≥ 30 sekúnd a 2 pacienti boli schopní stáť a chodiť bez pomoci. Jeden z 12 pacientov pred dosiahnutím veku 24 mesiacov nedosiahol schopnosť ovládania hlavy ako maximálny motorický míľnik. Desať z 12 pacientov zo štúdie CL-101 bolo ďalej sledovaných v dlhodobej štúdiu (až 6,6 roka po podaní dávky) a všetkých 10 pacientov bolo k 23. máju 2021 nažive a bez permanentnej ventilácie. Všetci pacienti si zachovali predtým dosiahnuté míľniky, alebo dosiahli nové míľniky, napríklad sedenie s oporou, státie s pomocou a samostatné chodenie. Piaty z 10 pacientov dostávali súbežnú liečbu nusinersenom alebo risdiplamom v niektorom bode počas dlhodobej štúdie. Zachovanie účinnosti a dosiahnutie míľnikov preto nemožno u všetkých pacientov pripísať výlučne onasemnogénu abeparvoveku. Míľnik státia s pomocou dosiahli nanovo 2 pacienti, ktorí nedostali nusinersen alebo risdiplam v žiadnom bode pred dosiahnutím tohto míľnika.

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

Štúdia CL-304 je globálna, otvorená štúdia v 3. fáze s jednou skupinou a jednorazovým intravenóznym podávaním onasemnogénu abeparvoveku u presymptomatických novorodencov do veku 6 týždňov s 2 (kohorta 1, n = 14) alebo 3 (kohorta 2, n = 15) kópiami SMN2.

Kohorta 1

14 liečení pacienti s 2 kópiami SMN2 boli sledovaní do veku 18 mesiacov. Všetci pacienti prežili bez udalosti do veku ≥ 14 mesiacov bez permanentnej ventilácie.

Všetkých 14 pacientov dosiahlo sedenie bez pomoci v trvaní aspoň 30 sekúnd pri akejkoľvek návšteve až do návštevy vo veku 18 mesiacov (primárny parameter účinnosti), vo veku od 5,7 do 11,8 mesiaca a s 11 zo 14 pacientov, ktorí dosiahli sedenie bez pomoci vo veku 279 dní alebo skôr, čo je 99. percentil pre vývoj tohto míľnika. Piaty pacienti (64,3 %) dosiahli míľnik samostatnej chôdze. Všetkých 14 pacientov dosiahlo pri akejkoľvek návšteve až do návštevy vo veku 18 mesiacov skóre CHOP-INTEND ≥ 58 . Žiaden pacient nevyžadoval ventilačnú podporu ani podporu výživy počas štúdie.

Kohorta 2

15 liečení pacienti s 3 kópiami SMN2 boli sledovaní do veku 24 mesiacov. Všetci pacienti prežili bez udalosti do veku 24 mesiacov bez permanentnej ventilácie.

Všetkých 15 pacientov bolo schopných stáť bez pomoci aspoň 3 sekundy (primárny parameter účinnosti), vo veku od 9,5 do 18,3 mesiaca, so 14 z 15 pacientov, ktorí dosiahli státie bez pomoci vo veku 514 dní alebo skôr, čo je 99. percentil pre vývoj tohto míľnika. Štrnásť pacienti (93,3 %) boli schopní prejsť aspoň päť krokov bez pomoci. Všetkých 15 pacientov dosiahlo škálové skóre ≥ 4 v subtestoch hrubej a jemnej motoriky Bayley-III (Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests) v rámci 2 štandardných odchýlok od priemeru pre vek pri akejkoľvek návšteve po vstupnom vyšetrení až do veku 24 mesiacov. Žiaden pacient nevyžadoval ventilačnú podporu ani podporu výživy počas štúdie.

Štúdia COAV101A12306 v 3. fáze u pacientov s SMA s hmotnosťou $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg

Štúdia COAV101A12306 je ukončená štúdia v 3. fáze, otvorená, s jednou skupinou, jednorazová, multicentrická, s intravenóznym podávaním onasemnogénu abeparvoveku v terapeutickej dávke ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) u 24 pediatrických pacientov s SMA s hmotnosťou $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (medián hmotnosti: 15,8 kg). Pacienti boli v čase podania vo veku približne 1,5 až 9 rokov. Pacienti mali 2 až 4 kópie SMN2 (dve [n=5], tri [n=18], štyri [n=1] kópie). Pred liečbou onasemnogénom abeparvovekom, 19/24 pacientov predtým dostali nusinersen s mediánom trvania 2,1 roka (rozmedzie 0,17 až 4,81 rokov), a 2/24 pacientov predtým dostali risdiplam s mediánom trvania od 0,48 roka (rozmedzie 0,11 až 0,85 rokov). Na začiatku mali pacienti priemerné skóre Hammersmithovej rozšírenej funkčnej motorickej škály (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)) 28,3 a priemerné skóre revidovaného modulu pre horné končatiny (Revised Upper Limb Module (RULM)) 22,0. Okrem toho všetci pacienti preukázali míľniky kontroly hlavy a sedenie s oporou, dvadsaťjeden bolo schopných sedieť bez opory a šesť preukázalo najvyšší možný dosiahnuteľný míľnik samostatného státia a samostatnej chôdze.

V 52. týždni bola priemerná zmena celkového skóre HFMSE oproti východiskovej hodnote 3,7 (18/24 pacientov). Priemerný nárast v celkovom RULM skóre bol 2,0 (17/24 pacientov) v 52. týždni. Štyria pacienti dosiahli nové vývojové míľniky. Míľniky pozorované pri začiatkovej návšteve sa u väčšiny pacientov udržali do 52. týždňa. Dvaja pacienti, ktorí predtým nepreukázali dosiahnuté vývojové míľniky, preukázali zlepšenie HFMSE skóre od začiatku do 52. týždňa.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Vektorová DNA onasemnogénu abeparvoveku bola po podaní infúzie detegovateľná vo vzorkách výlučkov. Onasemnogén abeparvovek sa vylučoval najmä stolicou. Vrchol vylučovania u väčšiny

pacientov sa pozoroval po 7 dňoch po podaní dávky v prípade stolice a po 2 dňoch po podaní dávky v slinách, moči a v nazálnych sekrétoch. Väčšina vektora sa vylúčila počas 30 dní po podaní dávky.

Biologická distribúcia sa hodnotila u 2 pacientov, ktorí zomreli 5,7 mesiaca a 1,7 mesiaca po infúzii onasemnogénu abeparvoveku v dávke $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. V oboch prípadoch sa najvyššie hladiny vektorovej DNA zistili v pečeni. Vektorová DNA sa zistila aj v slezine, srdci, pankrease, inguinálnej lymfatickej uzline, kostrových svaloch, periférnych nervoch, obličkách, pľúcach, črevách, pohlavných orgánoch, mieche, mozgu a týmuse. Imunofarbenie detegujúce proteín SMN preukázalo generalizovanú expresiu SMN v motorických neurónoch chrbtice, nervových a gliových bunkách mozgu, v srdci, pečeni, kostrových svaloch a v ďalších hodnotených tkanivách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po intravenóznom podaní novonarodeným myšiam sa vektor distribuoval vo veľkej miere, pričom najvyššia hladina vektorovej DNA sa všeobecne zistila v srdci, pečeni, pľúcach a kostrovom svalstve. Expresia transgénovej mRNA vykazovala podobné vzorce. Po intravenóznom podaní u juvenilných nehumánných primátov bol vektor široko distribuovaný s následnou expresiou transgénovej mRNA, pričom najvyššie koncentrácie vektorovej DNA a transgénovej mRNA sa zvyčajne vyskytujú v pečeni, svaloch a srdci. Vektorová DNA a transgénová mRNA bola u oboch druhov zistená v mieche, mozgu a pohlavných orgánoch.

V pivotných 3-mesačných toxikologických štúdiách na myšiach boli hlavným cieľom orgánovej toxicity srdce a pečeň. Nálezy súvisiace s onasemnogénom abeparvovekom v srdcových komorách zahŕňali zápal, edém a fibrózu a boli závislé od dávky. V srdcových predsieniach sa pozoroval zápal, trombóza, degenerácia/nekróza myokardu a fibroplázia a boli závislé od dávky. Pre onasemnogén abeparvovek nebola v štúdiách realizovaných na myšiach identifikovaná hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (NoAEL, no adverse effect level), keďže zápal/edém/fibróza srdcového svalu a zápal srdcových predsiení sa pozorovali pri najnižšej testovanej dávke ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Táto dávka sa považuje za maximálnu tolerovanú dávku a predstavuje približne 1,4-násobok odporúčanej klinickej dávky. Mortalita súvisiaca s onasemnogénom abeparvovekom u väčšiny myší súvisela s trombózou srdcových predsiení, ktorá sa pozorovala pri dávke $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Príčina úmrtí u ostatných zvierat sa neurčila, hoci sa v srdciach týchto zvierat zistila mikroskopická degenerácia/regenerácia.

Pečeňové nálezy u myší zahŕňali hepatocelulárnu hypertrofiu, aktiváciu Kupfferových buniek a roztrúsenú hepatocelulárnu nekrózu. V dlhodobých štúdiách toxicity s intravenóznym a intratekálnym (nie je indikovaný na použitie) podaním onasemnogénu abeparvoveku u juvenilných nehumánných primátov sa preukázala čiastočná (IV) alebo úplná (IT) reverzibilita nálezov v pečeni vrátane jednobunkovej nekrózy hepatocytov a hyperplázie oválnych buniek.

V 6 mesačnej toxikologickej štúdii uskutočnenej u juvenilných nehumánných primátov viedlo podanie jednorazovej dávky onasemnogénu abeparvoveku v klinicky odporúčanej intravenózne dávke s liečbou alebo bez liečby kortikosteroidmi k minimálnemu až miernemu zápalu mononukleárných buniek a neuronálnej degenerácii v dorzálnych koreňových gangliách (DRG) a trigeminálnych gangliách (TG), ako aj axonálnej degenerácii a/alebo glióze v mieche. Po 6 mesiacoch viedli tieto neprogresívne nálezy k úplnému vymiznutiu v TG a čiastočnému vymiznutiu (znížený výskyt a/alebo závažnosť) v DRG a mieche. Po intratekálnom podaní onasemnogénu abeparvoveku (nie je indikovaný na použitie) boli tieto akútne neprogresívne nálezy zaznamenané s minimálnou až strednou závažnosťou u juvenilných nehumánných primátov s čiastočným alebo úplným vymiznutím po 12 mesiacoch. Tieto nálezy u nehumánných primátov nemali žiadne korelačné klinické pozorovania, preto klinický význam u ľudí nie je známy.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rozmrazení

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať a prepravovať v mraze (≤ -60 °C).

Ihneď po prijatí uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C).

Uchovávať v pôvodnom obale.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Dávka onasemnogénu abeparvoveku a presný počet injekčných liekoviek potrebných pre každého pacienta sa vypočíta podľa hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2 a tabuľka 6 nižšie).

Tabuľka 6 Zostavy škatúl/súprav

Hmotnosť pacienta (kg)	5,5 ml injekčná liekovka^a	8,3 ml injekčná liekovka^b	Celkový počet injekčných liekoviek v škatuli
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
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 Nominálna koncentrácia v injekčnej liekovke je 2×10^{13} vg/ml a obsahuje odoberateľný objem minimálne 5,5 ml.

^b Nominálna koncentrácia v injekčnej liekovke je 2×10^{13} vg/ml a obsahuje odoberateľný objem minimálne 8,3 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prijatie a rozmrazenie injekčných liekoviek

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

Podanie onasemnogénu abeparvoveku pacientovi

Na podanie onasemnogénu abeparvoveku odoberte do injekčnej striekačky celý objem dávky. Pred podaním intravenózne infúzie cez venózne katétre odstráňte z injekčnej striekačky všetok vzduch.

Opatrenia potrebné pri zaobchádzaní, likvidácii a náhodnom vystavení sa lieku

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

- S injekčnou striekačkou s onasemnogénom abeparvovekom sa má zaobchádzať asepticky za sterilných podmienok.
- Pri zaobchádzaní alebo podávaní onasemnogénu abeparvoveku je potrebné používať osobné ochranné pomôcky (rukavice, ochranné okuliare, laboratórny plášť a ochranné rukávy). Ak má niekto z personálu porenú alebo poškriabanú kožu, nemá pracovať s liekom.
- Rozliaty liek sa musí utrieť savým gázovým tampónom a zasiahnuté miesto sa musí vydezinfikovať bieliacim roztokom a následne alkoholovým tampónom. Všetok materiál použitý pri čistení sa musí zabaliť do dvojvrstvového vrečka a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.
- Všetok materiál, ktorý sa mohol dostať do kontaktu s onasemnogénom abeparvovekom (napr. injekčná liekovka, všetok materiál použitý na podanie injekcie vrátane sterilných rúšok a ihliel), sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom.
- Je potrebné vyhnúť sa náhodnej expozícii onasemnogénu abeparvoveku. V prípade expozície kože sa postihnuté miesto musí dôkladne umývať mydlom a vodou najmenej 15 minút. V prípade zasiahnutia očí sa postihnuté miesto musí dôkladne vyplachovať vodou aspoň 15 minút.

Vylučovanie

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

EU/1/20/1443/034
EU/1/20/1443/035
EU/1/20/1443/036
EU/1/20/1443/037

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. máj 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. máj 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

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

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Spojené štáty americké

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

• Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizík**

Pred použitím Zolgensmy sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodnúť s národnou kompetentnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu, vrátane komunikačného média, formy distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol v každom členskom štáte, v ktorom je Zolgensma uvedená na trh, zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať Zolgensmu, poskytnutý nasledovný informačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov:

- SmPC
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Pred začiatkom liečby:
 - Zdravotnícky pracovník má vyhodnotiť očkovací kalendár pacienta.
 - Informovať opatrovateľa(-ov) o hlavných rizikách Zolgensmy a ich prejavoch a príznakoch vrátane TMA, zlyhania pečene a trombocytopenie; o potrebe pravidelného odberu vzoriek krvi; o dôležitosti liečby kortikosteroidmi; o praktických radách týkajúcich sa likvidácie telesného odpadu.
 - Informovať opatrovateľa(-ov) o potrebe zvýšenej pozornosti pri prevencii, monitorovaní a liečbe infekcie pred infúziou Zolgensmy a po nej.
 - Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť protilátok AAV9.
- V čase infúzie:
 - Skontrolujte, či je celkový zdravotný stav pacienta vhodný na infúziu (napr. vyriešenie infekcií) alebo či je potrebné jej odloženie.
 - Skontrolujte, či sa liečba kortikosteroidmi začala pred infúziou Zolgensmy.
- Po infúzii:
 - Liečba kortikosteroidmi má pokračovať najmenej 2 mesiace a nesmie sa znižovať, pokiaľ nie sú hladiny AST/ALT nižšie ako 2 x ULN a kým sa všetky ostatné vyšetrenia napr. celkový bilirubín nevrátia do normálneho rozsahu.
 - Dôkladné a pravidelné monitorovanie (klinické a laboratórne) individuálneho priebehu liečby pacienta sa má vykonávať najmenej 3 mesiace.
 - Rýchle vyšetrenie pacientov so zhoršujúcimi sa testami funkcie pečene a/alebo prejavmi alebo príznakmi akútneho ochorenia.
 - Ak pacienti neodpovedajú primerane na kortikosteroidy alebo ak existuje podozrenie na poškodenie pečene, zdravotnícky pracovník sa má poradiť s pediatrickým gastroenterológom alebo hepatológom.
 - Ak existuje podozrenie na TMA, je to potrebné konzultovať s odborníkom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol v každom členskom štáte, v ktorom je Zolgensma uvedená na trh, všetkým opatrovateľom pacientov, u ktorých je liečba Zolgensmou plánovaná alebo ktorí dostali liečbu Zolgensmou, poskytnutý nasledovný informačný balíček pre pacienta:

- Písomná informácia
- Informačná príručka pre opatrovateľov

Informačný balíček pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Čo je SMA
- Čo je Zolgensma a ako účinkuje
- Pochopenie rizík Zolgensmy
- Liečba Zolgensmou: dôležité informácie pred, v deň infúzie a po liečbe, vrátane kedy vyhľadať lekársku pomoc.
- Odporúča sa, aby pacienti pred liečbou Zolgensmou vykazovali primeraný celkový zdravotný stav (napr. hydratácia a nutričný stav, neprítomnosť infekcie), inak môže byť potrebné liečbu odložiť.

- Zolgensma môže zvýšiť riziko poruchy zrážania krvi v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia). Prípady sa vo všeobecnosti vyskytli počas prvých dvoch týždňov po infúzii onasemnogénu abeparvoveku. Trombotická mikroangiopatia je závažná a môže viesť k úmrtiu. Ihneď informujte lekára, ak si všimnete prejavy a príznaky ako ľahká tvorba modrín, záchvaty (krče) alebo zníženie vylučovania moču. Vaše dieťa bude mať pravidelné testy na kontrolu akéhokoľvek poklesu krvných doštičiek, buniek zodpovedných za zrážanie krvi, najmenej počas 3 mesiacov po liečbe. V závislosti od hodnôt a iných prejavov a príznakov môžu byť potrebné ďalšie vyšetrenia.
- Zolgensma môže znížiť počet krvných doštičiek (trombocytopenia). Prípady sa vo všeobecnosti vyskytli počas prvých troch týždňov po infúzii onasemnogénu abeparvoveku. Možné prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek, na ktoré si musíte dávať pozor po podaní Zolgensmy vášmu dieťaťu zahŕňajú neprimeranú tvorbu modrín alebo krvácanie. Ak bolo vaše dieťa zranené, porozprávajte sa so svojím lekárom, ak spozorujete prejavy ako sú modriny alebo krvácanie dlhšie ako zvyčajne.
- Zolgensma môže viesť k zvýšeniu hladiny enzýmov (bielkoviny nachádzajúce sa v tele) produkovaných v pečeni. V niektorých prípadoch môže Zolgensma ovplyvniť funkciu pečene a viesť k poškodeniu pečene. Poškodenie pečene môže viesť k závažným následkom, vrátane zlyhania pečene a úmrtia. Možné prejavy, na ktoré si musíte dávať pozor po podaní tohto lieku vášmu dieťaťu zahŕňajú vracanie, žltáčku (žlté sfarbenie kože a očných bielkov) alebo zníženú pozornosť. Okamžite povedzte lekárovi svojho dieťaťa, ak spozorujete, že sa u vášho dieťaťa objavujú akékoľvek príznaky naznačujúce poškodenie pečene. Pred začatím liečby Zolgensmou sa u vášho dieťaťa vykonajú krvné testy na kontrolu funkcie pečene. Najmenej 3 mesiace po liečbe budú vášmu dieťaťu pravidelne opakovať krvné testy. V závislosti od hodnôt a iných prejavov a príznakov môžu byť potrebné ďalšie vyšetrenia.
- Pred liečbou Zolgensmou a približne 2 mesiace alebo dlhšie po liečbe Zolgensmou budú vášmu dieťaťu podávať kortikosteroidy ako napr. prednizolón. Kortikosteroidy pomôžu zvládnuť účinky Zolgensmy, ako je zvýšenie pečenných enzýmov, ktoré by sa u vášho dieťaťa mohli vyvinúť po liečbe Zolgensmou.
- Ak dieťa pred alebo po liečbe Zolgensmou vracia, informujte lekára, aby sa zabezpečilo, že dieťa nevynechá žiadnu dávku kortikosteroidov.
- Pred a po liečbe Zolgensmou je dôležité predchádzať infekciám tým, že sa zabráni situáciám, ktoré môžu zvýšiť riziko, že dieťa dostane infekcie. Opatrovatelia a blízke kontakty pacienta majú dodržiavať zásady ochrany pred infekciou (napr. hygiena rúk, etiketa kašľa/kýchania, obmedzenie potenciálnych kontaktov). Okamžite informujte lekára v prípade prejavov a príznakov naznačujúcich infekcie ako sú respiračné infekcie (kašeľ, sipot, kýchanie, nádcha, bolesť hrdla alebo horúčka) pred podaním infúzie, pretože infúziu možno bude potrebné odložiť do vymiznutia infekcie alebo po liečbe Zolgensmou, pretože to môže viesť k zdravotným komplikáciám, ktoré si môžu vyžadovať naliehavú lekársku pomoc.
- Užitočné ďalšie informácie (podporná starostlivosť, miestne združenia)
- Kontakty na lekára
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia účinnosti lieku po registrácii (post-authorisation efficacy study, PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční prospektívnu pozorovaciu registračnú štúdiu AVXS-101-RG001 a predloží jej výsledky na ďalšiu charakterizáciu a kontextualizáciu výsledkov u pacientov s diagnózou SMA vrátane dlhodobej bezpečnosti a účinnosti lieku Zolgensma podľa schváleného protokolu.	Záverečná správa zo štúdie: 2038.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – VŠEOBECNÉ OZNAČENIE

1. NÁZOV LIEKU

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorových genómov/ml infúzny roztok
onasemnogén abeparvovek

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje onasemnogén abeparvovek, čo zodpovedá
2 x 10¹³ vektorových genómov/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

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

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Musí sa použiť do 14 dní po prijatí

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v mraze $\leq -60^{\circ}\text{C}$.
Ihneď po prijatí uchovávajte v chladničke ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Uchovávajte v pôvodnom obale.

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA – VARIABILNÉ ÚDAJE (majú byť vytlačené priamo na vonkajšom obale v čase balenia)****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorových genómov/ml infúzny roztok
onasemnogén abeparvovek
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

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

6. INÉ

Hmotnosť pacienta

2,6 – 3,0 kg
3,1 – 3,5 kg
3,6 – 4,0 kg
4,1 – 4,5 kg
4,6 – 5,0 kg
5,1 – 5,5 kg
5,6 – 6,0 kg
6,1 – 6,5 kg
6,6 – 7,0 kg
7,1 – 7,5 kg
7,6 – 8,0 kg
8,1 – 8,5 kg
8,6 – 9,0 kg
9,1 – 9,5 kg
9,6 – 10,0 kg
10,1 – 10,5 kg
10,6 – 11,0 kg
11,1 – 11,5 kg
11,6 – 12,0 kg
12,1 – 12,5 kg
12,6 – 13,0 kg
13,1 – 13,5 kg
13,6 – 14,0 kg
14,1 – 14,5 kg
14,6 – 15,0 kg
15,1 – 15,5 kg
15,6 – 16,0 kg
16,1 – 16,5 kg
16,6 – 17,0 kg
17,1 – 17,5 kg
17,6 – 18,0 kg
18,1 – 18,5 kg
18,6 – 19,0 kg
19,1 – 19,5 kg
19,6 – 20,0 kg
20,1 – 20,5 kg
20,6 – 21,0 kg

Dátum prijatia:

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

PC

SN

NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorových genómov/ml infúzny roztok
onasemnogén abeparvovek
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5,5 ml
8,3 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zolgensma 2×10^{13} vektorových genómov/ml infúzny roztok onasemnogén abeparvovek

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Zolgensma a na čo sa používa

Čo je Zolgensma

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

Na čo sa Zolgensma používa

Zolgensma sa používa na liečbu spinálnej svalovej atrofie (SMA, z angl. spinal muscular atrophy), zriedkavého, závažného dedičného ochorenia.

Ako Zolgensma účinkuje

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

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

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

Nepoužívajte Zolgensmu

- ak je vaše dieťa alergické na onasemnogén abeparvovek alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

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

Reakcie súvisiace s infúziou a závažné alergické reakcie

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou a závažné alergické reakcie sa môžu vyskytnúť počas a/alebo krátko po podaní Zolgensmy vášmu dieťaťu. Medzi možné prejavy, na ktoré si musíte dávať pozor patrí svrbivá vyrážka, bledá koža, vracanie, opuch tváre, pier, úst alebo hrdla (čo môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním) a/alebo zmeny srdcovej frekvencie alebo krvného tlaku. Ak spozorujete, že sa u vášho dieťaťa vyskytol niektorý z uvedených, alebo akékoľvek nové prejavy alebo príznaky počas a/alebo krátko po podaní Zolgensmy, ihneď to povedzte lekárovi vášho dieťaťa alebo zdravotnej sestre. Pred prepustením vášho dieťaťa zo zdravotníckeho zariadenia vám lekár poskytne informácie o tom, čo robiť v prípade, že sa u vášho dieťaťa objavia nové vedľajšie účinky alebo sa opätovne objavia vedľajšie účinky.

Problémy s pečeňou

Predtým, ako bude podaný tento liek, povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre vášho dieťaťa, ak vaše dieťa má alebo malo akékoľvek problémy s pečeňou. Tento liek môže viesť k zvýšeniu hladiny enzýmov (bielkoviny nachádzajúce sa v tele) produkovaných v pečeni alebo poškodeniu pečene. Poškodenie pečene môže viesť k závažným následkom, vrátane zlyhania pečene a smrti. Možné prejavy, na ktoré si musíte dávať pozor po podaní tohto lieku vášmu dieťaťu zahŕňajú vracanie, žltáčku (žlté sfarbenie kože alebo očných bielkov) alebo zníženú pozornosť (ďalšie informácie, pozri časť 4). Ak spozorujete, že sa u vášho dieťaťa vyskytol niektorý z príznakov naznačujúci poškodenie pečene, ihneď to povedzte lekárovi vášho dieťaťa.

Pred začatím liečby Zolgensmou sa u vášho dieťaťa vykoná krvný test, aby sa zistilo ako dobre pracuje pečeň. Vaše dieťa bude podstupovať tiež pravidelné krvné testy najmenej 3 mesiace po liečbe na kontrolu prípadného zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov.

Infekcia

Infekcia (napr. nádcha, chrípka alebo bronchiolitída (zápal priedušničiek v pľúcach)) pred liečbou alebo po liečbe Zolgensmou môže viesť k závažnejším komplikáciám. Opatrovatelia a blízke osoby pacienta majú dodržiavať zásady ochrany pred infekciou (napr. umývanie rúk, etiku kašľa/kýchania, obmedzenie potenciálnych kontaktov). Musíte sledovať prejavy infekcie ako sú kašeľ, sipot pri dýchaní, kýchanie, nádchu, bolesť hrdla alebo horúčku. Ak spozorujete, že sa u vášho dieťaťa vyskytol niektorý z príznakov naznačujúci infekciu **pred** alebo **po** liečbe Zolgensmou, ihneď to povedzte lekárovi vášho dieťaťa.

Pravidelné krvné testy

Tento liek môže znížiť počty krvných doštičiek (trombocytopénia). Musíte sledovať možné prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek po podaní Zolgensmy vášmu dieťaťu, ako sú nadmerná tvorba modrín alebo krvácanie (ďalšie informácie, pozri časť 4). Väčšina hlásených prípadov nízkeho počtu krvných doštičiek sa vyskytla počas prvých troch týždňov po podaní Zolgensmy dieťaťu.

Pred začatím liečby Zolgensmou sa u vášho dieťaťa vykoná krvný test na kontrolu počtu krvných buniek (vrátane červených krviniek a doštičiek), ako aj hladiny troponínu-I v tele. Taktiež sa vykoná krvný test na kontrolu hladiny kreatinínu, ktorý je ukazovateľom funkcie obličiek. Vaše dieťa bude podstupovať tiež pravidelné krvné testy počas určitého obdobia po liečbe na kontrolu zmien v hladine doštičiek.

Zvýšené hladiny troponínu-I (srdcový proteín)

Zolgensma môže zvýšiť hladiny srdcového proteínu, ktorý sa nazýva troponín-I. To sa dá preukázať laboratórnymi testami, ktoré podľa potreby vykoná lekár vášho dieťaťa.

Nadmerné zrážanie krvi v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia)

Počas prvých dvoch týždňov po liečbe Zolgensmou boli hlásené prípady pacientov, u ktorých sa vyvinula trombotická mikroangiopatia. Trombotická mikroangiopatia je sprevádzaná poklesom

červených krviniek a buniek podieľajúcich sa na zrážaní (krvných doštičiek) a môže byť smrteľná. Tieto krvné zrazeniny môžu ovplyvňovať obličky vášho dieťaťa. Lekár vášho dieťaťa môže chcieť skontrolovať krv vášho dieťaťa (počet krvných doštičiek) a krvný tlak. Medzi možné prejavy, na ktoré si musíte dávať pozor po podaní Zolgensmy vášmu dieťaťu, patria ľahká tvorba modrín, záchvaty (kŕče) alebo zníženie vylučovania moču (ďalšie informácie, pozri časť 4). Ak sa u vášho dieťaťa objavia niektoré z týchto prejavov, vyhľadajte urgentnú lekársku pomoc.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Po tom ako bolo vaše dieťa liečené Zolgensmou, nebude môcť darovať krv, orgány, tkanivá alebo bunky. Je to preto, že Zolgensma je liek na génovú terapiu.

Iné lieky a Zolgensma

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

Prednizolón

Vášmu dieťaťu bude ako súčasť liečby Zolgensmou podávaný približne po dobu 2 mesiacov alebo dlhšie aj kortikosteroidný liek ako je prednizolón (pozri tiež časť 3). Kortikosteroidný liek pomáha kontrolovať akékoľvek zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, ktoré sa u vášho dieťaťa môže vyvinúť po podaní Zolgensmy.

Očkovanie

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

Zolgensma obsahuje sodík

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

Ďalšie informácie pre rodičov/opatrovateľa

Pokročilá SMA

Zolgensma dokáže zachrániť živé motorické neuróny, ale nedokáže zachrániť odumreté motorické neuróny. Deti s menej závažnými príznakmi SMA (ako sú chýbajúce reflexy alebo znížené svalové napätie) môžu mať dostatok živých motorických neurónov, aby mohli mať z liečby Zolgensmou významný prínos. Zolgensma nemusí dostatočne účinkovať u detí so závažnou svalovou slabosťou alebo paralýzou (úplné ochrnutie svalov), s dýchacími problémami, u detí, ktoré nie sú schopné prehĺtať alebo u detí s výraznými malformáciami (ako sú srdcové chyby) vrátane pacientov s SMA 0. typu, pretože môže byť obmedzené potenciálne zlepšenie po liečbe Zolgensmou. Lekár vášho dieťaťa rozhodne, či môže byť vášmu dieťaťu podaný tento liek.

Riziko nádorov spojené s potenciálnym začlenením do DNA

Existuje možnosť, že lieky, ako je Zolgensma, sa môžu začleniť do DNA buniek ľudského tela. V dôsledku toho by liek Zolgensma mohol prispieť k riziku vzniku nádorov vzhľadom na povahu lieku. Mali by ste sa o tom s porozprávať s lekárom vášho dieťaťa. Lekár vášho dieťaťa môže v prípade nádoru odobrať vzorku na ďalšie vyšetrenie.

Hygienická starostlivosť

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

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

3. Ako sa Zolgensma podáva

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

Množstvo Zolgensmy, ktoré vaše dieťa dostane, stanoví lekár podľa telesnej hmotnosti vášho dieťa. Zolgensma sa podáva intravenózne (do žily) formou jednorazovej infúzie (kvapkaním) v trvaní približne 1 hodiny.

Zolgensma bude vášmu dieťaťu podaná len JEDENKRÁT.

Vášmu dieťaťu bude podávaný aj prednizolón (alebo iný kortikosteroid) cez ústa, ktorý sa začne 24 hodín pred podaním Zolgensmy. Dávka kortikosteroidu bude závisieť aj od telesnej hmotnosti vášho dieťa. Lekár vášho dieťa stanoví celkovú dávku, ktorá bude podaná.

Vášmu dieťaťu bude podávaná liečba kortikosteroidom každý deň asi 2 mesiace po podaní Zolgensmy, alebo kým hladina pečeňových enzýmov vášho dieťa neklesne na prijateľnú úroveň. Lekár bude pomaly znižovať dávku kortikosteroidu, až kým sa liečba úplne nezastaví.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, opýtajte sa lekára alebo zdravotnej sestry vášho dieťa.

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vášho dieťa vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- tvorba modrín alebo krvácanie trvajúce dlhšie ako zvyčajne, ak sa vaše dieťa poranilo – môžu to byť prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- vracanie, žltacka (žlté sfarbenie kože alebo očných bielkov) alebo znížená pozornosť – môžu to byť prejavy poškodenia pečene (vrátane zlyhania pečene).
- ľahká tvorba modrín, záchvaty (kŕče), zníženie vylučovania moču – môžu to byť prejavy trombotickej mikroangiopatie.
- reakcie spojené s infúziou (pozri časť 2, „Upozornenia a opatrenia“).

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb)

- závažné alergické reakcie (pozri časť 2, „Upozornenia a opatrenia“).

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

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

- zvýšená hladina pečeňových enzýmov pozorovaná v krvných testoch.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- vracanie.
- horúčka.
- zvýšenie hladiny troponínu-I (srdcový proteín) v krvných testoch.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Zolgensmu

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nasledujúca informácia je pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú pripravovať a podávať liek.

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

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

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

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre zaobchádzanie s biologickým odpadom. Keďže tento liek bude podávať lekár, lekár je zodpovedný za správnu likvidáciu lieku. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zolgensma obsahuje

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

Ako vyzerá Zolgensma a obsah balenia

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

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

Každá škatuľa bude obsahovať 2 až 14 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

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

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

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

Zaobchádzanie

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

Náhodná expozícia

Je potrebné vyhnúť sa náhodnej expozícii Zolgensmou.

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

Uchovávanie

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

Príprava

Injekčné liekovky sa musia pred použitím rozmraziť:

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

Nepoužívajte Zolgensmu, ak nie je rozmrazená.

Liek sa nemá po rozmrazení znova zmrazovať.

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

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

Zolgensma sa má po rozmrazení podať čo najskôr.

Podanie

Zolgensma má byť pacientom podaná len JEDENKRÁT.

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

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

Zolgensma sa podáva pomocou striekačkovej (injekčnej) pumpy ako jednorazová pomalá intravenózna infúzia v trvaní približne 60 minút. Má sa podávať len ako intravenózna infúzia. Nesmie sa podávať ako rýchla intravenózna alebo bolusová injekcia. Po skončení infúzie je potrebné infúziu linku prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidácia

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

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

- Je potrebná dôkladná hygiena rúk (nosenie ochranných rukavíc a následné dôkladné umytie rúk mydlom a teplou tečúcou vodou alebo dezinfekčným prostriedkom na ruky na báze alkoholu), ak dôjde k priamemu kontaktu s telesnými tekutinami a stolicou pacienta minimálne 1 mesiac po liečbe Zolgensmou.

- Jednorazové plienky je potrebné uzavrieť do dvojvrstvových plastových vreciek a možno ich zlikvidovať pomocou domového odpadu.