

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolgensma 2×10^{13} genomy wektora/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Onasemnogen abeparwovek to produkt leczniczy terapii genowej, który powoduje ekspresję ludzkiego białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (ang. *survival motor neuron*, *SMN*). Jest to niereplikujący rekombinowany wektor oparty na wirusie związanym z adenowirusami serotypu 9 (ang. *adeno-associated virus serotype 9 [AAV9] based vector*) zawierający cDNA ludzkiego genu *SMN* kontrolowany hybrydowym promotorem wzmacniacza cytomegalowirusa/promotora beta-aktyny kurczaka.

Onasemnogen abeparwovek wytwarzany jest w komórkach nerki płodu ludzkiego metodą rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy mililitr zawiera onasemnogen abeparwovek o nominalnym stężeniu 2×10^{13} genomów wektora (vg). Objętość produktu do pobrania z fiolek będzie nie mniejsza niż 5,5 ml lub 8,3 ml. Całkowita liczba fiolek i ich łączna objętość zawarte w każdym gotowym opakowaniu będą dostosowane do potrzeb dawkowania poszczególnych pacjentów w zależności od ich masy ciała (patrz punkt 4.2 i 6.5).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mmol sodu w mililitrze.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zolgensma jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, *SMA*) 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub
- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać i podawać w ośrodkach klinicznych pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia pacjentów z SMA.

Przed podaniem onasemnogenu abeparwówek należy wykonać wyjściowe badania laboratoryjne obejmujące między innymi:

- badanie wartości przeciwciał AAV9 przy użyciu odpowiednio zweryfikowanego badania;
- badanie czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST), bilirubina całkowita, albumina, czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny (partial thromboplastin time – ang. PTT) i międzynarodowy współczynnik znormalizowany (international normalised ratio – ang INR);
- stężenie kreatyniny;
- morfologię krwi (w tym stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi) oraz
- stężenie troponiny I.

Potrzebę ścisłego monitorowania czynności wątroby i liczby płytek krwi po podaniu onasemnogenu abeparwówek oraz potrzebę zastosowania leczenia kortykosteroidami należy rozważyć podczas ustalania terminu podania onasemnogenu abeparwówek (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zwiększone ryzyko ciężkiej ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej zaleca się, by przed infuzją onasemnogenu abeparwówek pacjenci byli klinicznie stabilni w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (np. nawodnienie i stan odżywienia, brak zakażenia). W przypadku ostrych lub przewlekłych niepoddających się leczeniu aktywnych zakażeń, leczenie należy odroczyć do czasu ustąpienia zakażenia i stabilizacji stanu klinicznego pacjenta (patrz podpunkty 4.2 „Schemat leczenia immunomodulującego” i 4.4 „Ogólnoustrojowa odpowiedź immunologiczna”).

Dawkowanie

Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym.

Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwówek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta.

Tabela 1 przedstawia wielkości zalecanych dawek dla pacjentów o masie ciała od 2,6 kg do 21,0 kg.

Tabela 1 Zalecane dawkowanie według masy ciała pacjenta

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Dawka (vg)	Całkowita objętość dawki ^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

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Dawka (vg)	Całkowita objętość dawki ^a (ml)
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^a UWAGA: Liczba fiolek w zestawie i wymagana liczba zestawów zależy od masy ciała. Objętość dawki obliczana jest na podstawie górnej granicy zakresu masy ciała pacjenta.

Schemat leczenia immunomodulującego

Po podaniu onasemnogenu abeparwówek wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd AAV9 (patrz punkt 4.4). Może to powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia troponiny I lub zmniejszenie liczby płytek krwi (patrz punkty 4.4 i 4.8). Aby stłumić odpowiedź immunologiczną zaleca się zastosowanie leczenia immunomodulującego kortykosteroidami. Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu (patrz punkt 4.5).

Przed rozpoczęciem schematu leczenia immunomodulującego oraz przed podaniem onasemnogenu abeparwówek należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy jakiegokolwiek aktywnego zakażenia.

Na 24 godziny przed wlewem onasemnogenu abeparwówek zaleca się rozpoczęcie leczenia immunomodulującego zgodnie z poniższym schematem (patrz Tabela 2). Jeśli w dowolnym momencie u pacjenta nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na lek będący odpowiednikiem 1 mg/kg mc./dobę prednizolonu w postaci doustnej, wówczas, uwzględniając przebieg objawów klinicznych u pacjenta, należy rozważyć szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem dziecięcym oraz dostosowanie dawki zalecanego schematu leczenia immunomodulującego, w tym zwiększenie dawki, dłuższy czas trwania leczenia lub wydłużenie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Jeśli doustne leczenie kortykosteroidami nie będzie tolerowane, można rozważyć dożylną podanie kortykosteroidów, w zależności od wskazań klinicznych.

Tabela 2 Schemat leczenia immunomodulującego przed podaniem wlewu i po jego podaniu

Przed podaniem wlewu	24 godziny przed podaniem onasemnogenu abeparwovek	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid)
Po podaniu wlewu	30 dni (wliczając dzień podania onasemnogenu abeparwovek)	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid)
	Następnie przez 28 dni: <i>u pacjentów, u których wyniki badań nie wykazują zmian (prawidłowy wynik badania klinicznego i bilirubiny całkowitej, oraz wartości ALT i AST mniejsze niż 2 × górna granica normy) po 30 dniach leczenia:</i> lub <i>u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami w badaniach czynności wątroby po 30 dniach leczenia: kontynuować podawanie, do czasu, gdy aktywność AST i ALT spadnie do poziomu mniejszego niż 2 × górna granica normy oraz do czasu, gdy wyniki wszelkich innych badań (np. bilirubiny całkowitej) powrócą do wartości w granicach normy, a następnie zmniejszać dawkę przez 28 dni lub dłużej, w razie potrzeby.</i>	Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać. Stopniowo zmniejszać dawkę prednizolonu (lub dawkę równoważną, jeśli stosowany jest inny kortykosteroid), np. przez 2 tygodnie dawka 0,5 mg/kg mc. na dobę, a następnie przez 2 tygodnie dawka 0,25 mg/kg mc. na dobę doustnie podawanego prednizolonu Kortykosteroidy ogólnoustrojowe (dawka równoważna doustnie podawanemu prednizolonowi 1 mg/kg mc. na dobę) Dawkę kortykosteroidów ogólnoustrojowych należy stopniowo zmniejszać.

Czynność wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita) należy monitorować w regularnych odstępach czasu przez co najmniej 3 miesiące po infuzji onasemnogenu abeparwovek (co tydzień w pierwszym miesiącu i w całym okresie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu, a następnie co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc), a w innym czasie w zależności od wskazań klinicznych. Pacjenci z pogorszeniem wyników badań czynności wątroby i (lub) przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami ostrego przebiegu choroby powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie klinicznej i być ściśle monitorowani (patrz punkt 4.4).

Jeśli lekarz zdecyduje się zastosować inny kortykosteroid niż prednizolon, należy wziąć pod uwagę podobne czynniki oraz zastosować podobne postępowanie odnośnie zmniejszania dawki po 30 dniach.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności onasemnogenu abeparwovek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i zastosowanie leczenia onasemnogenem abeparwovek u tych pacjentów należy rozważyć z zachowaniem ostrożności. Nie należy rozważać dostosowania dawkowania.

Zaburzenie czynności wątroby

Pacjenci z AlAT, AspAT, stężeniem bilirubiny całkowitej (z wyjątkiem sytuacji, gdy odchylenia te są spowodowane żółtaczką noworodków) $>2 \times \text{GGN}$ lub dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C nie byli oceniani w badaniach klinicznych z onasemnogenem abeparwówek. Leczenie onasemnogenem abeparwówek należy ostrożnie rozważyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie należy rozważać dostosowania dawkowania.

Genotypy 0SMN1/1SMN2

Nie należy rozważać dostosowania dawkowania u pacjentów z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i tylko jedną kopią genu *SMN2* (patrz punkt 5.1).

Przeciwciała przeciw AAV9

Nie należy rozważać dostosowania dawkowania u pacjentów z wyjściową wartością mian przeciwciał przeciw AAV9 większą niż 1:50 (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności onasemnogenu abeparwówek u wcześniaków przed osiągnięciem wieku zgodnego z planowanym terminem porodu. Dane nie są dostępne. Podanie onasemnogenu abeparwówek należy rozważyć z zachowaniem ostrożności, ponieważ jednoczesne leczenie kortykosteroidami może negatywnie wpłynąć na rozwój neurologiczny.

Doświadczenie ze stosowania produktu u pacjentów w wieku 2 lat lub powyżej lub o masie ciała powyżej 13,5 kg jest ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności onasemnogenu abeparwówek u tych pacjentów. Obecnie dostępne dane opisane są w punkcie 5.1. Nie należy rozważać dostosowania dawkowania (patrz Tabela 1).

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

Onasemnogen abeparwówek podaje się w postaci pojedynczej dawki we wlewie dożylnym. Produkt należy podawać przez pompę infuzyjną w postaci pojedynczego i powolnego wlewu dożylnego trwającego około 60 minut. Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani bolusie.

Zaleca się wprowadzenie drugiego („rezerwowego”) cewnika w razie niedrożności pierwszego cewnika. Po zakończeniu wlewu linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowywaniem lub podawaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizm modyfikowany genetycznie. Z tego względu osoby z fachowego personelu medycznego powinny stosować odpowiednie środki ostrożności (zakładanie rękawiczek ochronnych, okularów ochronnych, fartuchów laboratoryjnych i rękawów) podczas przygotowywania lub podawania produktu (patrz punkt 6.6).

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, postępowania z produktem, przypadkowego narażenia i usuwania (w tym odpowiedniego postępowania z wydaliniami) onasemnogenu abeparwówek, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Istniejąca odporność na AAV9

Do procesu tworzenia przeciwciał przeciw AAV9 może dojść po naturalnej ekspozycji. Przeprowadzono kilka badań dotyczących występowania przeciwciał AAV9 w ogólnej populacji, które wskazują na niski odsetek wcześniejszej ekspozycji na AAV9 w populacji dzieci i młodzieży. Pacjentów należy zbadać w kierunku występowania przeciwciał AAV9 przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek. Ponowne badanie można przeprowadzić, jeśli miano przeciwciał AAV9 wynosiło powyżej 1:50. Dotychczas nie wiadomo, czy onasemnogen abeparwówek można bezpiecznie i skutecznie podawać w przypadku obecności przeciwciał przeciw AAV9 powyżej 1:50 lub pod jakimi warunkami można podawać produkt w takich przypadkach (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Zaawansowana postać SMA

SMA prowadzi do postępującego i nieodwracalnego uszkodzenia neuronów ruchowych, dlatego korzyści wynikające z leczenia onasemnogenem abeparwówek pacjentów z pełnoobjawową postacią choroby zależą od stopnia obciążenia chorobą w czasie leczenia, przy czym wcześniejsze zastosowanie leczenia skutkuje potencjalnie lepszymi korzyściami. Mimo iż u pacjentów z zaawansowaną pełnoobjawową postacią SMA rozwój dużej motoryki nie będzie taki sam jak u zdrowych rówieśników, mogą oni odnieść korzyści kliniczne z genowej terapii zastępczej, w zależności od stopnia zaawansowania choroby w czasie leczenia (patrz punkt 5.1).

Lekarz prowadzący leczenie powinien wziąć pod uwagę, że korzyści z leczenia będą znacznie zmniejszone u pacjentów z ciężkim osłabieniem siły mięśniowej i niewydolnością oddechową, pacjentów podłączonych na stałe do respiratora oraz pacjentów, którzy nie mają zdolności połykania.

Nie określono profilu stosunku korzyści do ryzyka stosowania onasemnogenu abeparwówek u pacjentów z zaawansowaną postacią SMA, pacjentów utrzymywanych przy życiu poprzez stałą wentylację oraz pacjentów niemających zdolności do normalnego rozwoju.

Reakcje związane z infuzją i reakcje anafilaktyczne

Podczas i (lub) wkrótce po wlewie onasemnogenu abeparwówek występowały reakcje związane z wlewem, w tym reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z wlewem. Jeśli taka reakcja wystąpi, wlew należy przerwać i w razie potrzeby zastosować leczenie. Na podstawie oceny klinicznej i standardowej praktyki można wznowić podawanie produktu z zachowaniem ostrożności.

Immunogenność

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd AAV9, w tym tworzenie się przeciwciał przeciw kapsydowi AAV9 i odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów T, pomimo stosowania schematu leczenia immunomodulującego zalecanego w punkcie 4.2 (patrz także podpunkt „*Ogólnoustrojowa odpowiedź immunologiczna*” poniżej).

Toksyczne działania na wątrobę

Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym na ogół objawia się zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT. Po zastosowaniu onasemnogenu abeparwówek, typowo w ciągu 2 miesięcy od podania infuzji i pomimo zastosowania kortykosteroidów przed i po infuzji, zgłaszano występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby i ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadków śmiertelnych. Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym może wymagać dostosowania schematu leczenia immunomodulującego, w tym dłuższego czasu trwania leczenia, zwiększenia dawki lub wydłużenia okresu zmniejszania dawki kortykosteroidu (patrz punkt 4.8).

- Należy starannie rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia onasemnogenem abeparwówek u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby.
- Pacjenci z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby lub ostrym wirusowym zakażeniem wątroby mogą podlegać zwiększonemu ryzyku ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.2).
- Dane z małego badania z udziałem dzieci o masie ciała od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (w wieku około 1,5 – 9 lat) wskazują na większą częstość występowania zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT (u 23 z 24 pacjentów) w porównaniu z częstością występowania zwiększonej aktywności AspAT/AlAT w innych badaniach z udziałem pacjentów o masie ciała $< 8,5$ kg (u 31 z 99 pacjentów) (patrz punkt 4.8).
- Podanie wektora AAV często powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz.
- Po zastosowaniu onasemnogenu abeparwówek zgłaszano występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby i ostrej niewydolności wątroby. Zgłaszano przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).
- Przed podaniem wlewu u wszystkich pacjentów należy wykonać kliniczną ocenę czynności wątroby oraz badania laboratoryjne (patrz punkt 4.2).
- W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa zwiększenia aktywności aminotransferaz, przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu należy zastosować u pacjenta leczenie kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 4.2).
- Należy w regularnych odstępach czasu monitorować czynność wątroby przez co najmniej 3 miesiące po wlewie, a w pozostałym okresie w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).
- Pacjenci z pogarszającymi się wynikami badań czynności wątroby i (lub) przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami ostrego przebiegu choroby powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie klinicznej i być ściśle monitorowani.
- W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby zaleca się szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem dziecięcym, dostosowanie zalecanego schematu leczenia immunomodulującego oraz przeprowadzenie dalszych badań laboratoryjnych (np. albuminy, czasu protrombinowego, PTT i INR)

Wartości AST/ALT/całkowitej bilirubiny należy sprawdzać co tydzień w pierwszym miesiącu po infuzji onasemnogenu abeparwówek i w całym okresie stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu. Nie należy rozważać zmniejszania dawki prednizolonu do czasu, gdy aktywność AspAT/AlAT wyniesie mniej niż $2 \times$ GGN, a wszystkie inne oznaczenia (np. bilirubina całkowita) powrócą do normy (patrz punkt 4.2). Jeśli pacjent będzie klinicznie stabilny bez odchyień w badaniach pod koniec okresu stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu, należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc.

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych z zastosowaniem onasemnogenu abeparwówek obserwowano przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi, w niektórych przypadkach spełniające kryteria małopłytkowości. W większości przypadków najmniejsze wartości liczby płytek krwi występowały w pierwszym tygodniu po wlewie onasemnogenu abeparwówek.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki, w których liczba płytek krwi $< 25 \times 10^9/L$ występowała w ciągu 3 tygodni po podaniu.

Przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek należy sprawdzić liczbę płytek krwi, następnie monitorować ją ściśle w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji, a potem liczbę płytek krwi należy monitorować regularnie, najpierw przynajmniej co tydzień przez pierwszy miesiąc, a następnie co dwa tygodnie w drugim i trzecim miesiącu, do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości początkowej.

Dane z małego badania z udziałem dzieci o masie ciała od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (w wieku około 1,5 – 9 lat) wskazują na większą częstość występowania małopłytkowości (u 20 z 24 pacjentów) w porównaniu z częstością występowania małopłytkowości w innych badaniach z udziałem pacjentów o masie ciała $< 8,5$ kg (u 22 z 99 pacjentów) (patrz punkt 4.8).

Zwiększone stężenie troponiny I

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I (patrz punkt 4.8). Zwiększenie stężenia troponiny I u niektórych pacjentów może wskazywać na potencjalne uszkodzenie mięśnia sercowego. W oparciu o te wyniki oraz obserwowane toksyczne działanie na serce u myszy, stężenie troponiny I należy zbadać przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i monitorować w zależności od wskazań klinicznych. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację z kardiologiem.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Zgłoszono kilka przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA) po podaniu onasemnogenu abeparwówek (patrz punkt 4.8). Przypadki te miały miejsce na ogół w ciągu pierwszych dwóch tygodni po infuzji onasemnogenu abeparwówek. TMA to ostry, zagrażający życiu stan, charakteryzujący się występowaniem małopłytkowości i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej. Zgłaszano przypadki śmiertelne. Obserwowano także ostre uszkodzenie nerek. W niektórych przypadkach zgłaszano jednoczesną aktywację układu immunologicznego (np. zakażenia, szczepienia) (informacje o podawaniu szczepionek, patrz punkty 4.2 i 4.5).

Najważniejszą cechą TMA jest małopłytkowość, dlatego należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji, a następnie w regularnych odstępach (patrz podpunkt „Małopłytkowość”). W przypadku wystąpienia małopłytkowości należy niezwłocznie wykonać dalsze badania, w tym diagnostykę w kierunku niedokrwistości hemolitycznej i zaburzeń czynności nerek. Jeśli u pacjentów stwierdza się objawy kliniczne, objawy podmiotowe lub wyniki badań laboratoryjnych odpowiadające rozpoznaniu TMA, należy natychmiast skonsultować się ze specjalistą w celu leczenia TMA, stosownie do wskazań klinicznych. Należy poinformować opiekunów o przedmiotowych i podmiotowych objawach TMA i doradzić im pilne zgłoszenie się po pomoc medyczną, jeśli takie objawy wystąpią.

Ogólnoustrojowa odpowiedź immunologiczna

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnej ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej zaleca się, by przed infuzją onasemnogenu abeparwówek pacjenci byli klinicznie stabilni w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia (np. nawodnienie i stan odżywienia, brak zakażenia). Leczenia nie należy rozpoczynać w trakcie trwania aktywnych postaci zakażeń, zarówno ostrych zakażeń (np. ostre zakażenia układu oddechowego lub ostre zapalenie wątroby) lub przewlekłych zakażeń niepoddających się leczeniu (np. przewlekłe aktywne zapalenie wątroby typu B) do czasu ustąpienia zakażenia i stabilizacji stanu klinicznego pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Schemat leczenia immunomodulującego (patrz punkt 4.2) może również wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia (np. układu oddechowego), co potencjalnie może prowadzić do cięższego klinicznie przebiegu zakażenia. Pacjenci z zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych z udziałem onasemnogenu abeparwówek. Zaleca się zachowanie wzmożonej czujności podczas zapobiegania, monitorowania i leczenia zakażeń układu oddechowego przed i po infuzji onasemnogenu abeparwówek. Zaleca się stosowanie sezonowego leczenia profilaktycznego zapobiegającego zakażeniom wywoływanym przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus, RSV*) i należy upewnić się, że zastosowano takie leczenie. Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu (patrz punkt 4.5).

Jeśli leczenie kortykosteroidami jest długotrwałe lub następuje zwiększenie dawki, lekarz prowadzący leczenie powinien brać pod uwagę możliwość niedoczynności kory nadnerczy.

Ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji wektorów

Istnieje teoretyczne ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji DNA wektora AAV z genomem.

Onasemnogen abeparwówek składa się z niereplikującego wektora AAV9, którego DNA utrzymuje się głównie w postaci episomalnej. W przypadku rekombinowanego AAV możliwe są rzadkie przypadki losowej integracji wektora z ludzkim DNA. Znaczenie kliniczne poszczególnych zdarzeń integracyjnych nie jest znane, ale uznaje się, że poszczególne zdarzenia integracyjne mogą potencjalnie zwiększać ryzyko powstawania nowotworów.

Jak dotąd nie zgłoszono żadnych przypadków nowotworów złośliwych związanych z leczeniem onasemnogenem abeparwówek. W przypadku nowotworu należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania wskazówek dotyczących pobierania próbek od pacjentów do badań.

Usuwanie z organizmu

Może wystąpić tymczasowe usuwanie onasemnogenu abeparwówek, głównie z wydaliniami. Należy przekazać opiekunom i rodzinie pacjenta następujące instrukcje dotyczące odpowiedniego postępowania z płynami ustrojowymi i wydaliniami pacjenta:

- należy przestrzegać prawidłowej higieny rąk podczas bezpośredniego kontaktu z wydaliniami pacjenta przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu onasemnogenem abeparwówek;
- jednorazowe pieluchy należy zamykać szczelnie w podwójnych plastikowych torbach i można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki (patrz punkt 5.2).

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zolgensma nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek do transplantacji.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 4,6 mg sodu na mililitr, co odpowiada 0,23% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Każda fiolka o objętości 5,5 ml zawiera 25,3 mg sodu, a każda fiolka o objętości 8,3 ml zawiera 38,2 mg sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Doświadczenie ze stosowania onasemnogenu abeparwówek u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym lub stosujących substancje o działaniu hepatotoksycznym jest ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania onasemnogenu abeparwówek u tych pacjentów.

Doświadczenie z jednoczesnego stosowania środków ukierunkowanych na SMA 5q jest ograniczone.

Szczepienia

Kalendarz szczepień pacjenta należy w miarę możliwości skorygować, aby umożliwić zastosowanie jednoczesnego leczenia kortykosteroidem przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu (patrz punkty 4.2 i 4.4). Zaleca się stosowanie sezonowego leczenia profilaktycznego zapobiegającego zakażeniom wywoływanym przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) (patrz punkt 4.4). Pacjentom otrzymującym dawki steroidów o działaniu immunosupresyjnym (tzn. ≥ 2 tygodnie leczenia codziennie podawaną dawką 20 mg lub 2 mg/kg mc. prednizolonu lub innego leku równoważnego) nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, takich jak szczepionka przeciw śwince, odrze i różyczce (MMR) oraz przeciw ospie wietrznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania onasemnogenu abeparwówek u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy onasemnogen abeparwówek może być przenoszony do organizmu płodu ludzkiego. Produkt leczniczy Zolgensma nie jest przeznaczony do podawania kobietom w wieku rozrodczym.

Karmienie piersią

Brak dostępnych informacji dotyczących obecności onasemnogenu abeparwówek w mleku kobiecym, wpływu na dziecko karmione piersią ani wpływu na wytwarzanie pokarmu. Produkt leczniczy Zolgensma nie jest przeznaczony do podawania kobietom w wieku rozrodczym.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu onasemnogenu abeparwówek na płodność ludzi. W badaniach płodności zwierząt onasemnogen abeparwówek nie miał wpływu na płodność samców lub samic myszy po zastosowaniu dawek wynoszących maksymalnie $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg podawanych dożylnie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Onasemnogen abeparwówek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania onasemnogenu abeparwówek było oceniane u 99 pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparwówek w zalecanej dawce ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc.) w 5 otwartych badaniach klinicznych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu było zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (24,2%), toksyczne działania na wątrobę (9,1%), wymioty (8,1%), małopłytkowość (6,1%), zwiększenie stężenia troponiny (5,1%) i gorączka (5,1%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące po podaniu onasemnogenu abeparwówek u wszystkich pacjentów leczonych wlewami dożylnymi w zalecanej dawce, które posiadały związek przyczynowy z leczeniem przedstawiono w Tabeli 3. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących po podaniu onasemnogenu abeparwówek

Działania niepożądane według MedDRA/grup układowo-narządowych/zalecanej terminologii i częstość występowania	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	małopłytkowość ¹⁾
Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa ²⁾³⁾
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Toksyczne działania na wątrobę ⁴⁾
Niezbyt często	ostra niewydolność wątroby ²⁾³⁾
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Gorączka
Niezbyt często	Reakcje związane z infuzją
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ⁵⁾
Często	zwiększenie stężenia troponiny ⁶⁾
¹⁾ Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi. ²⁾ Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane poza badaniami klinicznymi przed wprowadzeniem produktu do obrotu, w tym w okresie po wprowadzeniu do obrotu. ³⁾ W tym przypadki śmiertelne. ⁴⁾ Toksyczne działania na wątrobę obejmują stłuszczenie wątroby i hipertransaminazemię. ⁵⁾ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia amoniaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie wyników prób czynnościowych wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz. ⁶⁾ Zwiększenie stężenia troponiny obejmuje zwiększenie stężenia troponiny, zwiększenie stężenia troponiny T i zwiększenie stężenia troponiny I (zgłaszane poza badaniami klinicznymi, w tym po wprowadzeniu produktu do obrotu).	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W programie rozwoju klinicznego (patrz punkt 5.1) zwiększoną aktywność aminotransferaz $> 2 \times$ górna granica normy (a w niektórych przypadkach $> 20 \times$ GGN) obserwowano u 31% pacjentów leczonych zalecaną dawką. Pacjenci ci nie mieli objawów klinicznych i u żadnego z nich nie wystąpiło klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny. Zwiększenie aktywności aminotransferazy w surowicy zazwyczaj ustępowało w wyniku leczenia prednizolonem i pacjenci powracali do stanu sprzed wystąpienia zaburzeń bez następstw klinicznych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki dzieci, u których wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej niewydolności wątroby (np. żółtaczką, koagulopatia, encefalopatia) zazwyczaj w ciągu 2 miesięcy leczenia onasemnogenem abeparwowek, pomimo otrzymywania kortykosteroidów przed i po infuzji. Zgłaszano występowanie ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem.

W badaniu (COAV101A12306) obejmującym 24 dzieci o masie ciała od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (w wieku około 1,5 – 9 lat; 21 zakończyło wcześniejsze leczenie SMA) zwiększoną aktywność aminotransferaz obserwowano u 23 z 24 pacjentów. Pacjenci nie mieli objawów i nie występowało u nich zwiększenie stężenia bilirubiny. Zwiększenie aktywności AspAT i AlAT leczono podając kortykosteroidy, zazwyczaj przez dłuższy czas (po 26. tygodniu 17 pacjentów kontynuowało stosowanie prednizolonu, po 52. tygodniu 6 pacjentów nadal przyjmowało prednizolon) i (lub) stosując większą dawkę,

Przemijająca małopłytkowość

W programie rozwoju klinicznego (patrz punkt 5.1) w różnych punktach czasowych po podaniu dawki obserwowano przemijającą małopłytkowość, która wracała do normalnego poziomu w ciągu dwóch tygodni. Zmniejszenie liczby płytek krwi było bardziej nasilone w pierwszym tygodniu leczenia. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki przemijającego zmniejszenia liczby płytek krwi do poziomu $< 25 \times 10^9/L$ w ciągu 3 tygodni po podaniu (patrz punkt 4.4).

W badaniu (COAV101A12306) obejmującym 24 dzieci o masie ciała od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (w wieku około 1,5 – 9 lat) małopłytkowość obserwowano u 20 z 24 pacjentów.

Zwiększone stężenie troponiny I

Po wlewie onasemnogenu abeparwowek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I do $0,2 \mu g/l$. W programie badań klinicznych nie obserwowano żadnego klinicznie widocznego wpływu na serce po podaniu onasemnogenu abeparwowek (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

W badaniach klinicznych mierzono miana przeciwciał przeciw AAV9 przed terapią genową i po takiej terapii (patrz punkt 4.4). U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali onasemnogen abeparwowek wartości miana przeciwciał przeciw AAV9 przed leczeniem wynosiły 1:50 lub były mniejsze. Średnie zwiększenie miana przeciwciał AAV9 w porównaniu z wartościami początkowymi obserwowano u wszystkich pacjentów we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem jednego dla poziomu miana przeciwciał przeciw peptydom AAV9, co odzwierciedla prawidłową odpowiedź na obcy antygen wirusowy. U niektórych pacjentów występowały miana przeciwciał AAV9 przekraczające granicę oznaczalności, jednak u większości z tych pacjentów nie wystąpiły potencjalnie klinicznie istotne działania niepożądane. Z tego względu nie określono związku pomiędzy wysokimi mianami przeciwciał przeciw AAV9 i możliwością występowania działań niepożądanych lub wpływem na parametry skuteczności.

W badaniu klinicznym AVXS-101-CL-101 u 16 pacjentów wykonano badanie przesiewowe sprawdzające miano przeciwciał przeciw AAV9: u 13 pacjentów miana były niższe niż 1:50 i tych pacjentów włączono do badania, a u trzech pacjentów miana były wyższe niż 1:50. U dwóch z tych pacjentów wykonano ponowne badanie po zaprzestaniu karmienia piersią i uzyskano wyniki mian niższe niż 1:50; obydwu pacjentów włączono do badania. Brak informacji, czy karmienie piersią należy ograniczyć u matek, które mogą być seropozytywne w kierunku przeciwciał przeciw AAV9. Wszyscy pacjenci mieli miano przeciwciał AAV9 niższe lub równe 1:50 przed leczeniem onasemnogenem abeparwowek, a następnie stwierdzono u nich wzrost mian przeciwciał przeciw AAV9 do co najmniej 1:102 400 i do co najwyżej 1:819 200.

Wykrycie powstawania przeciwciał jest w dużym stopniu uzależnione od czułości i swoistości wykorzystywanej metody badawczej. Ponadto na obserwowaną częstość występowania dodatnich wyników przeciwciał (w tym przeciwciał neutralizujących) może wpływać kilka czynników, w tym metodologia badania, obchodzenie się z próbką, czas pobrania próbki, jednocześnie stosowane produkty lecznicze i choroba zasadnicza.

U żadnego pacjenta leczonego onasemnogenem abeparwówek nie wystąpiła odpowiedź immunologiczna na transgen.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania onasemnogenu abeparwówek. Zaleca się dostosowanie dawki prednizolonu, prowadzenie ścisłej obserwacji klinicznej i monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym parametrów chemii klinicznej i hematologicznych) w kierunku ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego, kod ATC: M09AX09

Mechanizm działania

Onasemnogen abeparwówek to terapia genowa mająca na celu wprowadzenie do komórek transdukowanych funkcjonalnej kopii genu warunkującego przeżycie neuronów ruchowych (*SMN1*) w leczeniu pierwotnej monogenicznej przyczyny choroby. Zapewniając alternatywne źródło do ekspresji białka SMN w neuronach ruchowych, oczekuje się, że będzie on promował przetrwanie i funkcjonowanie transdukowanych neuronów ruchowych.

Onasemnogen abeparwówek jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV, który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego transgenu *SMN*. Wykazano możliwość przedostawania się kapsydu AAV9 przez barierę krew-mózg i transdukowania neuronów ruchowych. Gen *SMN1* zawarty w onasemnogenie abeparwówek jest stworzony by utrzymywać się w postaci episomalnej DNA w jądrze komórek transdukowanych i oczekuje się, że będzie stabilnie ulegał długotrwałej ekspresji w komórkach pomiototycznych. Nie jest wiadomo, aby wirus AAV9 powodował choroby u ludzi. Transgen jest wprowadzany do komórek docelowych w postaci samouzupełniającej się dwuniciowej cząsteczki. Ekspresja transgenu jest aktywowana konstytutywnym promotorem (hybryda wzmacniacza cytomegalowirusa i beta-aktyny kurczaka), co skutkuje ciągłą i utrzymującą się ekspresją białka SMN. Dowody potwierdzające mechanizm działania są poparte wynikami badań nieklinicznych i danymi dotyczącymi biodystrybucji u ludzi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

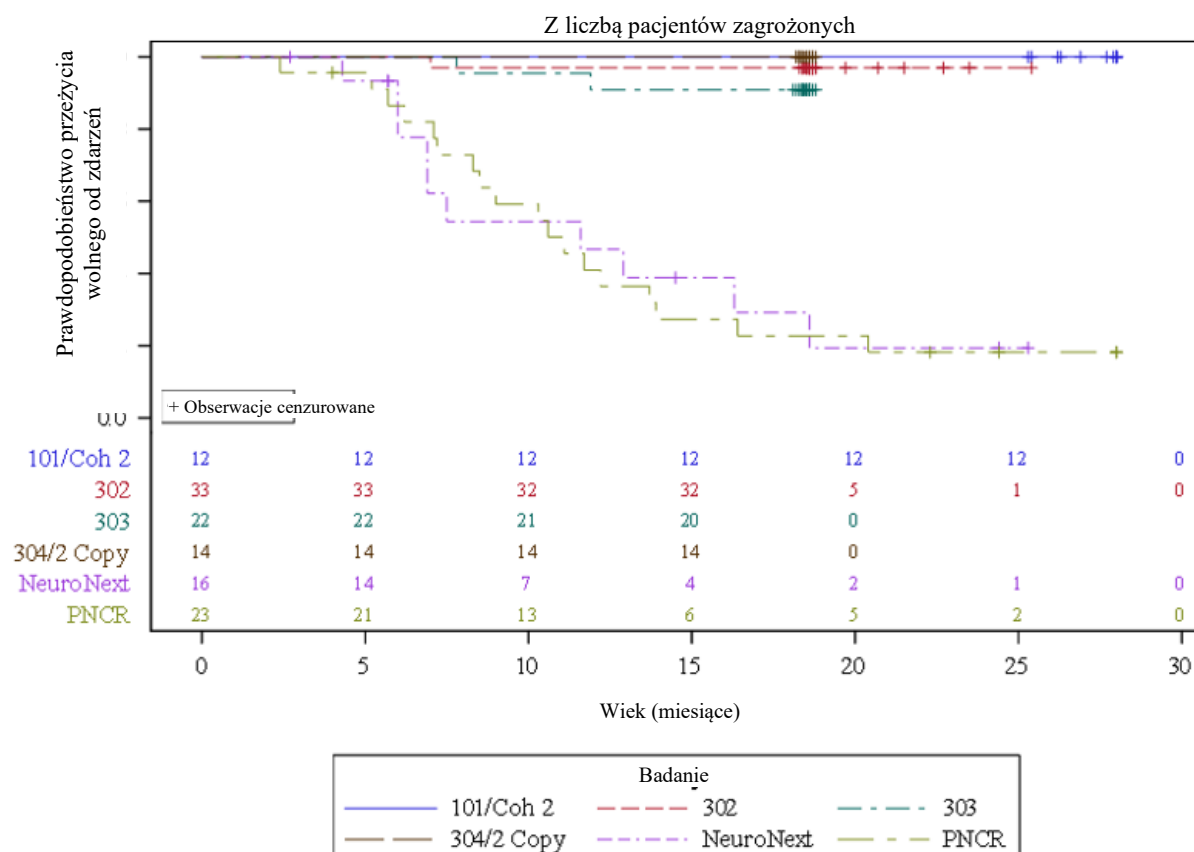
Badanie AVXS-101-CL-303, badanie III fazy u pacjentów z SMA typu I

Badanie AVXS-101-CL-303 (Badanie CL-303) jest otwartym badaniem III fazy z jedną grupą oceniającym zastosowanie podawanej dożylnie pojedynczej dawki terapeutycznej ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) onasemnogenu abeparwówek. Do badania włączono 22 pacjentów z SMA typu 1 i dwiema kopiami *SMN2*. Przed leczeniem onasemnogenem abeparwówek żaden z 22 pacjentów nie wymagał stosowania nieinwazyjnej wentylacji (ang. *non-invasive ventilator*, NIV) i wszyscy mogli być karmieni wyłącznie doustnie (tj. nie wymagali żywienia innego niż doustne). Średni wynik w skali oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowanej przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*, CHOP-INTEND) przed rozpoczęciem leczenia wyniósł 32,0 (zakres od 18 do 52). Średni wiek 22 pacjentów w czasie leczenia wyniósł 3,7 miesiąca (od 0,5 do 5,9 miesięcy).

Z 22 pacjentów włączonych do badania 21 przeżyło bez stałej wentylacji (tj. przeżycie wolne od zdarzenia) do wieku $\geq 10,5$ miesiąca, 20 pacjentów przeżyło do wieku ≥ 14 miesięcy (równoważny pierwszorzędowy punkt końcowy), a 20 pacjentów przeżyło bez zdarzenia do wieku 18 miesięcy.

Trzech pacjentów nie ukończyło udziału w badaniu, przy czym u 2 wystąpiło zdarzenie (zgon lub stała wentylacja), co daje wynik przeżycia wolnego od zdarzeń (przeżycie bez konieczności zastosowania stałej wentylacji) 90,9% (95% CI: 79,7%, 100,0%) w wieku 14 miesięcy, patrz Rycina 1.

Rycina 1 Czas (miesiące) do zgonu lub stałej wentylacji – dane łączne z badań z zastosowaniem dożylnie podawanego onasemnogenu abeparwówek (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304 – kohorta z dwoma kopiami genu)



PNCR = badania kliniczne nad chorobami nerwowo-mięśniowymi u dzieci (ang. *Pediatric Neuromuscular Clinical Research*) z użyciem naturalnej kohorty historycznej
NeuroNext = naturalna kohorta historyczna Sieci doskonałości badań klinicznych z zakresu neuronauki (ang. *Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials*)

W przypadku 14 pacjentów w Badaniu CL-303, którzy osiągnęli kluczowy etap samodzielnego siedzenia przez co najmniej 30 sekund na dowolnej wizycie podczas badania, mediana wieku osiągnięcia tego etapu kluczowego po raz pierwszy wynosiła 12,6 miesiąca (zakres: 9,2 do 18,6 miesięcy). U trzynastu pacjentów (59,1%) potwierdzono osiągnięcie etapu kluczowego samodzielnego siedzenia przez co najmniej 30 sekund podczas wizyty przeprowadzonej w 18 miesiącu (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy badania, $p < 0,0001$). Jeden pacjent osiągnął kluczowy etap samodzielnego siedzenia przez 30 sekund w wieku 16 miesięcy, jednak etap ten nie został potwierdzony podczas wizyty w 18 miesiącu. Osiągnięte kluczowe etapy u pacjentów w Badaniu CL-303 potwierdzone nagraniem wideo zostały podsumowane w Tabeli 4. Trzech pacjentów nie osiągnęło żadnego kluczowego etapu rozwoju ruchowego (13,6%), a u kolejnych 3 pacjentów (13,6%) maksymalny osiągnięty etap kluczowy przed ostatnią wizytą w badaniu w wieku 18 miesięcy obejmował kontrolę głowy.

Tabela 4 Mediana czasu do udokumentowanego nagraniem wideo osiągnięcia kluczowego etapu rozwoju ruchowego w Badaniu CL-303

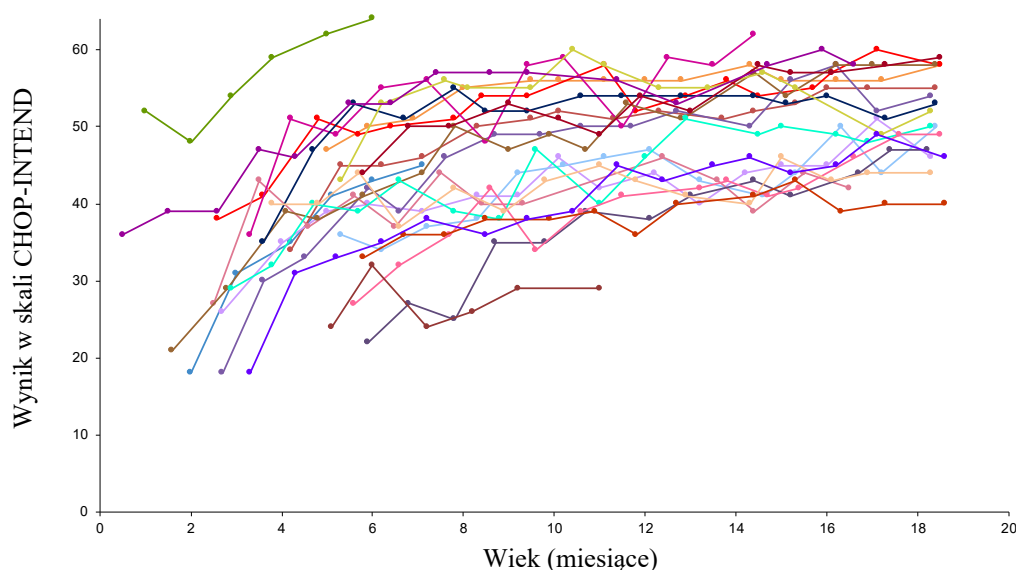
Etap kluczowy udokumentowany nagraniem wideo	Liczba pacjentów, którzy osiągnęli etap kluczowy n/N (%)	Mediana wieku do osiągnięcia etapu kluczowego (miesiące)	95% przedział ufności
Kontrola głowy	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Przewrót z pleców na boki	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Siedzenie bez podparcia przez 30 sekund (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* w przypadku 2 pacjentów kontrola głowy była potwierdzona przez lekarza w czasie badania podczas wizyty wyjściowej.

Jeden pacjent (4,5%) mógł również chodzić z pomocą w wieku 12,9 miesięcy. W oparciu o historię naturalną choroby, nie oczekiwano, aby pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do badania mogli osiągnąć zdolność do siedzenia bez podparcia. Ponadto, 18 z 22 pacjentów nie było uzależnionych od wspomaganej wentylacji w wieku 18 miesięcy.

Poprawę sprawności ruchowej zaobserwowano również w ocenach przy użyciu skali CHOP-INTEND, patrz Rycina 2. Dwudziestu jeden pacjentów (95,5%) uzyskało wynik ≥ 40 w skali CHOP-INTEND, 14 pacjentów (63,6%) uzyskało wynik ≥ 50 w skali CHOP-INTEND, a 9 pacjentów (40,9%) uzyskało wynik ≥ 58 w skali CHOP-INTEND. Pacjenci z nieleczoną SMA typu 1 prawie nigdy nie osiągają wyniku ≥ 40 w skali CHOP-INTEND. Osiągnięcie kluczowych etapów rozwoju ruchowego obserwowano u niektórych pacjentów pomimo stabilizacji do płaskiego poziomu wyników w skali CHOP-INTEND. Nie obserwowano wyraźnej zależności pomiędzy wynikami w skali CHOP-INTEND a osiągnięciem kluczowych etapów rozwoju ruchowego.

Rycina 2 Wyniki w skali oceny sprawności ruchowej CHOP-INTEND w Badaniu CL-303 (N=22)



Badanie AVXS-101-CL-302, badanie III fazy z udziałem pacjentów z SMA typu 1

Badanie AVXS-101-CL-302 (badanie CL-302) jest otwartym, jednoramiennym badaniem fazy 3 z pojedynczą dawką dożylnego podawania onasemnogenu abeparwówek w dawce terapeutycznej ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Do badania włączono 33 pacjentów z SMA typu 1 i 2 kopiami *SMN2*. Przed leczeniem onasemnogenem abeparwówek u 9 pacjentów (27,3%) zgłaszano wspomaganie wentylacji, a u 9 pacjentów (27,3%) zgłaszano wspomaganie karmienia. Średni wynik CHOP INTEND u 33 pacjentów na początku badania wynosił 27,9 (zakres od 14 do 55). Średni wiek 33 pacjentów w momencie leczenia wynosił 4,1 miesiąca (zakres od 1,8 do 6,0 miesięcy).

Spośród 33 włączonych pacjentów (populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie skuteczności, *Efficacy Completers population*), jednemu pacjentowi (3%) podano dawkę poza protokołem zakresu wieku i dlatego nie został włączony do populacji z zamiarem leczenia (*intent-to-treat*, ITT). Spośród 32 pacjentów w populacji ITT, jeden pacjent (3%) zmarł podczas badania z powodu progresji choroby.

Spośród 32 pacjentów w populacji ITT, 14 pacjentów (43,8%) osiągnęło kamień milowy w postaci siedzenia bez podparcia przez co najmniej 10 sekund podczas dowolnej wizyty do wizyty w 18 miesiącu włącznie (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności). Mediana wieku, w którym po raz pierwszy osiągnięto ten kamień milowy, wynosiła 15,9 miesiąca (zakres od 7,7 do 18,6 miesiąca). Trzydziestu jeden pacjentów (96,9%) w populacji ITT przeżyło bez stałej wentylacji (tj. przeżycie wolne od zdarzeń) do wieku ≥ 14 miesięcy (drugorzędowy punkt końcowy skuteczności).

Dodatkowe etapy rozwoju, potwierdzone nagraniami wideo w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie skuteczności w badaniu CL-302 podczas dowolnej wizyty do 18 miesiąca życia włącznie, podsumowano w Tabeli 5.

Tabela 5 Mediana czasu do osiągnięcia kamieni milowych, udokumentowanych nagraniami wideo w badaniu CL-302 (populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie skuteczności, *Efficacy Completers population*)

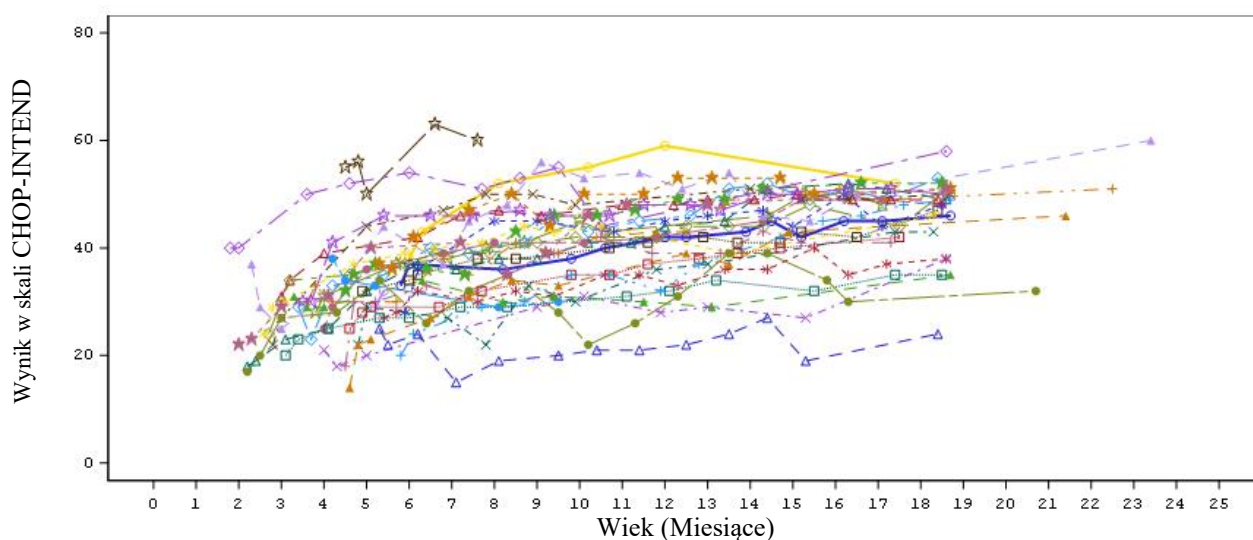
Kamienie milowe udokumentowane nagraniami wideo	Liczba pacjentów, którzy osiągnęli kamień milowy n/N (%)	Mediana wieku do osiągnięcia kamienia milowego (miesiące)	95% przedział ufności
Kontrola głowy	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Przekręcanie się z pleców na boki	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund	16/33 (48,5)	14,3	(8,3; 18,3)

* Według oceny klinicznej na początku badania 3 pacjentów osiągnęło kamień milowy w postaci kontroli głowy.

Jeden pacjent (3%) osiągnął motoryczne kamienie milowe w postaci raczkowania, stania z podparciem, samodzielnego stania, chodzenia z asystą i samodzielnego chodzenia w wieku 18 miesięcy.

Spośród 33 włączonych pacjentów, 24 pacjentów (72,7%) osiągnęło wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacjentów (42,4%) osiągnęło wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 50 , a 3 pacjentów (9,1%) osiągnęło wynik w skali CHOP-INTEND ≥ 58 (patrz Rycina 3). Pacjenci z SMA typu 1, którzy nie są leczeni prawie nigdy nie osiągają wyniku CHOP INTEND ≥ 40 .

Rycina 3 Wyniki w skali oceny sprawności ruchowej CHOP-INTEND w badaniu CL-302 (populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie skuteczności, *Efficacy Completers population*; N=33)*



* Uwaga: Całkowity wynik obliczony programowo dla jednego pacjenta (---▲---) w miesiącu 7 (całkowity wynik=3) jest uważany za nieprawidłowy. Wszystkie pozycje nie zostały ocenione, a łączny wynik powinien być ustawiony na Brakujący (tj. nie został obliczony).

Badanie AVXS-101-CL-101, badanie I fazy u pacjentów z SMA typu 1

Wyniki uzyskane w Badaniu CL-303 są poparte wynikami z badania AVXS-101-CL-101 (badanie CL-101), badania I fazy u pacjentów z SMA typu 1, w którym onasemnogen abeparwovek był podawany jako pojedynczy wlew dożylny u 12 pacjentów o masie ciała od 3,6 kg do 8,4 kg (w wieku od 0,9 do 7,9 miesięcy). W 14 miesiącu życia, wszyscy leczeni pacjenci byli wolni od zdarzeń, tzn. przeżyli bez konieczności zastosowania stałej wentylacji, w porównaniu do 25% pacjentów w naturalnej kohorcie historycznej. Pod koniec badania (24 miesiące po podaniu dawki), wszyscy leczeni pacjenci byli wolni od zdarzeń, w porównaniu do mniej niż 8% pacjentów w grupie o naturalnym przebiegu choroby, patrz Rycina 1.

W 24 miesiącu kontroli po podaniu dawki, 10 z 12 pacjentów było w stanie siedzieć bez podparcia przez ≥ 10 sekund, 9 pacjentów było w stanie siedzieć bez podparcia przez ≥ 30 sekund, a 2 pacjentów było w stanie stać samodzielnie i chodzić samodzielnie. Jeden z 12 pacjentów nie osiągnął maksymalnego kluczowego etapu rozwoju ruchowego przed 24 miesiącem życia w postaci kontroli głowy. Dziesięciu z 12 pacjentów biorących udział w Badaniu CL-101 nadal pozostaje pod kontrolą w badaniu długoterminowym (przez okres do 6,6 lat po podaniu dawki), przy czym wszystkich 10 pacjentów żyło i nie wymagało stałej wentylacji do 23 maja 2021 r. Wszyscy obserwowani pacjenci utrzymali osiągnięte wcześniej etapy kluczowe lub osiągnęli nowe etapy kluczowe, w tym siedzenie z podparciem, stanie z pomocą i samodzielne chodzenie. Pięciu z 10 pacjentów otrzymało jednocześnie leczenie nusinersenem lub risdiplamem w którymś momencie podczas badania długoterminowego. W związku z tym, utrzymanie skuteczności i osiągnięcie etapów kluczowych nie można w pełni przypisywać leczeniu onasemnogenem abeparwovek u wszystkich pacjentów. Kamień milowy rozwoju ruchowego - stanie z pomocą był nowym etapem osiągniętym u 2 pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej nusinersenu lub risdiplamu w żadnym momencie przed czasem, w którym ten kamień milowy został osiągnięty.

AVXS-101-CL-304, badanie fazy III u pacjentów z SMA przed pojawieniem się objawów choroby

Badanie CL-304 jest globalnym, otwartym badaniem III fazy z jedną grupą oceniającym zastosowanie pojedynczej dawki onasemnogenu abeparwovek podawanego dożylnie u noworodków w wieku do 6 tygodni przed pojawieniem się objawów choroby, z 2 (kohorta 1, n=14) lub 3 (kohorta 2, n=15) kopiami genu *SMN2*.

Kohorta 1

14 pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2* zostało poddanych obserwacji do osiągnięcia wieku 18 miesięcy. Wszyscy pacjenci przeżyli bez zdarzeń do wieku ≥ 14 miesięcy bez stałej wentylacji.

Wszystkich 14 pacjentów było w stanie siedzieć samodzielnie przez co najmniej 30 sekund na dowolnej wizycie do osiągnięcia wieku 18 miesięcy (pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności), w wieku od 5,7 do 11,8 miesięcy, przy czym 11 z tych 14 pacjentów było w stanie siedzieć samodzielnie w wieku 279 dni lub przed ukończeniem tego wieku, czyli 99. percentyl dla osiągnięcia tego etapu kluczowego. Dziewięciu pacjentów było w stanie chodzić samodzielnie (64,3%). Wszystkich 14 pacjentów uzyskało wynik ≥ 58 w skali CHOP-INTEND na dowolnej wizycie w okresie do osiągnięcia przez nich wieku 18 miesięcy. Żaden z pacjentów nie wymagał wspomagania oddechowego ani wspomagania karmienia podczas badania.

Kohorta 2

15 pacjentów z 3 kopiami genu *SMN2* zostało poddanych obserwacji do osiągnięcia wieku 24 miesięcy. Wszyscy pacjenci przeżyli i byli wolni od zdarzeń do wieku 24 miesięcy bez stałej wentylacji.

Wszystkich 15 pacjentów było w stanie stać samodzielnie bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy (pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności) w wieku od 9,5 do 18,3 miesiąca, przy czym 14 z 15 pacjentów osiągnęło zdolność samodzielnego stania w wieku 514 dni lub przed ukończeniem tego wieku, czyli 99. percentyl dla osiągnięcia tego etapu kluczowego. Czternastu pacjentów (93,3%) było w stanie przejść samodzielnie co najmniej 5 kroków. Wszystkich 15 pacjentów uzyskało wynik skalowany ≥ 4 w modułach skali Bayley-III Gross and Fine Motor w obrębie 2 odchyłeń standardowych od średniej dla wieku podczas dowolnej wizyty po rozpoczęciu udziału w badaniu do wieku 24 miesięcy włącznie. Żaden z pacjentów nie wymagał wspomagania oddechowego ani wspomagania karmienia podczas badania.

COAV101A12306, badanie III fazy u pacjentów z SMA ważących od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg

Badanie COAV101A12306 jest ukończonym, otwartym, wieloośrodkowym, jednodawkowym badaniem III fazy z jedną grupą terapeutyczną i dożylnym podaniem onasemnogenu abeparwówek w dawce terapeutycznej ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg mc.) u 24 dzieci z SMA ważących od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (mediana masy ciała: 15,8 kg). Wiek pacjentów wahał się od około 1,5 do 9 lat w chwili podania leku. U pacjentów występowało od 2 do 4 kopii genu *SMN2* (dwie [n=5], trzy [n=18], cztery [n=1] kopie). Przed leczeniem onasemnogenem abeparwówek 19/24 pacjentów otrzymywało wcześniej nusinersen przez medianę 2,1 roku (zakres od 0,17 do 4,81 roku), a 2/24 pacjentów otrzymywało wcześniej rysdyplam przez medianę 0,48 roku (zakres od 0,11 do 0,85 roku). W punkcie początkowym średni wynik w rozszerzonej skali Hammersmith do oceny funkcji motorycznych (ang. *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*, HFMSE) wyniósł 28,3, a średni wynik oceny według zaktualizowanego modułu sprawności kończyn górnych (ang. *Revised Upper Limb Module*, RULM) wyniósł 22,0. Ponadto, u wszystkich pacjentów stwierdzono kamienie milowe dotyczące kontroli głowy oraz siedzenia z podparciem, dwudziestu jeden pacjentów było w stanie siedzieć bez podparcia, a sześciu prezentowało najwyższy możliwy do osiągnięcia kamień milowy, czyli samodzielne stanie i samodzielne chodzenie.

Po 52 tygodniach średnia zmiana w całkowitym wyniku HFMSE wyniosła 3,7 względem stanu wyjściowego (18/24 pacjentów). Średnie zwiększenie całkowitego wyniku RULM wyniosło 2,0 (17/24 pacjentów) po 52 tygodniach. Czterech pacjentów osiągnęło nowe kamienie milowe rozwoju. U większości pacjentów kamienie milowe obserwowane na wizycie wyjściowej zostały utrzymane do tygodnia 52. Dwóch pacjentów, którzy nie wykazywali wcześniej osiągniętych kamieni milowych rozwoju prezentowało poprawę wyniku w skali HFMSE od stanu początkowego do tygodnia 52.

Onasemnogenu abeparwówek nie badano w badaniach klinicznych u pacjentów z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i tylko jedną kopią genu *SMN2*.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań onasemnogenu abeparwówek w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rdzeniowym zanikiem mięśniowym w dopuszczonym wskazaniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono badania z zastosowaniem onasemnogenu abeparwówek dotyczące wydalenia wektora oceniające ilość wektora wydalaną z organizmu ze śliną, moczem, kałem i wydzieliną z nosa.

DNA wektora onasemnogenu abeparwówek wykrywano w próbkach pobranych w celu oceny wydalenia po podaniu wlewu. Wydalenie onasemnogenu abeparwówek odbywało się głównie z kałem. U większości pacjentów największe wydalenie obserwowano w ciągu 7 dni po podaniu dawki w przypadku wydalenia z kałem oraz w ciągu 2 dni po podaniu dawki w przypadku śliny, moczu i wydzieliny z nosa. Większość wektora była wydalona w ciągu 30 dni po podaniu dawki.

Biodystrybucję oceniano u 2 pacjentów, którzy zmarli odpowiednio 5,7 miesięcy i 1,7 miesiąca po wlewie onasemnogenu abeparwówek w dawce $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. U obydwu przypadkach wykazano, że największe stężenie wektora DNA znajdowało się w wątrobie. Wektor DNA wykryto także w śledzionie, sercu, trzustce, węźle chłonnym pachwinowym, mięśniach szkieletowych, nerwach obwodowych, nerce, płucu, jelitach, gonadach, rdzeniu kręgowym, mózgu i grasicy. Immunobarwienie w kierunku białka SMN wykazało uogólnioną ekspresję SMN w neuronach ruchowych kręgosłupa, komórkach neuronowych i glejowych mózgu, oraz w sercu, wątrobie, mięśniach szkieletowych i innych ocenianych tkankach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Biodystrybucja

Po podaniu dożylnym u nowonarodzonych myszy, wektor podlegał szerokiej dystrybucji, przy czym największe stężenia DNA wektora były na ogół wykrywane w sercu, wątrobie, płucach i mięśniach szkieletowych. Ekspresja mRNA transgenu wykazywała podobny schemat. Po dożylnym podaniu młodym zwierzętom z rzędu naczelnych wektor podlegał szerokiej dystrybucji, po której dochodziło do ekspresji mRNA transgenu, przy czym największe stężenia DNA wektora i mRNA transgenu miały tendencję do występowania w wątrobie, mięśniach i sercu. U obu gatunków DNA wektora i mRNA transgenu były wykrywane w rdzeniu kręgowym, mózgu i gonadach.

Toksyczność ogólna

W głównych badaniach toksyczności u myszy trwających 3 miesiące głównymi narządami docelowymi były serce i wątroba. Objawy związane z onasemnogenem abeparwówek występujące w komorach serca obejmowały zależny od dawki stan zapalny, obrzęk i zwłóknienie. W przedsionkach serca obserwowano stan zapalny, zakrzepicę, zwyrodnienie/martwicę mięśnia sercowego i rozrost tkanki łącznej. Nie określono poziomu niewywołującego dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *No Adverse Effect Level, NoAEL*) onasemnogenu abeparwówek w badaniach u myszy, gdyż stan zapalny/obrzęk/zwłóknienie w komorach serca i stan zapalny w przedsionkach serca obserwowano po najmniejszej badanej dawce ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Ta dawka uznawana jest za maksymalną tolerowaną dawkę i stanowi około 1,4-krotność zalecanej dawki klinicznej. Umieralność związana ze stosowaniem onasemnogenu abeparwówek u większości myszy była związana z zakrzepicą w przedsionkach serca i odnotowywano ją przy dawkach $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Nie ustalono przyczyny umieralności u pozostałych zwierząt, jednak w sercach tych zwierząt wykryto mikroskopijne zmiany zwyrodnieniowe/regeneracyjne.

Objawy wykryte w wątrobie u myszy obejmowały przerost komórek wątrobowych, aktywację komórek Kupffera i rozsianą martwicę komórek wątrobowych. W długoterminowych badaniach toksyczności z dożylnym i wewnątrżoponowym (niewskazany do stosowania) podaniem onasemnogenu abeparwówek młodym zwierzętom z rzędu naczelnych, objawy w wątrobie, w tym martwica pojedynczych hepatocytów i hiperplazja komórek owalnych wykazywały częściową (iv.) lub pełną (podanie wewnątrżoponowe) odwracalność.

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności przeprowadzonym u młodych zwierząt z rzędu naczelnych podanie pojedynczej klinicznie zalecanej dawki dożylnej onasemnogenu abeparwówek z leczeniem kortykosteroidami lub bez, prowadziło do ostrego, minimalnego lub nieznacznego zapalenia komórek jednojądrzastych i degeneracji neuronów w grzbietowej części jąder podstawnych (DRG) i zwojach nerwu trójdzielnego (TG), a także do degeneracji aksonów i (lub) glejozy w rdzeniu kręgowym. Po 6 miesiącach te niepostępujące zmiany całkowicie ustąpiły w TG i częściowo ustąpiły (zmniejszona częstość występowania i (lub) nasilenie) w DRG i rdzeniu kręgowym. Po dooponowym podaniu onasemnogenu abeparwówek (niewskazany do stosowania) te ostre, niepostępujące objawy występowały z minimalnym lub umiarkowanym nasileniem u młodych zwierząt z rzędu naczelnych i obserwowano ich częściowe lub pełne ustąpienie po 12 miesiącach. Te objawy obserwowane u zwierząt z rzędu naczelnych nie miały powiązanych ze sobą obserwacji klinicznych, dlatego znaczenie kliniczne u ludzi nie jest znane.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości po podaniu onasemnogenu abeparwówek.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

W badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego (ang. *fertility and early embryonic development*, FEED) przeprowadzonych na myszach, nie obserwowano działań niepożądanych na płodność samców lub samic po dożylnym podaniu onasemnogenu abeparwówek w dawkach $1,1 \times 10^{13}$ lub $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu (ang. *embryofetal development*, EFD) myszy, ciężarne samice otrzymywały dawkę dożylną wynoszącą $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg lub $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwówek w 6 dniu ciąży (ang. *gestational day 6*, GD6). Nie stwierdzono dowodów na występowanie działań toksycznych u matki, toksycznego wpływu na zarodek i płód, działań teratogennych lub zmniejszonej żywotności. Nie wykryto DNA onasemnogenu abeparwówek w żadnej tkance płodu w GD18, pomimo obecności DNA wektora w łożysku, jajnikach i macicy.

Wartość NOAEL w badaniu EFD i w badaniach FEED wynosi $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, co odpowiada zalecanej klinicznej dawce podawanej dożylnie w oparciu o masę ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamina
Magnezu chlorek
Sodu chlorek
Poloksamer 188
Kwas chlorowodorowy (do wyrównania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozmrożeniu

Po rozmrożeniu, produktu leczniczego nie wolno ponownie zamrażać i można go przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C w oryginalnym opakowaniu przez 14 dni.

Po pobraniu objętości dawki do strzykawki, produkt należy podać we wlewie w ciągu 8 godzin. Jeśli produktu nie podano w ciągu 8 godzin, strzykawkę zawierającą wektor należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).
Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) natychmiast po otrzymaniu.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

Przed umieszczeniem produktu w lodówce, na oryginalnym opakowaniu należy zapisać datę otrzymania produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Onasemnogen abeparwerek jest dostępny we fiolce (10 ml z polimeru Crystal Zenith) zamkniętej korkiem (20 mm z gumy chlorobutyłowej) i kapsłem uszczelniającym (aluminiowym typu *flip-off*) z kolorowym wieczkiem (plastikowym) w dwóch różnych objętościach fiolki, po 5,5 ml lub 8,3 ml.

Dawkę onasemnogenu abeparwerek oraz dokładną liczbę fiolek potrzebnych dla danego pacjenta oblicza się na podstawie masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2 i Tabela 6 poniżej).

Tabela 6 Konfiguracje opakowań/zestawów

Masa ciała pacjenta (kg)	Fiolka 5,5 ml ^a	Fiolka 8,3 ml ^b	Całkowita liczba fiolek w opakowaniu
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

Masa ciała pacjenta (kg)	Fiolka 5,5 ml ^a	Fiolka 8,3 ml ^b	Całkowita liczba fiolek w opakowaniu
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 Fiolka ma stężenie nominalne 2×10^{13} vg/ml i zawiera objętość do pobrania nie mniejszą niż 5,5 ml.

^b Fiolka ma stężenie nominalne 2×10^{13} vg/ml i zawiera objętość do pobrania nie mniejszą niż 8,3 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozmrażanie fiolek z onasemnogenem abeparwówek

- Fiolki będą przewożone w stanie zamrożonym ($\leq -60^{\circ}\text{C}$). Po otrzymaniu, fiolki należy natychmiast przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C w oryginalnym opakowaniu. Leczenie onasemnogenem abeparwówek należy rozpocząć w ciągu 14 dni od otrzymania fiolek.
- Przed użyciem, fiolki należy rozmrozić. Nie stosować onasemnogenu abeparwówek dopóki nie zostanie rozmrożony.
- W przypadku opakowań zawierających do 9 fiolek, produkt należy rozmrażać przez około 12 godzin w lodówce. W przypadku opakowań zawierających do 14 fiolek, produkt należy rozmrażać przez około 16 godzin w lodówce. W przypadku natychmiastowego użycia, produkt można również rozmrozić w temperaturze pokojowej.
- W przypadku opakowań zawierających do 9 fiolek, rozmrożenie w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) produktu zamrożonego nastąpi po około 4 godzinach. W przypadku opakowań zawierających do 14 fiolek, rozmrożenie w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) produktu zamrożonego nastąpi po około 6 godzinach.
- Przed pobraniem objętości dawki do strzykawki, rozmrożony produkt należy delikatnie zawirować. NIE wstrząsać.
- Nie stosować tego leku, jeśli po rozmrożeniu produktu i przed podaniem zauważy się cząstki stałe lub przebarwienie.
- Rozmrożonego produktu leczniczego nie należy zamrażać ponownie.
- Po rozmrożeniu onasemnogen abeparwówek należy podać jak najszybciej. Po pobraniu objętości dawki do strzykawki, produkt należy podać we wlewie w ciągu 8 godzin. Jeśli produktu nie podano w ciągu 8 godzin, strzykawkę zawierającą wektor należy wyrzucić.

Podawanie onasemnogenu abeparwówek pacjentowi

W celu podania onasemnogenu abeparwówek należy pobrać całą objętość dawki do strzykawki. Usunąć powietrze ze strzykawki przed podaniem we wlewie dożylnym przez cewnik dożylny.

Środki ostrożności do podjęcia podczas przygotowywania do stosowania, usuwania lub przypadkowego narażenia na produkt leczniczy

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Należy przestrzegać odpowiednich środków ostrożności mających zastosowanie w przypadku przygotowywania do stosowania, usuwania lub przypadkowego narażenia na onasemnogen abeparwówek:

- Strzykawkę z onasemnogenem abeparwówek należy przygotowywać z zachowaniem zasad aseptyki w warunkach jałowych.
- Podczas przygotowywania lub podawania onasemnogenu abeparwówek należy zakładać środki ochrony osobistej (w tym rękawiczki ochronne, okulary ochronne, fartuch laboratoryjny i rękawy). Personel ze skaleczeniami lub zadrapaniami na skórze nie powinien pracować z onasemnogenem abeparwówek.
- W przypadku rozlania onasemnogenu abeparwówek, produkt należy wytrzeć chłonnym gazikiem, a obszar rozlania należy zdezynfekować roztworem środka dezynfekującego, a następnie chusteczkami nasączonymi alkoholem. Wszelkie materiały wykorzystane do sprzątnięcia rozlanego produktu należy zapakować w dwie torby i usunąć zgodnie z lokalnymi zasadami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Wszelkie materiały, które mogły wejść w kontakt z onasemnogenem abeparwówek (np. fiolka, wszelkie materiały użyte do wykonania wstrzyknięcia, w tym jałowe serwety i igły) należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Należy unikać przypadkowego narażenia na onasemnogen abeparwówek. W przypadku zetknięcia się produktu ze skórą, obszar skóry należy dokładnie myć mydłem i wodą przez co najmniej 15 minut. W przypadku zetknięcia się produktu z oczami, należy je dokładnie płukać wodą przez co najmniej 15 minut.

Usuwanie z organizmu

Może wystąpić tymczasowe usuwanie onasemnogenu abeparwówek, głównie z wydaliniami. Należy przekazać opiekunom i rodzinie pacjenta następujące instrukcje dotyczące odpowiedniego postępowania z płynami ustrojowymi i wydaliniami pacjenta:

- należy przestrzegać prawidłowej higieny rąk (zakładanie rękawiczek ochronnych i dokładne mycie rąk mydłem i ciepłą bieżącą wodą lub stosowanie środka odkażającego do rąk na bazie alkoholu) podczas bezpośredniego kontaktu z płynami ustrojowymi i wydaliniami pacjenta przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu onasemnogenem abeparwówek;
- jednorazowe pieluchy należy zamykać szczelnie w podwójnych plastikowych torbach i można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 maja 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

Novartis Innovative Technologies Inc.

2512 S. TriCenter Blvd

Durham

NC 27713

Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestraße 10

6336 Langkampfen

Austria

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed zastosowaniem produktu Zolgensma w każdym kraju członkowskim Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środków przekazu, sposobów dystrybucji i wszelkich innych aspektów programu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Zolgensma jest dopuszczony do obrotu osoby z fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać, wydawać i podawać produkt leczniczy Zolgensma zostaną wyposażone w następujący Pakiet informacyjny dla osób z fachowego personelu medycznego:

- ChPL
- Przewodnik z informacjami dla osób z fachowego personelu medycznego

Przewodnik z informacjami dla osób z fachowego personelu medycznego będzie zawierał następujące kluczowe informacje:

- Przed rozpoczęciem leczenia:
 - Należy zweryfikować harmonogram szczepień pacjenta;
 - Należy poinformować opiekuna(-ów) pacjenta o głównych zagrożeniach związanych z produktem Zolgensma oraz przedmiotowych i podmiotowych objawach tych zagrożeń, w tym TMA, niewydolności wątroby i małopłytkowości; o potrzebie regularnego pobierania krwi do badań; znaczeniu leczenia kortykosteroidami; należy udzielić porad dotyczących usuwania odpadów z płynami ustrojowymi pacjenta;
 - Należy poinformować opiekuna(-ów) o konieczności zachowania wzmożonej czujności dotyczącej zapobiegania, monitorowania i leczenia zakażeń przed i po infuzji produktu Zolgensma;
 - U pacjentów należy wykonać badanie na obecność przeciwciał AAV9;
- W czasie podawania infuzji:
 - Należy sprawdzić czy ogólny stan zdrowia pacjenta jest odpowiedni do podania infuzji (np. ustąpienie zakażeń) lub czy uzasadnia odroczenie infuzji;
 - Należy sprawdzić, czy przed infuzją produktu Zolgensma rozpoczęto leczenie kortykosteroidami.
- Po infuzji:
 - Leczenie kortykosteroidami należy kontynuować przez co najmniej 2 miesiące; kortykosteroidów nie należy stopniowo odstawiać do czasu, gdy aktywność ALAT i AspAT spadnie poniżej $2 \times \text{GGN}$ oraz wyniki badań wątroby, np. stężenie bilirubiny całkowitej, będą w normie;
 - Należy prowadzić ścisłe, regularne monitorowanie (kliniczne i laboratoryjne) przebiegu leczenia u poszczególnych pacjentów przez co najmniej 3 miesiące;
 - Należy dokonać niezwłocznej oceny pacjentów z pogorszeniem wyników badań czynności wątroby i (lub) przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami ostrego przebiegu choroby;
 - Jeśli u pacjentów nie wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub w przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby, lekarz powinien skonsultować się z gastroenterologiem lub hepatologiem dziecięcym.
 - W przypadku podejrzenia TMA należy skonsultować się ze specjalistą.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Zolgensma jest dopuszczony do obrotu wszyscy opiekunowie pacjentów, u których leczenie produktem Zolgensma jest planowane lub którzy otrzymali produkt Zolgensma zostaną wyposażeni w następujący Pakiet informacyjny dla pacjenta:

- Ulotka dołączona do opakowania
- Przewodnik z informacjami dla opiekuna

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- Czym jest SMA.
- Co to jest lek Zolgensma i jak działa.
- Zrozumienie zagrożeń związanych z lekiem Zolgensma.
- Leczenie lekiem Zolgensma: ważne informacje przed leczeniem, w dniu podania infuzji i po leczeniu, w tym informacje, kiedy należy szukać pomocy medycznej.
- Zaleca się, by przed leczeniem lekiem Zolgensma ogólny stan zdrowia pacjenta był odpowiedni (np. nawodnienie i stan odżywienia, brak zakażenia), w przeciwnym razie leczenie może zostać odroczone.
- Lek Zolgensma może zwiększać ryzyko nieprawidłowego krzepnięcia krwi w małych naczyniach (mikroangiopatia zakrzepowa). Przypadki te na ogół występowały w ciągu pierwszych dwóch tygodni po infuzji onasemnogenu abeparwówek. Mikroangiopatia zakrzepowa jest stanem ciężkim i może prowadzić do zgonu. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku zauważenia objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak wylewy podskórne, napady drgawkowe lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu. Przez co najmniej 3 miesiące po leczeniu dziecku będzie regularnie pobierana krew, aby sprawdzić, czy nie doszło do zmniejszenia liczby płytek krwi, czyli komórek odpowiedzialnych za krzepnięcie. W zależności od uzyskanych wartości oraz innych objawów przedmiotowych i podmiotowych, może zająć konieczność wykonania dalszych badań.
- Zolgensma może zmniejszać liczbę płytek krwi (małopłytkowość). Przypadki te na ogół występowały w ciągu pierwszych trzech tygodni po infuzji onasemnogenu abeparwówek. Do możliwych objawów wynikających z małej liczby płytek krwi, na które należy zwrócić uwagę po otrzymaniu przez dziecko leku Zolgensma należy nietypowe występowanie siniaków lub krwawienie. W razie zauważenia, że objawy takie jak siniaki lub krwawienie utrzymują się u dziecka dłużej niż zwykle po urazie, należy porozmawiać o tym z lekarzem.
- Zolgensma może spowodować zwiększenie aktywności enzymów (białek znajdujących się w organizmie) wytwarzanych przez wątrobę. W niektórych przypadkach Zolgensma może wpływać na czynność wątroby i prowadzić do uszkodzenia wątroby. Uszkodzenie wątroby może mieć poważne skutki, w tym niewydolność wątroby i zgon. Możliwe objawy, na które należy zwrócić uwagę po podaniu tego leku dziecku obejmują wymioty, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub białkówki oczu) bądź zmniejszoną czujność. Należy natychmiast poinformować lekarza, w przypadku stwierdzenia u dziecka wszelkich objawów sugerujących uszkodzenie wątroby. U dziecka zostanie wykonane badanie krwi, aby sprawdzić funkcjonowanie wątroby przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zolgensma. U dziecka będą także regularnie wykonywane badania krwi przez co najmniej 3 miesiące w celu kontrolowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. W zależności od uzyskanych wartości oraz innych objawów przedmiotowych i podmiotowych, może zająć konieczność wykonania dalszych badań.
- Dziecku będzie podawany kortykosteroid, taki jak prednizolon przed leczeniem lekiem Zolgensma i przez około 2 miesiące lub dłużej po leczeniu lekiem Zolgensma. Kortykosteroid pomoże opanować takie skutki działania leku Zolgensma, jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, które może wystąpić u dziecka po leczeniu lekiem Zolgensma.
- Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia wymiotów przed lub po leczeniu lekiem Zolgensma, aby upewnić się, że u dziecka nie doszło do pominięcia dawki kortykosteroidu.

- Przed i po leczeniu lekiem Zolgensma ważne jest zapobieganie zakażeniom przez unikanie sytuacji zwiększających ryzyko wystąpienia zakażenia u dziecka. Opiekunowie i osoby pozostające w bliskim kontakcie z dzieckiem powinni przestrzegać zasad zapobiegania zakażeniom (np. higiena rąk, zasłanianie ust podczas kasłania/kichania, ograniczanie potencjalnych kontaktów). Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zakażenie, takich jak zakażenie układu oddechowego (kaszel, świszczący oddech, kichanie, wodnisty wyciek z nosa, ból gardła lub gorączka) obserwowanych przed infuzją, ponieważ może zajść konieczność opóźnienia infuzji do ustąpienia zakażenia lub obserwowanych po leczeniu lekiem Zolgensma, ponieważ może to prowadzić do powikłań medycznych wymagających pilnej pomocy medycznej.
- Dalsze przydatne informacje (opieka wspomagająca, lokalne stowarzyszenia).
- Dane kontaktowe lekarza/lekarza prowadzącego.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation efficacy study, PAES): W celu dalszego określenia i rozpatrzenia w szerszym kontekście wyników leczenia pacjentów z rozpoznaniem SMA, obejmujących długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Zolgensma, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi prospektywne obserwacyjne badanie rejestracyjne AVXS-101-RG001 i przedłoży jego wyniki zgodnie z zatwierdzonym protokołem.	Raport końcowy z badania 2038 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – OZNAKOWANIE STANDARDOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolgensma 2×10^{13} genomy wektora/ml roztwór do infuzji
onasemnogen abeparwówek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera onasemnogen abeparwówek w ilości odpowiadającej 2×10^{13} genomom wektora/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również trometaminę, magnezu chlorek, sodu chlorek, poloksamer 188, kwas chlorowodorowy i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

Fiolka 8,3 ml x 2

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 1

Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 2

Fiolka 8,3 ml x 3

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 2

Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 3

Fiolka 8,3 ml x 4

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 3

Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 4

Fiolka 8,3 ml x 5

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 4

Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 5

Fiolka 8,3 ml x 6

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 5

Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 6

Fiolka 8,3 ml x 7

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 6

Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 7

Fiolka 8,3 ml x 8

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 7

Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 8

Fiolka 8,3 ml x 9

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 8

Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 9

Fiolka 8,3 ml x 10

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 9

Fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 10

Fiolka 8,3 ml x 11

Fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 10

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do podania dożylnego
Do jednorazowego użytku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Zużyć w ciągu 14 dni od otrzymania

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w temperaturze $\leq -60^{\circ}\text{C}$.
Natychmiast po otrzymaniu przechowywać w lodówce w temperaturze $2-8^{\circ}\text{C}$.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera organizmy modyfikowane genetycznie.
Niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – ZMIENNE DANE (do nadrukowania bezpośrednio na
opakowaniu zewnętrznym w czasie pakowania)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zolgensma 2×10^{13} genomy wektora/ml roztwór do infuzji
onasemnogen abeparwówek
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

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

EU/1/20/1443/026 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 9
EU/1/20/1443/027 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/028 – fiolka 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/029 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 10
EU/1/20/1443/030 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/031 – fiolka 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/032 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 11
EU/1/20/1443/033 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/034 – fiolka 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/035 – fiolka 5,5 ml x 2; fiolka 8,3 ml x 12
EU/1/20/1443/036 – fiolka 5,5 ml x 1; fiolka 8,3 ml x 13
EU/1/20/1443/037 – fiolka 8,3 ml x 14

6. INNE

Masa ciała pacjenta

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

Otrzymano dnia:

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zolgensma 2×10^{13} genomy wektora/ml roztwór do infuzji
onasemnogen abeparwówek
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5,5 ml
8,3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zolgensma 2×10^{13} genomy wektora/ml roztwór do infuzji onasemnogen abeparwovek

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Rodzic lub opiekun też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły u dziecka po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki dziecka.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence dziecka. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zolgensma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zolgensma u dziecka
3. Jak podawany jest lek Zolgensma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zolgensma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zolgensma i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Zolgensma

Lek Zolgensma to rodzaj leku zwany terapią genową. Zawiera on substancję czynną onasemnogen abeparwovek, który zawiera ludzki materiał genetyczny.

W jakim celu stosuje się lek Zolgensma

Lek Zolgensma jest stosowany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, *SMA*) będącego rzadką, ciężką chorobą dziedziczną.

Jak działa lek Zolgensma

SMA występuje, gdy w organizmie brakuje genu lub gdy występuje nieprawidłowa wersja genu potrzebnego do produkcji niezbędnego białka zwanego białkiem warunkującym przeżycie neuronów ruchowych (ang. *survival motor neuron*, *SMN*). Brak białka SMN powoduje, że nerwy, które kontrolują mięśnie (neurony ruchowe) obumierają. To powoduje osłabienie mięśni i ich zanikanie, a ostatecznie prowadzi do utraty ruchów.

Ten lek działa dostarczając w pełni funkcjonującą kopię genu SMN, która następnie pomaga organizmowi produkować wystarczającą ilość białka SMN. Gen jest dostarczany do komórek, które go potrzebują za pomocą zmodyfikowanego wirusa, który nie wywołuje choroby u ludzi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zolgensma u dziecka

Kiedy NIE stosować leku Zolgensma

- jeśli dziecko ma uczulenie na onasemnogen abeparwovek lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz dziecka sprawdzi występowanie przeciwciał, co pomoże zdecydować, czy ten lek jest odpowiedni dla twojego dziecka.

Reakcje związane z wlewem i ciężkie reakcje alergiczne

Podczas i (lub) krótko po podaniu leku Zolgensma dziecku mogą wystąpić działania niepożądane związane z wlewem i ciężkie reakcje alergiczne. Możliwe objawy, na które należy zwrócić uwagę obejmują swędzącą wysypkę, bladość skóry, wymioty, obrzęk twarzy, warg, ust lub gardła (który może powodować trudności z przelknięciem lub oddychaniem) i (lub) zmiany częstości rytmu serca i ciśnienia krwi. Jeśli podczas i (lub) krótko po leczeniu lekiem Zolgensma u dziecka wystąpią te lub jakiegokolwiek inne nowe objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi dziecka lub pielęgniarce. Przed wypisaniem dziecka ze szpitala lekarz udzieli informacji o tym, jak postępować w przypadku wystąpienia u dziecka nowych działań niepożądanych lub nawrotu działań niepożądanych po wyjściu ze szpitala.

Choroby wątroby

Przed zastosowaniem tego leku należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką dziecka, jeśli dziecko miało choroby wątroby. Ten lek może prowadzić do zwiększenia ilości enzymów (białek znajdujących się w organizmie) wytwarzanych w wątrobie lub do uszkodzenia wątroby. Uszkodzenie wątroby może prowadzić do poważnych skutków, w tym niewydolności wątroby i zgonu. Możliwe objawy, na które należy zwrócić uwagę po tym, jak dziecko otrzyma ten lek obejmują wymioty, żółtaczkę (zażółcenie skóry lub białkówki oczu) bądź zmniejszoną czujność (aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4). Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli u dziecka wystąpią objawy sugerujące uszkodzenie wątroby.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zolgensma u dziecka przeprowadzone zostanie badanie krwi w celu oceny czynności wątroby. Dziecko będzie miało również wykonywane regularne badania krwi przez okres co najmniej 3 miesięcy po leczeniu w celu monitorowania w kierunku zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych.

Zakażenie

Zakażenie (np. przeziębienie, grypa lub zapalenie oskrzeli) przed leczeniem lekiem Zolgensma lub po takim leczeniu, może to prowadzić do bardziej poważnych powikłań. Opiekunowie i osoby pozostające w bliskim kontakcie z dzieckiem powinni przestrzegać zasad zapobiegania zakażeniom (np. higiena rąk, zasłanianie ust podczas kasłania lub kichania, ograniczanie potencjalnych kontaktów). Należy zwrócić uwagę na występowanie u dziecka objawów zakażenia, takich jak kaszel, świszczący oddech, kichanie, katar, ból gardła lub gorączka. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi dziecka, jeśli wystąpią u dziecka jakiegokolwiek objawy sugerujące zakażenie **przed lub po** leczeniu lekiem Zolgensma.

Regularne badania krwi

Ten lek może powodować zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość). Należy zwrócić uwagę na możliwe objawy małej liczby płytek krwi po zastosowaniu leku Zolgensma u dziecka, takie jak nieprawidłowe zasinienie lub krwawienie (więcej informacji, patrz punkt 4). Większość zgłaszanych przypadków małej liczby płytek krwi występowało w ciągu pierwszych trzech tygodni po zastosowaniu leku Zolgensma u dziecka.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zolgensma u dziecka przeprowadzone zostanie badanie krwi w celu sprawdzenia liczby komórek krwi (w tym krwinek czerwonych i płytek krwi), a także stężenia troponiny-I w organizmie. U dziecka zostanie także wykonane badanie krwi w celu oznaczenia stężenia kreatyniny, która jest wskaźnikiem funkcjonowania nerek. Dziecko będzie miało również wykonywane regularne badania krwi przez pewien okres czasu po leczeniu w celu monitorowania zmiany liczby płytek krwi.

Zwiększone stężenie troponiny I (białka sercowego)

Lek Zolgensma może zwiększać poziom białka sercowego zwanego troponiną I. Może to być widoczne w badaniach laboratoryjnych, które lekarz dziecka zleci w razie potrzeby.

Nieprawidłowe krzepnięcie krwi w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa)

Zgłaszano przypadki pacjentów, u których wystąpiła mikroangiopatia zakrzepowa na ogół w ciągu pierwszych dwóch tygodni od podania leku Zolgensma. Mikroangiopatii zakrzepowej towarzyszy zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i komórek uczestniczących w krzepnięciu (płytek krwi) i może ona być śmiertelna. Te zakrzepy krwi mogą mieć wpływ na nerki dziecka. Lekarz prowadzący może chcieć sprawdzać morfologię krwi dziecka (liczbę płytek krwi) i ciśnienie krwi. Możliwe objawy, na które należy zwracać uwagę po tym, jak dziecko otrzyma lek Zolgensma to łatwe powstawanie siniaków, napady drgawkowe lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu (więcej informacji patrz punkt 4). Należy pilnie zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Po leczeniu dziecka lekiem Zolgensma dziecko nie będzie mogło być dawcą krwi, narządów, tkanek lub komórek, ponieważ lek Zolgensma jest terapią genową.

Lek Zolgensma a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce dziecka o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się podawać dziecku.

Prednizolon

Przez pewien okres czasu, jako część leczenia lekiem Zolgensma, dziecko otrzyma również kortykosteroid taki jak prednizolon przez około 2 miesiące lub dłużej (patrz również punkt 3). Kortykosteroid pomaga w leczeniu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, które może pojawić się u dziecka po zastosowaniu leku Zolgensma.

Szczepienia

Kortykosteroidy mogą wpływać na układ odpornościowy (obronny) organizmu, dlatego **lekarz dziecka może zdecydować o opóźnieniu podawania niektórych szczepionek** w czasie stosowania u dziecka prednizolonu lub innego kortykosteroidu. W przypadku jakichkolwiek pytań, należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką dziecka.

Lek Zolgensma zawiera sód

Ten lek zawiera 4,6 mg sodu na mililitr, co odpowiada 0,23% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Każda fiolka o objętości 5,5 ml zawiera 25,3 mg sodu, a każda fiolka o objętości 8,3 ml zawiera 38,2 mg sodu.

Dodatkowe informacje dla rodziców lub opiekunów

Zaawansowana postać SMA

Lek Zolgensma może uratować żywe neurony ruchowe, jednak nie uratuje obumarłych neuronów ruchowych. Dzieci z mniej ciężkimi objawami SMA (np. zniesione odruchy lub osłabione napięcie mięśniowe) mogą mieć wystarczającą ilość żywych neuronów ruchowych, aby znacznie skorzystać z leczenia lekiem Zolgensma. Lek Zolgensma może nie działać tak dobrze u dzieci z ciężkim osłabieniem siły mięśniowej lub porażeniem mięśni, problemami z oddychaniem, u dzieci, które nie są w stanie połykać, lub u dzieci z poważnymi wadami rozwojowymi (np. wadami serca), w tym u pacjentów z SMA typu 0, ponieważ może wystąpić ograniczona potencjalna poprawa po leczeniu lekiem Zolgensma. Lekarz dziecka zdecyduje, czy dziecko powinno otrzymać ten lek.

Ryzyko nowotworów związane z potencjalną insercją do DNA

Istnieje możliwość, że terapie takie jak terapia Zolgensmą mogą wnikać do DNA komórek ludzkiego ciała. W rezultacie Zolgensma może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów ze względu na charakter leku. Należy omówić to z lekarzem dziecka. W przypadku guza lekarz dziecka może pobrać próbkę do dalszej oceny.

Zachowanie higieny

Substancja czynna w leku Zolgensma może być tymczasowo wydalana z wydaliniami dziecka; ten proces nazywa się „usuwaniem leku z organizmu”. Rodzice i opiekunowie powinni przestrzegać zasad prawidłowej higieny rąk przez okres do 1 miesiąca po zastosowaniu leku Zolgensma u dziecka.

Należy zakładać rękawiczki ochronne podczas bezpośredniego kontaktu z płynami ustrojowymi lub wydaliniami dziecka, a po kontakcie dokładnie myć ręce mydłem i ciepłą bieżącą wodą lub stosować środek odkażający do rąk na bazie alkoholu. Do wyrzucania zabrudzonych pieluch i innych odpadów należy używać podwójnych worków. Jednorazowe pieluchy można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.

Należy przestrzegać tych instrukcji przez co najmniej 1 miesiąc po zastosowaniu leku Zolgensma u dziecka. W przypadku jakichkolwiek pytań, należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką dziecka.

3. Jak podawany jest lek Zolgensma

Lek Zolgensma będzie podany przez lekarza lub pielęgniarkę, którzy zostali przeszkoleni w leczeniu choroby dziecka.

Lekarz obliczy ilość leku Zolgensma, którą otrzyma dziecko w oparciu o masę ciała dziecka. Lek Zolgensma jest podawany dożylnie (do żyły) w postaci jednorazowego wlewu (kroplówki) trwającego około 1 godzinę.

Lek Zolgensma zostanie podany dziecku tylko JEDEN RAZ.

Dziecko otrzyma również doustnie prednizolon (lub inny kortykosteroid), którego podawanie rozpocznie się 24 godziny przed zastosowaniem leku Zolgensma. Dawka kortykosteroidu również będzie zależeć od masy ciała dziecka. Lekarz obliczy całkowitą dawkę, jaką należy podać dziecku.

Dziecko będzie otrzymywać leczenie kortykosteroidem codziennie przez około 2 miesiące po podaniu dawki leku Zolgensma lub do czasu, gdy aktywność enzymów wątrobowych u dziecka zmniejszy się do dopuszczalnej wartości. Lekarz będzie powoli zmniejszał dawkę kortykosteroidu, aż do całkowitego zaprzestania podawania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki dziecka.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zasięgnąć pomocy medycznej, jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek z poniższych ciężkich objawów niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- zasinienie lub krwawienie trwające dłużej niż zazwyczaj w przypadku, gdy dziecko doznało urazu - mogą to być objawy małej liczby płytek krwi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- wymioty, żółtaczka (zażółcenie skóry lub białkówki oczu) bądź zmniejszona czujność – mogą to być objawy uszkodzenia wątroby (w tym niewydolności wątroby).
- łatwe powstawanie siniaków, napady drgawkowe, zmniejszenie ilości wydalanego moczu – mogą to być objawy mikroangiopatii zakrzepowej.
- reakcje związane z wlewem (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- ciężkie reakcje alergiczne (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Jeśli u dziecka pojawią się jakiegokolwiek inne objawy niepożądane, należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką dziecka. Mogą one obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obserwowane w badaniach krwi;

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- wymioty.
- gorączka.
- zwiększenie stężenia troponiny I (białka sercowego) widoczne w badaniach krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce dziecka. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zolgensma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Podane niżej informacje są przeznaczone wyłącznie dla osób z fachowego personelu medycznego, które będą przygotowywać i podawać ten lek.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełka po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolki będą przewożone w stanie zamrożonym (w temperaturze -60°C lub poniżej).

Po otrzymaniu, fiolki należy natychmiast przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C w oryginalnym opakowaniu. Leczenie lekiem Zolgensma należy rozpocząć w ciągu 14 dni od otrzymania fiolek.

Ten lek zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Niewykorzystane resztki leku lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi. Ponieważ ten lek będzie podawany przez lekarza, to lekarz jest odpowiedzialny za prawidłowe usuwanie produktu. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zolgensma

- Substancją czynną jest onasemnogen abeparwówek. Każda fiolka zawiera onasemnogen abeparwówek o nominalnym stężeniu 2×10^{13} genomów wektora/ml.
- Pozostałe składniki to trometamina, magnezu chlorek, sodu chlorek, poloksamer 188, kwas chlorowodorowy (do wyrównania pH) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Zolgensma i co zawiera opakowanie

Lek Zolgensma to przejrzysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór do infuzji.

Lek Zolgensma może być dostarczany we fiolkach o nominalnej objętości 5,5 ml lub 8,3 ml. Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Każde pudełko tekturowe będzie zawierać od 2 do 14 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do innych witryn internetowych o chorobach rzadkich i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Uwaga: Przed użyciem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Ten produkt leczniczy zawiera organizmy modyfikowane genetycznie. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami biologicznymi.

Postępowanie z produktem leczniczym

- Produkt Zolgensma należy przygotowywać z zachowaniem zasad aseptyki w warunkach jałowych.
- Podczas przygotowywania lub podawania produktu Zolgensma należy zakładać środki ochrony osobistej (w tym rękawiczki ochronne, okulary ochronne, fartuch laboratoryjny i rękawy). Personel ze skaleczeniami lub zadrapaniami na skórze nie powinien pracować z produktem Zolgensma.
- W przypadku rozlania produktu Zolgensma, produkt należy wytrzeć chłonnym gazikiem, a obszar rozlania należy zdezynfekować roztworem środka dezynfekującego, a następnie

chusteczkami nasączonymi alkoholem. Wszelkie materiały wykorzystane do sprzątnięcia rozlanego produktu należy zapakować w dwie torby i usunąć zgodnie z zasadami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

- Wszelkie materiały, które mogły wejść w kontakt z produktem Zolgensma (np. fiolka, wszelkie materiały użyte do wykonania wstrzyknięcia, w tym jałowe serwety i igły) należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

Przypadkowe narażenie

Należy unikać przypadkowego narażenia na produkt Zolgensma.

W przypadku zetknięcia się produktu ze skórą, obszar skóry należy dokładnie myć mydłem i wodą przez co najmniej 15 minut. W przypadku zetknięcia się produktu z oczami, należy je dokładnie płukać wodą przez co najmniej 15 minut.

Przechowywanie

Fiolki będą przewożone w stanie zamrożonym (w temperaturze -60°C lub poniżej). Po otrzymaniu, fiolki należy natychmiast przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C w oryginalnym opakowaniu. Leczenie produktem Zolgensma należy rozpocząć w ciągu 14 dni od otrzymania fiolek. Przed umieszczeniem produktu w lodówce, na oryginalnym opakowaniu należy zapisać datę otrzymania produktu.

Przygotowanie produktu

Przed użyciem, fiolki należy rozmrozić:

- w przypadku opakowań zawierających do 9 fiolek – rozmrażać przez około 12 godzin w lodówce (2°C do 8°C) lub 4 godziny w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C);
- w przypadku opakowań zawierających do 14 fiolek – rozmrażać przez około 16 godzin w lodówce (2°C do 8°C) lub 6 godzin w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C).

Nie stosować produktu Zolgensma dopóki nie zostanie rozmrożony.

Rozmrożonego produktu leczniczego nie należy ponownie zamrażać.

Po rozmrożeniu, produktem Zolgensma należy delikatnie zawirować. NIE wstrząsać.

Nie stosować tego leku, jeśli po rozmrożeniu produktu i przed podaniem zauważy się cząstki stałe lub przebarwienie.

Po rozmrożeniu produkt Zolgensma należy podać jak najszybciej.

Podanie

Produkt Zolgensma należy podawać pacjentom tylko JEDEN RAZ.

Dawkę produktu Zolgensma oraz dokładną liczbę fiolek potrzebnych dla danego pacjenta oblicza się na podstawie masy ciała pacjenta (patrz ChPL punkt 4.2 i 6.5).

W celu podania produktu Zolgensma należy pobrać całą objętość dawki do strzykawki. Po pobraniu objętości dawki do strzykawki, produkt należy podać w ciągu 8 godzin. Usunąć powietrze ze strzykawki przed podaniem leku pacjentowi we wlewie dożylnym przez cewnik dożylny. Zaleca się wprowadzenie drugiego („rezerwowego”) cewnika w razie niedrożności pierwszego cewnika.

Produkt Zolgensma należy podawać przez pompę infuzyjną w postaci pojedynczej i powolnej infuzji dożylnej trwającej około 60 minut. Należy podawać go wyłącznie w postaci wlewu dożylnego. Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani bolusie. Po zakończeniu wlewu linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

Może wystąpić tymczasowe wydalenie produktu Zolgensma, głównie z wydaliniami. Należy przekazać opiekunom i rodzinie pacjenta następujące instrukcje dotyczące odpowiedniego postępowania z płynami ustrojowymi i wydaliniami pacjenta:

- należy przestrzegać zasad prawidłowej higieny rąk (zakładanie rękawiczek ochronnych i dokładne mycie rąk mydłem i ciepłą bieżącą wodą lub stosowanie środka odkażającego do rąk na bazie alkoholu) podczas bezpośredniego kontaktu z płynami ustrojowymi i wydaliniami pacjenta przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu produktem Zolgensma;
- jednorazowe pieluchy należy zamykać szczelnie w podwójnych plastikowych torbach i można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.