

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zolgensma 2×10^{13} genomů vektoru/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Onasemnogen abeparvovek je léčivá látka pro genovou terapii, která exprimuje lidský protein SMN (*survival motor neuron*). Jde o vektor na bázi nereplikujícího rekombinantního adeno-asociovaného viru sérotypu 9 (AAV9) obsahující cDNA lidského genu SMN pod kontrolou hybridového promotoru tvořeného cytomegalovirovým enhancerem a kuřecím β -aktinovým promotorem.

Onasemnogen abeparvovek je produkován v lidských embryonálních ledvinových buňkách prostřednictvím rekombinantní DNA technologie.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml obsahuje onasemnogen abeparvovek s nominální koncentrací 2×10^{13} genomů vektoru (vg). Injekční lahvičky obsahují extrahovatelný objem minimálně 5,5 ml nebo 8,3 ml. Celkový počet lahviček a kombinace plnicích objemů v každém dokončeném balení bude upraven tak, aby byly splněny požadavky na dávkování pro individuální pacienty v závislosti na jejich tělesné hmotnosti (viz body 4.2 a 6.5).

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mmol sodíku v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý až lehce neprůhledný bezbarvý až slabě bílý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zolgensma je indikována k léčbě

- pacientů s 5q spinální muskulární atrofií (SMA) s bialelickou mutací genu *SMN1* a klinicky stanovenou SMA 1. typu, nebo
- pacientů s 5q SMA s bialelickou mutací genu *SMN1* a až 3 kopiemi genu *SMN2*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a aplikována v klinických centrech a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s SMA.

Před podáním onasemnogenu abeparveku je nutné provést základní laboratorní testy, mimo jiné zejména:

- test na protilátky proti AAV9 za použití vhodně validovaného testu,
- testy jaterních funkcí: alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), celkový bilirubin, albumin, protrombinový čas, parciální tromboplastinový čas (PTT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR – international normalised ratio),
- kreatinin,
- kompletní krevní obraz (včetně hemoglobinu a počtu trombocytů) a
- troponin-I.

Při stanovení načasování léčby onasemnogenem abeparvekem je třeba vzít v úvahu potřebu pečlivého sledování jaterních funkcí, počtu trombocytů a troponinu I po podání, jakož i nutnost léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Vzhledem ke zvýšenému riziku závažné systémové imunitní odpovědi se doporučuje, aby byli pacienti klinicky stabilní ve svém celkovém zdravotním stavu (např. stav hydratace a nutriční stav, nepřítomnost infekce) před infuzí onasemnogenu abeparveku. V případě akutních nebo chronických nekontrolovaných aktivních infekcí je třeba léčbu odložit, dokud infekce neodezní a pacient není klinicky stabilní (viz body 4.2 „Imunomodulační režim“ a 4.4 „Systémová imunitní odpověď“).

Dávkování

Pouze k jednorázové intravenózní infuzi.

Pacienti dostanou dávku v nominální výši $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparveku. Celkový objem je dán tělesnou hmotností pacienta.

V tabulce 1 jsou uvedeny doporučené dávky pro pacienty s tělesnou hmotností 2,6 kg až 21,0 kg.

Tabulka 1 Doporučené dávkování dle tělesné hmotnosti pacienta

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

^a POZNÁMKA: Počet injekčních lahviček v soupravě a potřebný počet souprav závisí na tělesné hmotnosti. Objem dávky se vypočítá pomocí horní meze rozsahu tělesné hmotnosti pacienta.

Imunomodulační režim

Po podání onasemnogenu abeparvoveku se projeví imunitní odpověď na kapsid AAV9 (viz bod 4.4). To může vést ke zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, zvýšení troponinu I nebo k poklesu počtu trombocytů (viz body 4.4 a 4.8). Doporučuje se imunitní odpověď tlumit, a to imunomodulací kortikosteroidy. Pokud to bude možné, harmonogram vakcinace je třeba upravit tak, aby umožnil podávání kortikosteroidů před infuzí onasemnogenu abeparvoveku a po ní (viz bod 4.5).

Před nasazením imunomodulačního režimu a před podáním onasemnogenu abeparvoveku je nutné zkontrolovat, zda pacient nejví známky a příznaky jakéhokoli aktivního infekčního onemocnění.

24 hodin před infuzí onasemnogenu abeparvoveku se doporučuje zahájit imunomodulační režim podle dále uvedeného schématu (viz tabulka 2). Pokud kdykoli pacienti adekvátně nereagují na ekvivalent 1 mg/kg/den perorálně podávaného prednisolonu, je třeba zvážit, na základě klinického stavu pacienta, okamžitou konzultaci s dětským gastroenterologem nebo hepatologem a úpravu doporučeného imunomodulačního režimu, včetně zvýšení dávky, delšího trvání režimu nebo pozvolnějšího snižování dávky kortikosteroidů (viz bod 4.4). Pokud není léčba perorálními kortikosteroidy tolerována, lze zvážit klinicky indikované intravenózní podání kortikosteroidů.

Tabulka 2 Imunomodulační režim před infuzí a po ní

| | | |
|-------------|---|---|
| Před infuzí | 24 hodin před podáním onasemnogenu abeparvoveku | Prednisolon perorálně v dávce 1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka, pokud je podán jiný kortikosteroid) |
| Po infuzi | 30 dnů (včetně dne podání onasemnogenu abeparvoveku) | Prednisolon perorálně v dávce 1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka, pokud je podáván jiný kortikosteroid) |
| | A dále 28 dnů: <i>U pacientů bez významného nálezu (výsledek klinického vyšetření je normální a hodnoty celkového bilirubinu a ALT a AST jsou na konci 30denního období pod dvojnásobkem horní hranice normálu (ULN)):</i> nebo <i>U pacientů s abnormálními hodnotami jaterních funkcí po uplynutí 30 dní: pokračovat, dokud hodnoty AST a ALT neklesnou pod 2 × ULN a výsledky všech ostatních vyšetření (např. celkový bilirubin) se nevrátí do normálního rozmezí; dále pak postupné vysazování po dobu 28 dní nebo déle v případě potřeby.</i> | Postupné vysazování systémově podávaných kortikosteroidů. Postupné vysazování prednisolonu (nebo ekvivalentního přípravku, pokud je podáván jiný kortikosteroid), např. 2 týdny prednisolon perorálně v dávce 0,5 mg/kg/den a poté 2 týdny v dávce 0,25 mg/kg/den Systémové kortikosteroidy (ekvivalentní dávka k prednisolonu podávanému perorálně v dávce 1 mg/kg/den) Postupné vysazování systémově podávaných kortikosteroidů. |

Funkce jater (ALT, AST, celkový bilirubin) je třeba sledovat v pravidelných intervalech po dobu nejméně 3 měsíců po infuzi onasemnogenu abeparvoveku (každý týden v prvním měsíci a během celého období postupného vysazování kortikosteroidů, poté každé dva týdny po dobu následujícího měsíce) a v dalších časových rozmezích na základě klinické indikace. Pacienti se zhoršenými výsledky jaterních testů a/nebo se známkami či příznaky akutního onemocnění mají být neprodleně klinicky vyšetřeni a pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

Pokud lékař použije namísto prednisolonu jiný kortikosteroid, je třeba po 30 dnech použít podobné úvahy a postup pro snížení dávky.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost onasemnogenu abeparveku nebyla stanovena u pacientů s poruchou funkce ledvin a terapii onasemnogenem abeparvekem je třeba pečlivě zvážit. Nemá se zvažovat úprava dávky.

Porucha funkce jater

Pacienti s hladinami ALT, AST, celkového bilirubinu (s výjimkou novorozenecké žloutenky) $> 2 \times \text{ULN}$ nebo se sérologickým vyšetřením pozitivním na hepatitidu B nebo hepatitidu C nebyli v klinických studiích s onasemnogenem abeparvekem studováni. Léčbu onasemnogenem abeparvekem je třeba u pacientů s poruchou funkce jater pečlivě zvážit (viz body 4.4 a 4.8). Nemá se zvažovat úprava dávky.

Genotyp OSMN1/ISMN2

U pacientů s bialelickou mutací genu *SMN1* a jedinou kopií genu *SMN2* se nemá zvažovat úprava dávky (viz bod 5.1).

Protilátky proti AAV9

U pacientů s výchozím titrem protilátek proti AAV9 nad 1:50 se nemá zvažovat úprava dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost onasemnogenu abeparveku u předčasně narozených novorozenců před dosažením plného gestačního věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání onasemnogenu abeparveku je třeba pečlivě zvážit, protože průvodní léčba kortikosteroidy může nepříznivě ovlivnit vývoj nervového systému.

S léčbou pacientů ve věku dvou let a starších nebo s tělesnou hmotností nad 13,5 kg jsou jen omezené zkušenosti. Bezpečnost a účinnost onasemnogenu abeparveku u těchto pacientů nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1. Nemá se zvažovat úprava dávky (viz tabulka 1).

Způsob podání

Intravenózní podání

Onasemnogen abeparvek se podává formou jednorázové intravenózní infuze. Podává se stříkačkovou pumpou jako jedna intravenózní pomalá infuze po dobu přibližně 60 minut. Nesmí se podávat jako nitrožilní injekce nebo bolus.

V případě blokády v primárním katétru se doporučuje zavést sekundární („záložní“) katétr. Po dokončení infuze se má linka propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Opatření, která je nutno učinit před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikovaný organizmus. Zdravotničtí pracovníci proto musí při manipulaci s přípravkem nebo při jeho podávání dodržovat příslušná opatření (používání rukavic, ochranných brýlí, laboratorního pláště a rukávů) (viz bod 6.6).

Podrobné pokyny k přípravě, manipulaci, postupu při náhodné expozici a likvidaci (včetně řádné manipulace s tělesnými výměšky) onasemnogenu abeparveku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Dřívější protilátky proti AAV9

Tvorba protilátek proti AAV9 může být způsobena přirozenou expozicí. Existuje několik studií prevalence těchto protilátek v celkové populaci, které u pediatrické populace ukazují nízké hodnoty předchozí expozice tomuto viru. Před infuzí onasemnogenu abeparveku je třeba provést test na přítomnost protilátek proti AAV9. Pokud bude jejich titer nad 1:50, testování lze opakovat. Zatím není známo, zda a za jakých podmínek lze onasemnogen abeparvevek bezpečně a účinně podávat za přítomnosti protilátek proti AAV9 s titrem nad 1:50 (viz body 4.2 a 5.1).

Pokročilá SMA

SMA způsobuje progresivní a ireverzibilní poškození motorických neuronů, přínos onasemnogenu abeparveku u symptomatických pacientů proto závisí na stupni zátěže dané onemocněním v době léčby, přičemž časnější léčba bude mít potenciálně vyšší přínos. U pacientů s rozvinutými symptomy SMA genová substituční terapie nezajistí stejný vývoj hrubé motoriky jako u nepostížených zdravých dětí stejného věku, může však být – v závislosti na stádiu nemoci v době léčby – klinicky prospěšná (viz bod 5.1).

Ošetřující lékař musí počítat s tím, že terapeutický přínos je významně nižší u pacientů s těžkou svalovou slabostí a respiračním selháním, pacientů na trvalé ventilaci či pacientů neschopných polykat.

Poměr přínosů a rizik u pacientů s pokročilou SMA, kteří jsou na trvalé ventilaci a neprospívají, nebyl stanoven.

Imunogenicitá

Po infuzi onasemnogenu abeparveku se projeví imunitní odpověď na kapsid AAV9, viz bod 4.2. Její součástí bude tvorba protilátek proti tomuto kapsidu a imunitní odpověď zprostředkovaná T-buňkami, navzdory imunomodulačnímu režimu doporučenému v bodě 4.2 (viz také podbod níže „Systémová imunitní odpověď“).

Hepatotoxicita

Imunitně podmíněná hepatotoxicita se obvykle projevuje zvýšením hladiny ALT a/nebo AST. Při použití onasemnogenu abeparveku bylo hlášeno akutní závažné poškození jater a akutní selhání jater, včetně fatálních případů, obvykle do 2 měsíců po infuzi a navzdory podávání kortikosteroidů před a po infuzi. Imunitně podmíněná hepatotoxicita může vyžadovat úpravu imunomodulačního režimu včetně jeho delšího trvání, zvýšení dávky nebo pozvolnějšího snižování dávky kortikosteroidů (viz bod 4.8).

- U pacientů s již existující poruchou funkce jater je třeba pečlivě zvážit rizika a přínosy léčby onasemnogenem abeparvekem.
- Pacienti s již existující poruchou funkce jater nebo akutní virovou infekcí jater mohou mít vyšší riziko akutního závažného poškození jater (viz bod 4.2).
- Údaje z malé studie u dětí s tělesnou hmotností $\geq 8,5$ kg až ≤ 21 kg (ve věku přibližně 1,5 až 9 let) ukazují vyšší četnost zvýšení hladin AST nebo ALT (u 23 z 24 pacientů) ve srovnání s četností zvýšení hladin AST/ALT pozorovaných v jiných studiích u pacientů s tělesnou hmotností $< 8,5$ kg (u 31 z 99 pacientů) (viz bod 4.8).
- Podání vektoru AAV často vede ke zvýšení hladiny aminotransferáz.
- Při léčbě onasemnogenem abeparvekem došlo k akutnímu závažnému poškození jater a akutnímu selhání jater. Byly hlášeny případy akutního selhání jater s fatálními následky (viz bod 4.8).
- Před infuzí je třeba jaterní funkci všech pacientů posoudit klinickým vyšetřením a laboratorními testy (viz bod 4.2).
- K eliminaci možného zvýšení hladiny aminotransferáz je třeba před infuzí onasemnogenu abeparveku a po ní podat všem pacientům systémově kortikosteroidy (viz bod 4.2).
- Jaterní funkce je třeba sledovat v pravidelných intervalech nejméně 3 měsíce po infuzi a v dalších časových rozmezích na základě klinické indikace (viz bod 4.2).
- Pacienti se zhoršenými výsledky jaterních testů a/nebo se známkami či příznaky akutního onemocnění mají být okamžitě klinicky vyšetřeni a pečlivě sledováni.
- V případě podezření na poškození jater se doporučuje okamžitá konzultace s dětským gastroenterologem nebo hepatologem, úprava doporučeného imunomodulačního režimu a další vyšetření (např. albumin, protrombinový čas, PTT a INR).

Hodnoty AST/ALT/celkového bilirubinu je třeba kontrolovat každý týden v prvním měsíci po infuzi onasemnogenu abeparveku a během celého období snižování dávky kortikosteroidů. O snižování dávky prednisolonu se nemá uvažovat, dokud není hladina AST/ALT nižší než $2 \times$ ULN a všechny ostatní hodnoty v testech (např. celkový bilirubin) se nevrátí do normálního rozmezí (viz bod 4.2). Pokud je pacient klinicky stabilní s nevýraznými nálezy na konci období postupného snižování dávky kortikosteroidů, jaterní funkce mají být nadále sledovány každé dva týdny po dobu dalšího měsíce.

Trombocytopenie

V klinických studiích s onasemnogenem abeparvekem byl pozorován přechodný pokles počtu trombocytů, který někdy splňoval kritéria trombocytopenie. Nejnižší hodnoty počtu trombocytů se většinou objevily první týden po infuzi onasemnogenu abeparveku.

Postmarketingové případy s počtem trombocytů $< 25 \times 10^9/l$ byly hlášeny během tří týdnů po podání.

Před infuzí onasemnogenu abeparveku je třeba stanovit počty trombocytů a ty pak pečlivě sledovat během prvních tří týdnů po infuzi a poté v pravidelných intervalech, první měsíc alespoň každý týden, druhý a třetí měsíc každý druhý týden – dokud se počty nevrátí na původní stav.

Údaje z malé studie u dětí s tělesnou hmotností $\geq 8,5$ kg až ≤ 21 kg (ve věku přibližně 1,5 až 9 let) ukazují vyšší četnost trombocytopenie (u 20 z 24 pacientů) ve srovnání s četností trombocytopenie pozorovanou v jiných studiích u pacientů s tělesnou hmotností $< 8,5$ kg (u 22 z 99 pacientů) (viz bod 4.8).

Trombotická mikroangiopatie

V souvislosti s podáním onasemnogenu abeparvoveku bylo hlášeno několik případů trombotické mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.8). Případy se obecně vyskytly během prvních dvou týdnů po infuzi onasemnogenu abeparvoveku. TMA je akutní a život ohrožující stav charakterizovaný trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií. Byly hlášeny případy s fatálními následky. Současně bylo také pozorováno akutní poškození ledvin. V některých případech byla hlášena souběžná aktivace imunitního systému (např. infekce, očkování) (informace o podání očkování viz body 4.2 a 4.5).

Trombocytopenie je klíčovým projevem TMA, proto je třeba pečlivě sledovat počty trombocytů během prvních tří týdnů po infuzi a pravidelně poté (viz odstavec „Trombocytopenie“). V případě trombocytopenie je třeba okamžitě provést další vyšetření, včetně diagnostiky hemolytické anémie a renální dysfunkce. Pokud pacienti vykazují klinické známky, příznaky nebo laboratorní nálezy shodné s TMA, je nezbytné se okamžitě poradit s odborníkem, aby byla TMA léčena podle klinické indikace. Pečovatelé mají být informováni o známkách a příznacích TMA a mají být poučeni, aby vyhledali neodkladnou lékařskou péči, pokud se takové příznaky objeví.

Zvýšení hladiny troponinu I

Po infuzi onasemnogenu abeparvoveku bylo pozorováno zvýšení hladin srdečního troponinu I (viz bod 4.8). Zvýšené hladiny troponinu I, které jsou pozorovány u některých pacientů, mohou znamenat potenciální poškození tkáně myokardu. Na základě těchto zjištění a pozorované srdeční toxicity u myší mají být hladiny troponinu I sledovány před infuzí onasemnogenu abeparvoveku a alespoň tři měsíce poté, nebo dokud se hladiny nevrátí do normálního rozmezí obvyklého pro pacienty s SMA. Podle potřeby lze zvážit konzultaci s kardiologem.

Systémová imunitní odpověď

Vzhledem ke zvýšenému riziku závažné systémové imunitní odpovědi se doporučuje, aby byli pacienti před infuzí onasemnogenu abeparvoveku klinicky stabilní ve svém celkovém zdravotním stavu (např. stav hydratace a nutriční stav, nepřítomnost infekce). Léčbu nelze zahájit v době aktivní infekce, ať už akutní (např. akutní respirační infekce nebo akutní hepatitidy) nebo chronické, která není pod kontrolou (např. chronické aktivní hepatitidy B), dokud infekce neodezní a pacient není klinicky stabilní (viz body 4.2 a 4.4).

Imunomodulační režim (viz bod 4.2) může také ovlivnit imunitní odpověď organismu na infekce (např. respirační) a tím průběh infekce zhoršit. Pacienti s infekcí byli vyloučeni z účasti v klinických studiích s onasemnogenem abeparvovekem. Před a po infuzi onasemnogenu abeparvoveku se doporučuje zvýšená pozornost při prevenci, monitorování a léčbě infekce. V sezóně se doporučuje průběžná profylaktická léčba, která zabrání infekcím respiračním syncytiálními virem (RSV). Pokud to bude možné, harmonogram vakcinace je třeba upravit tak, aby umožnil podávání kortikosteroidů před infuzí onasemnogenu abeparvoveku a po ní (viz bod 4.5).

Ošetřující lékař si musí být vědom rizika adrenální insuficience, pokud se léčba kortikosteroidy prodlouží nebo se zvýší podávaná dávka.

Riziko tumorogenity v důsledku integrace vektorů

Existuje teoretické riziko tumorogenity v důsledku integrace vektorové DNA AAV do genomu.

Onasemnogen abeparvovek je složen z nereplikujícího se vektoru AAV9, jehož DNA přetrvává převážně v epizomální formě. Vzácné případy náhodné integrace vektorů do lidské DNA jsou s rekombinantním AAV možné. Klinický význam jednotlivých případů integrace není znám, ale uznává se, že jednotlivé případy integrace mohou potenciálně přispívat k riziku tumorogenity.

Dosud nebyly hlášeny žádné případy malignit spojených s léčbou onasemnogenem abeparvovekem. V případě nádoru má být kontaktován držitel rozhodnutí o registraci s žádostí o pokyny k odběru vzorků pacientů pro testování.

Vylučování virového vektoru

Dochází k dočasnému vylučování onasemnogenu abeparvoveku, primárně v tělesných výměšcích. Pečovatelé a rodiny pacientů je třeba následujícím způsobem poučit o správném zacházení se stolicí pacienta.

- při přímém kontaktu s tělesnými výměšky pacienta je třeba dodržovat správnou hygienu rukou, a to nejméně po dobu 1 měsíce po léčbě onasemnogenem abeparvovekem.
- Jednorázové pleny lze uzavřít do dvou plastových sáčků a vyhodit do komunálního odpadu.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Zolgensma nemají darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky k transplantaci.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,6 mg sodíku v jednom mililitru, což odpovídá 0,23 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Jedna 5,5ml injekční lahvička obsahuje 25,3 mg sodíku a jedna 8,3ml injekční lahvička obsahuje 38,2 mg sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Zkušenosti s používáním onasemnogenu abeparvoveku u pacientů užívajících hepatotoxické léčivé přípravky nebo hepatotoxické látky jsou omezené. Bezpečnost onasemnogenu abeparvoveku u těchto pacientů nebyla dosud stanovena.

Zkušenosti se souběžným podáváním přípravků cílených na 5q SMA jsou omezené.

Očkování

Pokud to bude možné, harmonogram vakcinace je třeba upravit tak, aby umožnil podávání kortikosteroidů před infuzí onasemnogenu abeparvoveku a po ní (viz body 4.2 a 4.4). Doporučuje se sezónní profylaxe RSV (viz bod 4.4). Pacientům léčeným kortikosteroidy v dávce způsobující imunosupresi (tj. ≥ 2 týdny dávky 20 mg nebo 2 mg/kg tělesné hmotnosti prednisolonu denně nebo jeho ekvivalent) nemají být podávány některé živé vakcíny, například MMR a varicella.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Data získaná u člověka týkající se použití během těhotenství a kojení nejsou k dispozici a studie fertility a reprodukční studie u zvířat nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Onasemnogen abeparvovek nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost onasemnogenu abeparvoveku byla hodnocena v 5 otevřených klinických studiích u 99 pacientů, kteří dostávali onasemnogen abeparvovek v doporučené dávce ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po podání byly zvýšení hladin jaterních enzymů (24,2 %), hepatotoxicita (9,1 %), zvracení (8,1 %), trombocytopenie (6,1 %), zvýšená hladina troponinu (5,1 %) a pyrexie (5,1 %) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které byly identifikovány u onasemnogenu abeparvoveku u všech pacientů léčených intravenózní infuzí v doporučené dávce s kauzálním spojením s léčbou jsou uvedeny v tabulce 3. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti výskytu a třídy orgánových systémů MedDRA. Kategorie frekvence jsou odvozeny dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Tabulkový seznam nežádoucích účinků onasemnogenu abeparvoveku

| Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů/preferované terminologie MedDRA a četnosti | |
|---|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému | |
| Časté | Trombocytopenie ¹⁾ |
| Méně časté | Trombotická mikroangiopatie ²⁾³⁾ |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Časté | Zvracení |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Časté | Hepatotoxicita ⁴⁾ |
| Méně časté | Akutní selhání jater ²⁾³⁾ |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Časté | Pyrexie |
| Vyšetření | |
| Velmi časté | Zvýšení hladiny jaterních enzymů ⁵⁾ |
| Časté | Zvýšená hladina troponinu ⁶⁾ |
| ¹⁾ Trombocytopenie zahrnuje trombocytopenii a snížený počet trombocytů ²⁾ Nežádoucí účinky související s léčbou hlášené mimo klinické studie před uvedením na trh, včetně sledování po uvedení přípravku na trh. ³⁾ Zahrnuje fatální případy. ⁴⁾ Hepatotoxicita zahrnuje steatózu a hypertransaminazemii. ⁵⁾ Zvýšení hladiny jaterních enzymů zahrnuje: zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení amoniaku, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení testů funkce jater a zvýšení aminotransferáz. ⁶⁾ Zvýšená hladina troponinu zahrnuje zvýšený troponin, zvýšený troponin T a zvýšený troponin I (hlášeno mimo klinické studie, včetně sledování po uvedení přípravku na trh). | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy jater a žlučových cest

V klinickém vývojovém programu (viz bod 5.1) bylo zvýšení hladiny aminotransferáz $> 2 \times$ ULN (a v některých případech $> 20 \times$ ULN) pozorováno u 31 % pacientů léčených doporučenou dávkou. Tito pacienti byli klinicky asymptomaticí a žádný z nich neměl klinicky významné zvýšení bilirubinu. Zvýšení sérových aminotransferáz obvykle ustoupilo při léčbě prednisolonem a pacienti se zotavili bez klinických následků (viz body 4.2 a 4.4).

Po uvedení přípravku na trh, byly hlášeny případy, kdy se u dětí typicky do 2 měsíců po léčbě onasemnogenem abeparvovekem vyvinuly známky a příznaky akutního selhání jater (např. žloutenka, koagulopatie, encefalopatie), přestože před a po infuzi dostávaly kortikosteroidy. Byly hlášeny případy akutního selhání jater s fatálními následky.

Ve studii (COAV101A12306), do které bylo zařazeno 24 dětí s tělesnou hmotností $\geq 8,5$ kg až ≤ 21 kg (ve věku přibližně 1,5 až 9 let; 21 přerušilo předchozí léčbu SMA), bylo pozorováno zvýšení hladin aminotransferáz u 23 z 24 pacientů. Pacienti byli asymptomaticí a nedošlo u nich ke zvýšení hladiny bilirubinu. Zvýšení hladin AST a ALT bylo léčeno kortikosteroidy, obvykle s prodlouženým účinkem (ve 26. týdnu pokračovalo v léčbě prednisolonem 17 pacientů, v 52. týdnu 6 pacientů stále dostávalo prednisolon) a/nebo vyšší dávkou.

Přechodná trombocytopenie

V klinickém vývojovém programu (viz bod 5.1) byla pozorována přechodná trombocytopenie v různých časech po podání přípravku a obvykle vymizela během dvou týdnů. Pokles počtu trombocytů byl výraznější během prvního týdne léčby. Byly hlášeny postmarketingové případy s přechodným poklesem počtu trombocytů $< 25 \times 10^9/l$ během tří týdnů po podání (viz bod 4.4).

Ve studii (COAV101A12306), do které bylo zařazeno 24 dětí s tělesnou hmotností $\geq 8,5$ kg až ≤ 21 kg (ve věku přibližně 1,5 až 9 let), byla pozorována trombocytopenie u 20 z 24 pacientů.

Zvýšení hladiny troponinu I

Po infuzi onasemnogenu abeparoveku bylo pozorováno zvýšení hladiny srdečního troponinu I, a to až o $0,2 \mu g/l$. V programu klinických studií nebyly po podání onasemnogenu abeparoveku pozorovány žádné klinicky zjevné srdeční problémy (viz bod 4.4).

Imunogenicita

V klinických studiích byly měřeny léčebné titry protilátek proti AAV9 před a po genové terapii (viz bod 4.4). Všichni pacienti, kteří dostali onasemnogen abeparovek, měli před léčbou titry protilátek proti AAV9 max. 1:50. Průměrné zvýšení od výchozího stavu v titru AAV9 bylo pozorováno u všech pacientů ve všech časových bodech, kromě 1, pro titry protilátek proti peptidu AAV9, což odráží normální odpověď na nevlastní virový antigen. Někteří pacienti měli titry AAV9 převyšující hladinu kvantifikace, nicméně většina těchto pacientů neměla potenciálně klinicky významné nežádoucí účinky. Proto nebyl mezi vysokými titry protilátek proti AAV9 a potenciálem pro nežádoucí účinky nebo parametry účinnosti stanoven žádný vztah.

V klinické studii AVXS-101-CL-101 byl proveden u 16 pacientů screening titru protilátek proti AAV9: 13 mělo titry menší než 1:50 a bylo zařazeno do studie. Tři pacienti měli titry vyšší než 1:50, dva z nich byli opakovaně testováni po ukončení kojení s titry menšími než 1:50 a oba byli zařazeni do studie. Neexistují žádné informace, zda je u matek se séropozitivním nálezem protilátek proti AAV9 třeba omezit kojení. Všichni pacienti měli před léčbou onasemnogenem abeparovekem titer protilátek proti AAV9 na úrovni 1:50 nebo menší a následně vykazovali zvýšení titrů na minimálně 1:102 400 až do více než 1:819 200.

Detekce tvorby protilátek je vysoce závislá na senzitivitě a specifitě analýzy. Pozorovaná incidence positivity protilátek (zahrnujících neutralizační protilátky) v analýze může být dále ovlivněna různými faktory, včetně metodologie analýzy, manipulací se vzorky, časováním sběru vzorků, souběžně podávanými léčivými přípravky a základním onemocněním.

Žádný pacient, který dostal onasemnogen abeparovek, nevykazoval imunitní odpověď na transgen.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici klinické studie týkající se předávkování onasemnogenem abeparvovekem. Doporučuje se úprava dávky prednisolonu, důsledné klinické sledování a monitorování laboratorních parametrů (zahrnující klinickou biochemii a hematologii) kvůli systémové imunitní odpovědi (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, ATC kód: M09AX09

Mechanismus účinku

Onasemnogen abeparvovek je genová terapie navržená pro zavedení funkční kopie genu regulujícího přežití motorického neuronu (*SMN1*, *survival motor neuron*) do transdukčních buněk k řešení monogenní základní příčiny choroby. Očekává se, že pokud bude zajištěn alternativní zdroj pro expresi SMN proteinů v motorických neuronech, podpoří se přežití a funkce transdukovaných motorických neuronů.

Onasemnogen abeparvovek je nereplikující se rekombinantní AAV vektor, který využívá kapsid viru AAV9 k zavedení stabilního a plně funkčního lidského transgenu SMN. Byla prokázána schopnost kapsidu AAV9 přestupovat přes hematoencefalickou bariéru a transdukovat motorické neurony. Gen SMN1 přítomný v onasemnogenu abeparvoveku má setrvávat jako DNA epizom v jádru transdukovaných buněk a očekává se, že bude dlouhodobě a stabilně exprimován v postmitotických buňkách. Není známo, že by virus AAV9 způsoboval u člověka onemocnění. Transgen je zaveden do cílových buněk jako samostatně komplementární dvouvláknová molekula. Exprese transgenu je určována konstitutivním promotorem (cytomegalovirem podpořený kuřecí β -aktinový hybrid), který umožňuje kontinuální a setrvalou expresi SMN proteinu. Průkaz mechanismu účinku pochází z neklinických studií a údajů o biodistribuci u člověka.

Klinická účinnost a bezpečnost

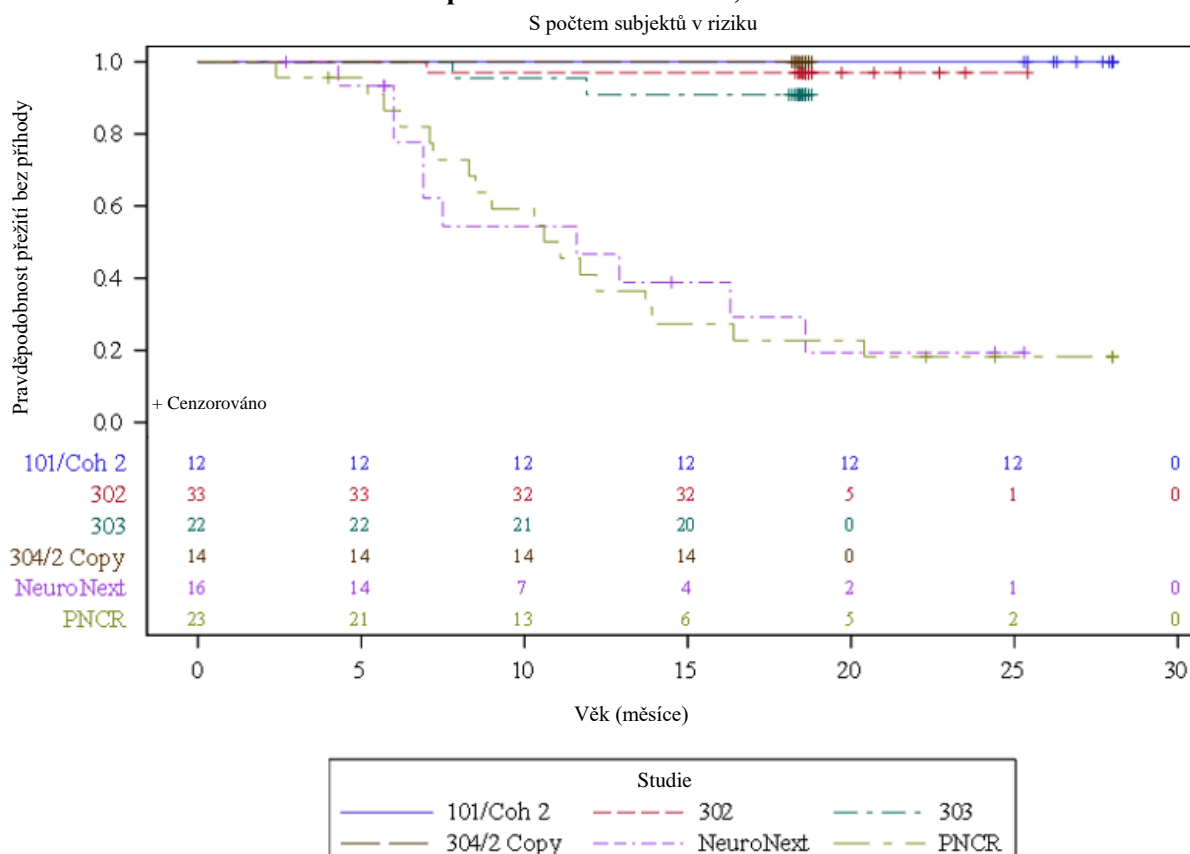
Studie AVXS-101-CL-303 fáze III u pacientů se SMA 1. typu

AVXS-101-CL-303 (studie CL-303) je otevřená studie s jednou větví a jednou dávkou, v níž je intravenózně podáván onasemnogen abeparvovek v terapeutické dávce ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Zařazeno bylo 22 pacientů s SMA 1. typu a dvěma kopiemi *SMN2*. Nikdo z 22 pacientů nevyžadoval před léčbou onasemnogem abeparvovekem neinvazivní podporu plicní ventilace (NIV) a všichni pacienti mohli být krmeni výhradně perorálně (tj. nepotřebovali jinou než perorální výživu). Průměrné skóre testu neuromuskulárních poruch dětské nemocnice ve Filadelfii (CHOP-INTEND – Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) bylo na začátku 32 (rozmezí 18 až 52). Průměrný věk 22 pacientů byl v době léčby 3,7 měsíce (rozmezí 0,5 až 5,9 měsíců).

Z 22 zařazených pacientů přežilo 21 pacientů bez trvalé plicní ventilace (tj. přežití bez příhody) do věku $\geq 10,5$ měsíce, 20 pacientů přežilo do věku ≥ 14 měsíců (koprimární cílový parametr účinnosti) a 20 pacientů přežilo bez příhody do 18 měsíců věku.

Tři pacienti studii nedokončili, z čehož u 2 došlo k příhodě (úmrtí nebo trvalé ventilaci), což znamená 90,9% (95% CI: 79,7 %, 100,0 %) přežití bez příhody (pacient je živ a bez trvalé ventilace) ve věku 14 měsíců, viz obrázek. 1.

Obrázek 1 Čas (měsíce) do úmrtí nebo přechodu na trvalou ventilaci, spojená data ze studií s i.v. podávaným onasemnogenem abeparvovekem (CL-101, CL-302, CL-303, kohorta se dvěma kopiemi ze studie CL-304)



PNCR = Pediatrický neuromuskulární klinický výzkum, skupina bez intervence

NeuroNext = skupina bez intervence organizace Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials

U 14 pacientů ve studii CL-303, kteří dosáhli milníku nezávislého sezení po dobu nejméně 30 sekund při jakékoli návštěvě během studie, byl medián věku, kdy k tomu poprvé došlo, 12,6 měsíce (rozmezí: 9,2 až 18,6 měsíce). U 13 pacientů (59,1 %) bylo dosažení tohoto milníku hlášeno při návštěvě v 18 měsících (koprimární cílový parametr, $p < 0,0001$). Jeden pacient tohoto milníku dosáhl ve věku 16 měsíců, nebylo to však potvrzeno při návštěvě v 18. měsíci. Dosažení sledovaných milníků (potvrzených na videu) u pacientů ve studii CL-303 je shrnuto v tabulce 4. U tří pacientů (13,6 %) nebylo dosaženo žádných motorických milníků, u dalších 3 (13,6 %) bylo před závěrečnou návštěvou ve studii (v 18 měsících věku) dosaženo ovládní hlavy, což byl maximální motorický milník.

Tabulka 4 Medián doby do dosažení milníků ve vývoji motoriky zdokumentovaných na videu, studie CL-303

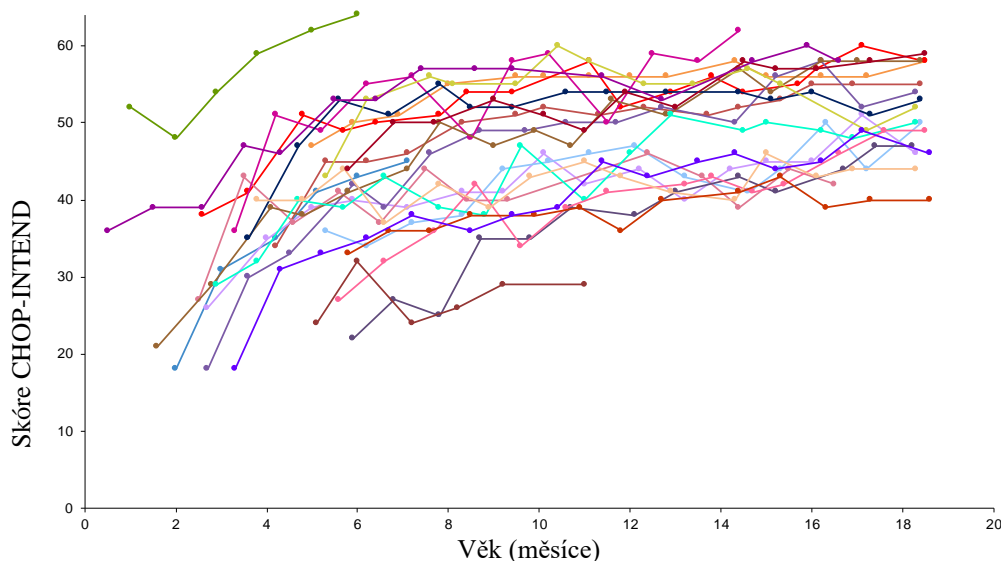
| Milník zdokumentovaný na videu | Počet pacientů, kteří dosáhli milníku n/N (%) | Medián věku do dosažení milníku (měsíce) | 95% interval spolehlivosti |
|---|--|--|----------------------------|
| Ovládní hlavy | 17/20* (85,0) | 6,8 | (4,77; 7,57) |
| Přetočení ze zad na bok | 13/22 (59,1) | 11,5 | (7,77; 14,53) |
| Sezení bez opory po dobu 30 sekund (Bayley) | 14/22 (63,6) | 12,5 | (10,17; 15,20) |
| Sezení bez opory nejméně 10 sekund (WHO) | 14/22 (63,6) | 13,9 | (11,00; 16,17) |

*U dvou pacientů bylo při vstupní klinické prohlídce zjištěno ovládní hlavy.

Jeden pacient (4,5 %) dokázal také s dopomocí chodit ve věku 12,9 měsíce. Na základě poznatků o přirozeném vývoji choroby by se u pacientů splňujících vstupní kritéria studie neočekávalo, že budou schopni sedět bez opory. Navíc 18 z 22 pacientů bylo ve věku 18 měsíců nezávislých na ventilační podpoře.

Zlepšení motorických funkcí bylo také pozorováno na skóre CHOP-INTEND, viz obrázek 2. Dvacet jedna pacientů (95,5 %) dosáhlo skóre CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientů (63,6 %) dosáhlo skóre CHOP-INTEND ≥ 50 a 9 pacientů (40,9 %) dosáhlo skóre CHOP-INTEND ≥ 58 . Pacienti s neléčenou SMA 1. typu téměř nikdy nedosáhnou skóre CHOP-INTEND ≥ 40 . Dosažení motorického milníku bylo u některých pacientů pozorováno i přes stagnaci skóre CHOP-INTEND. Žádná jasná korelace mezi tímto skóre a dosažením motorických milníků nebyla pozorována.

Obrázek 2 Skóre CHOP-INTEND motorických funkcí, studie CL-303 (n=22)



Studie AVXS-101-CL-302 fáze III u pacientů s SMA 1. typu

AVXS-101-CL-302 (studie CL-302) je otevřená, jednoramenná studie fáze III jednorázového intravenózního podání onasemnogenu abeparoveku v terapeutické dávce ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Do studie bylo zařazeno 33 pacientů s SMA 1. typu a 2 kopiemi *SMN2*. Před léčbou onasemnogenem abeparovekem byla u 9 pacientů (27,3 %) hlášena ventilační podpora a u 9 pacientů (27,3 %) podpora příjmu potravy. Průměrné skóre CHOP-INTEND u 33 pacientů na počátku bylo 27,9 (rozmezí 14 až 55). Průměrný věk 33 pacientů v době léčby byl 4,1 měsíce (rozmezí 1,8 až 6,0 měsíců).

Z 33 zařazených pacientů (populace pro hodnocení účinnosti) byl jeden pacient (3 %) dávkován mimo protokolární věkové rozmezí, a proto nebyl zahrnut do populace intent-to-treat (ITT). Jeden pacient (3 %) z 32 pacientů v populaci ITT zemřel během studie v důsledku progresse onemocnění.

Z 32 pacientů v populaci ITT dosáhlo 14 pacientů (43,8 %) milníku sezení bez opory po dobu alespoň 10 sekund při jakékoli návštěvě až do návštěvy v 18. měsíci včetně (primární cílový parametr účinnosti). Medián věku, kdy byl tento milník poprvé dosažen, byl 15,9 měsíců (rozmezí 7,7 až 18,6 měsíců). Jednatřicet pacientů (96,9 %) v populaci ITT přežilo bez trvalé podpory ventilace (tj. přežití bez příhod) do věku ≥ 14 měsíců (sekundární cílový parametr účinnosti).

Další videem potvrzené vývojové milníky pro pacienty v populaci pro hodnocení účinnosti ve studii CL-302 při jakékoli návštěvě až do návštěvy v 18. měsíci jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 Medián doby do dosažení milníků ve vývoji motoriky zdokumentovaných na videu CL-302 (populace pro hodnocení účinnosti)

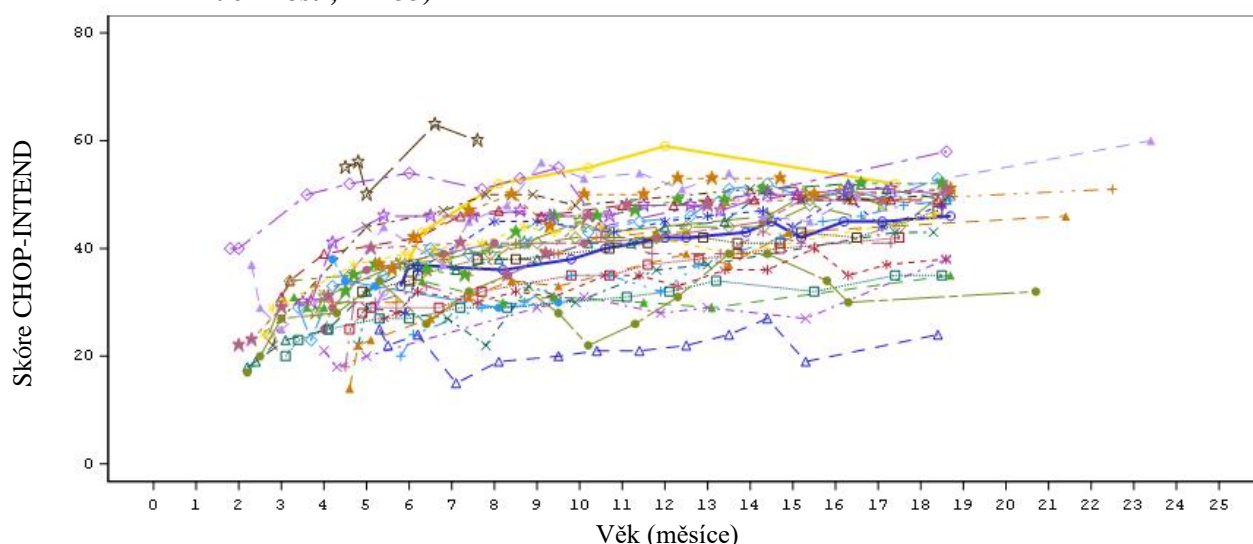
| Milník zdokumentovaný na videu | Počet pacientů, kteří dosáhli milníku n/N (%) | Medián věku do dosažení milníku (měsíce) | 95% interval spolehlivosti |
|--|---|--|----------------------------|
| Ovládání polohy hlavy | 23/30* (76,7) | 8,0 | (5,8; 9,2) |
| Otáčení ze zad na bok | 19/33 (57,6) | 15,3 | (12,5; 17,4) |
| Sezení bez opory po dobu nejméně 30 sekund | 16/33 (48,5) | 14,3 | (8,3; 18,3) |

* U 3 pacientů bylo při vstupní klinické prohlídce zjištěno ovládání polohy hlavy.

Jeden pacient (3 %) dosáhl motorických milníků lezení, stoje s asistencí, samostatného stoje, chůze s asistencí a samostatné chůze do věku 18 měsíců.

Z 33 zařazených pacientů dosáhlo 24 pacientů (72,7 %) skóre CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientů (42,4 %) dosáhlo skóre CHOP-INTEND ≥ 50 a 3 pacienti (9,1 %) dosáhli skóre CHOP-INTEND ≥ 58 (viz obrázek 3). Pacienti s neléčeným SMA 1. typu téměř nikdy nedosáhnou skóre CHOP-INTEND ≥ 40 .

Obrázek 3 Skóre motorické funkce CHOP-INTEND ve studii CL-302 (populace pro hodnocení účinnosti; n = 33)*



* Poznámka: Celkové skóre programově vypočítané pro jednoho pacienta (---▲---) v 7. měsíci (celkové skóre=3) je považováno za neplatné. Všechny položky nebyly ohodnoceny a celkové skóre mělo být nastaveno na chybějící (tj. nepočítané).

Studie AVXS-101-CL-101 fáze I u pacientů se SMA 1. typu

Výsledky pozorované ve studii CL-303 byly podpořeny daty ze studie AVXS-101-CL-101 (studie CL-101), studie fáze I u pacientů s SMA 1. typu, ve které byl onasemnogen abeparovvek podáván formou jednorázové intravenózní infuze 12 pacientům s tělesnou hmotností 3,6 až 8,4 kg (věk 0,9 až 7,9 měsíce). Ve věku 14 měsíců byli všichni léčeni pacienti bez příhod, tj. přežívali bez trvalé ventilace, naproti tomu v historické kohortě bez intervence jen 25 %. Na konci studie (24 měsíců po podání přípravku) byli všichni léčeni pacienti bez příhod, oproti méně než 8 % v historické neintervenci kohortě, viz obrázek 1.

Po 24 měsících po podání přípravku bylo 10 z 12 pacientů schopno sedět bez opory po dobu ≥ 10 sekund, 9 pacientů po dobu ≥ 30 sekund a 2 pacienti byli schopni bez pomoci stát a chodit. U jednoho z 12 pacientů nebylo před dosažením věku 24 měsíců dosaženo ovládní hlavy jako maximálního motorického milníku. Deset z 12 pacientů ze studie CL-101 je i nadále sledováno v dlouhodobé studii (po dobu až 6,6 let po podání) a všech 10 pacientů bylo ke dni 23. května 2021 naživu a bez trvalé ventilace. U všech zůstaly zachovány dříve dosažené milníky, nebo bylo dosaženo milníků nových: sezení s oporou, stání s dopomocí a samostatná chůze. Pět z 10 pacientů podstoupilo v některé fázi dlouhodobé studie souběžnou léčbu nusinersenem nebo risdiplamem. Dlouhodobě prospěšný účinek a dosažení milníků proto nelze u všech pacientů připisovat pouze onasemnogenu abeparvoveku. Milníku stání s dopomocí bylo nově dosaženo u 2 pacientů, kteří před dosažením tohoto milníku nedostali nusinersen ani risdiplam.

Studie AVXS-101-CL-304 fáze III u pacientů s presymptomatickou SMA

Studie CL-304 je globální studie fáze III, otevřená s jedním ramenem a jednou dávkou intravenózního podání onasemnogenu abeparvoveku presymptomatickým novorozencům ve věku max. šesti týdnů se dvěma (kohorta 1, n=14) nebo třemi (kohorta 2, n=15) kopiemi genu *SMN2*.

Kohorta 1

14 léčených pacientů se 2 kopiemi *SMN2* bylo sledováno do 18 měsíců věku. Všichni pacienti přežili bez příhody do ≥ 14 měsíců věku bez trvalé ventilace.

Všech 14 pacientů zvládalo nezávislé sezení po dobu nejméně 30 sekund, při jakékoli návštěvě do návštěvy v 18 měsících věku (cílový parametr účinnosti), ve věku v rozmezí 5,7 až 11,8 měsíce, přičemž 11 ze 14 pacientů zvládlo nezávislé sezení ve věku 279 dnů nebo dříve, což je 99. percentil tohoto milníku. Devět pacientů dosáhlo milníku samostatné chůze (64,3 %). Všech 14 pacientů dosáhlo skóre CHOP-INTEND ≥ 58 při jakékoli návštěvě do návštěvy v 18 měsících věku. Žádný pacient nepotřeboval během studie ventilační podporu ani podporu příjmu potravy.

Kohorta 2

15 léčených pacientů se 3 kopiemi *SMN2* bylo sledováno do 24 měsíců věku. Všichni pacienti přežili bez příhody do 24 měsíců věku bez trvalé ventilace.

Všech 15 pacientů dokázalo stát samostatně bez opory po dobu nejméně 3 sekund (cílový parametr účinnosti), ve věku v rozmezí 9,5 až 18,3 měsíce, přičemž 14 z 15 pacientů zvládlo samostatné stání ve věku 514 dnů nebo dříve, což je 99. percentil tohoto milníku. Čtrnáct pacientů (93,3 %) dokázalo samostatně ujít nejméně pět kroků. Všech 15 pacientů dosáhlo škálovaného skóre ≥ 4 v subtestech hrubé a jemné motoriky dle Bayleyové (Bayley-III) v rámci 2 směrodatných odchylek od průměru pro věk při jakékoli návštěvě po vstupním vyšetření až do věku 24 měsíců. Žádný pacient nevyžadoval během studie ventilační podporu ani podporu příjmu potravy.

Podání onasemnogenu abeparvoveku nebylo v klinických studiích ověřováno u pacientů s bialelickou mutací genu *SMN1* a pouze jednou kopií *SMN2*.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem onasemnogen abeparvovek u jedné nebo více podskupin pediatrické populace se spinální svalovou atrofií ve schválené indikaci (viz bod 4.2, kde jsou informace o použití u dětí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byly provedeny studie vylučování vektoru onasemnogenu abeparveku, které hodnotily množství vektoru eliminovaného z těla prostřednictvím slin, moči a stolice.

Onasemnogen abeparveku byl po infuzi detekovatelný ve vzorcích exkretů. Clearance onasemnogenu abeparveku byla primárně prostřednictvím stolice a většina byla odstraněna během 30 dnů po podání dávky.

Biologická distribuce byla posuzována u 2 pacientů, kteří zemřeli 5,7 resp. 1,7 měsíce po infuzi onasemnogenu abeparveku v dávce $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. V obou případech byla nejvyšší koncentrace vektoru DNA nalezena v játrech. Vektorová DNA byla také detekována v slezině, srdci, pankreatu, lymfatické uzlině v třísle, kosterních svalech, periferních nervech, ledvinách, plicích, střevech, gonádách, míše, mozku a tymu. Imunobarvení detekující protein SMN ukázalo generalizovanou expresi SMN ve spinálních motorických neuronech, nervových a gliových buňkách mozku, v srdci, játrech, kosterních svalech a dalších hodnocených tkáních.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po intravenózním podání novorozným myším byl vektor široce distribuován, s nejvyšší hladinou vektorové DNA obecně detekovanou v srdci, játrech, plicích a kosterním svalstvu. Expres transgenní mRNA vykazovala podobné rysy. Po intravenózním podání u juvenilních nehumánních primátů byl vektor široce distribuován s následnou expresí transgenní mRNA, přičemž nejvyšší koncentrace vektorové DNA a transgenní mRNA měly tendenci se vyskytovat v játrech, svalech a srdci. Vektorová DNA a transgenní mRNA byly u obou druhů detekovány v míše, mozku a gonádách.

V pivotních toxikologických studiích u myši v délce 3 měsíce byly hlavním cílem orgánové toxicity srdce a játra. Nález související s onasemnogenem abeparvekem v srdečních komorách zahrnovaly na dávce závislý zánět, otok a fibrózu a v síních na dávce závislý zánět, trombózu, degeneraci/nekrózu myokardu a fibrózu. Ve studiích u myši nebyla pro onasemnogen abeparveku identifikována hladina NoAEL (No Adverse Effect Level), protože zánět/otok/fibróza komor myokardu a zánět síní byly pozorovány při nejnižší testované dávce ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Tato dávka je považována za maximální tolerovanou dávku a představuje přibližně 1,4násobek doporučené klinické dávky onasemnogenu abeparveku. Úhyn myši po podání onasemnogenu abeparveku byl většinou způsoben síňovou trombózou, k níž docházelo při dávce $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Příčina úhynu ostatních zvířat nebyla stanovena, byla však u nich zjištěna mikroskopická degenerace a regenerace v srdečním svalu.

Nález v játrech zahrnovaly hepatocelulární hypertrofii, aktivaci Kupfferových buněk a rozptýlené hepatocelulární nekrózy. V dlouhodobých studiích toxicity s intravenózním a intratekálním (není indikováno k použití) podáním onasemnogenu abeparveku u juvenilních primátů, prokázaly jaterní nálezy, včetně jednobuněčné nekrózy hepatocytů a hyperplazie oválných buněk, částečnou (i.v.) nebo úplnou (i.t.) reverzibilitu.

V 6měsíční toxikologické studii provedené u juvenilních nehumánních primátů došlo po jednorázovém podání onasemnogenu abeparveku v klinicky doporučené intravenózní dávce, s nebo bez podání kortikosteroidů, k akutnímu, minimálnímu až mírnému mononukleárnímu zánětu a neuronální degeneraci ganglií dorzálních kořenů míšních (DRG) a ganglií trojklaného nervu (TG), stejně tak k axonální degeneraci a/nebo glióze v míše. Po 6 měsících tyto neprogresivní nálezy vedly k úplnému vymizení u TG a částečnému vymizení (snížení incidence a/nebo závažnosti) u DRG a míchy. Po intratekálním podání onasemnogenu abeparveku (není indikováno k použití) byly tyto akutní, neprogresivní nálezy zaznamenány s minimální až střední závažností u juvenilních nehumánních primátů s částečným až úplným vymizením po 12 měsících. Tyto nálezy u nehumánních primátů neměly žádná korelativní klinická pozorování, proto klinický význam u člověka není znám.

Studie genotoxicity, kancerogenicity a reprodukční toxicity nebyly u onasemnogenu abeparveku provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Chlorid hořečnatý
Chlorid sodný
Poloxamer 188
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rozmrazení

Po rozmrazení se nesmí přípravek znovu zmrazovat a může se uchovávat v chladničce při teplotě 2 až 8 °C v původním obalu po dobu 14 dnů.

Jakmile je objem dávky natažen do injekční stříkačky, musí se během 8 hodin provést aplikace infuze. Zlikvidujte injekční stříkačku obsahující vektor, pokud nebude aplikován během osmihodinového časového intervalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte a transportujte zmrazené (≤ -60 °C).

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C) okamžitě po přijetí.

Uchovávejte v původním obalu.

Podmínky uchování léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

Před uložením přípravku do chladničky se musí na původní krabičce vyznačit datum příjmu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Onasemnogen abeparvovek se dodává v injekční lahvičce (10 ml polymer Crystal Zenith) se zátkou z chlorbutylové pryže (20 mm) a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem s barevným plastovým víčkem ve dvou různých velikostech objemu injekční lahvičky, 5,5 ml nebo 8,3 ml.

Dávka onasemnogenu abeparvoveku a přesný počet injekčních lahviček nutných pro každého pacienta se vypočítá dle tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2 a tabulka 6 dále).

Tabulka 6 Konfigurace krabiček/souprav

| Tělesná hmotnost pacienta (kg) | Injekční lahvička 5,5 ml ^a | Injekční lahvička 8,3 ml ^b | Celkový počet injekčních lahviček v jednom balení |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 2,6 – 3,0 | 0 | 2 | 2 |
| 3,1 – 3,5 | 2 | 1 | 3 |
| 3,6 – 4,0 | 1 | 2 | 3 |
| 4,1 – 4,5 | 0 | 3 | 3 |
| 4,6 – 5,0 | 2 | 2 | 4 |
| 5,1 – 5,5 | 1 | 3 | 4 |
| 5,6 – 6,0 | 0 | 4 | 4 |
| 6,1 – 6,5 | 2 | 3 | 5 |
| 6,6 – 7,0 | 1 | 4 | 5 |
| 7,1 – 7,5 | 0 | 5 | 5 |
| 7,6 – 8,0 | 2 | 4 | 6 |
| 8,1 – 8,5 | 1 | 5 | 6 |
| 8,6 – 9,0 | 0 | 6 | 6 |
| 9,1 – 9,5 | 2 | 5 | 7 |
| 9,6 – 10,0 | 1 | 6 | 7 |
| 10,1 – 10,5 | 0 | 7 | 7 |
| 10,6 – 11,0 | 2 | 6 | 8 |
| 11,1 – 11,5 | 1 | 7 | 8 |
| 11,6 – 12,0 | 0 | 8 | 8 |
| 12,1 – 12,5 | 2 | 7 | 9 |
| 12,6 – 13,0 | 1 | 8 | 9 |
| 13,1 – 13,5 | 0 | 9 | 9 |
| 13,6 – 14,0 | 2 | 8 | 10 |
| 14,1 – 14,5 | 1 | 9 | 10 |
| 14,6 – 15,0 | 0 | 10 | 10 |
| 15,1 – 15,5 | 2 | 9 | 11 |
| 15,6 – 16,0 | 1 | 10 | 11 |
| 16,1 – 16,5 | 0 | 11 | 11 |
| 16,6 – 17,0 | 2 | 10 | 12 |
| 17,1 – 17,5 | 1 | 11 | 12 |
| 17,6 – 18,0 | 0 | 12 | 12 |
| 18,1 – 18,5 | 2 | 11 | 13 |
| 18,6 – 19,0 | 1 | 12 | 13 |
| 19,1 – 19,5 | 0 | 13 | 13 |
| 19,6 – 20,0 | 2 | 12 | 14 |
| 20,1 – 20,5 | 1 | 13 | 14 |
| 20,6 – 21,0 | 0 | 14 | 14 |

^a Nominální koncentrace injekční lahvičky je 2×10^{13} vg/ml a obsahuje extrahovatelný objem minimálně 5,5 ml.

^b Nominální koncentrace injekční lahvičky je 2×10^{13} vg/ml a obsahuje extrahovatelný objem minimálně 8,3 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příjem a rozmrazování injekčních lahviček

- Injekční lahvičky se musí převážet zmrazené ($\leq -60\text{ °C}$). Po přijetí se musí injekční lahvičky okamžitě uložit do chladničky (2 až 8 °C) a to v původním obalu. Léčba onasemnogenem abeparvovekem se musí zahájit během 14 dnů od přijetí injekčních lahviček.
- Injekční lahvičky je třeba před použitím rozmrazit. Nepoužívejte onasemnogen abeparvovek, pokud nebyl rozmrazen.
- V baleních obsahujících až 9 injekčních lahviček přípravek rozmrzne přibližně po 12 hodinách v chladničce. V baleních obsahujících až 14 injekčních lahviček přípravek rozmrzne přibližně po 16 hodinách v chladničce. Pokud je přípravek zapotřebí okamžitě, rozmrazení lze provést při pokojové teplotě.
- U balení obsahujících až 9 injekčních lahviček dojde k rozmrazení přibližně po 4 hodinách při pokojové teplotě (20 až 25 °C). U balení obsahujících až 14 injekčních lahviček dojde k rozmrazení přibližně po 6 hodinách při pokojové teplotě (20 až 25 °C)
- Před natažením dávky do stříkačky rozmrazeným přípravkem jemně zakružte. LAHVIČKOU NETŘESTE.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si po rozmrazení nebo před podáním všimnete jakýchkoli částic nebo změny barvy.
- Po rozmrazení se nesmí léčivý přípravek znovu zmrazovat.
- Po rozmrazení se má onasemnogen abeparvovek co nejdříve podat. Po natažení objemu dávky do injekční stříkačky se musí během 8 hodin provést aplikace. Zlikvidujte injekční stříkačku obsahující vektor, pokud nebude aplikován během osmihodinového časového rámce.

Podávání onasemnogenu abeparvoveku pacientovi

Pro podání onasemnogenu abeparvoveku natáhněte celý objem dávky do injekční stříkačky. Před intravenózní infuzí venózním katétrem odstraňte z injekční stříkačky veškerý vzduch.

Opatření pro zacházení, likvidaci a náhodnou expozici léčivému přípravku

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Je třeba dodržovat příslušná opatření pro zacházení, likvidaci nebo náhodnou expozici onasemnogenem abeparvovekem:

- S injekční stříkačkou s onasemnogenem abeparvovekem je třeba pracovat asepticky, za sterilních podmínek.
- Při manipulaci nebo podávání onasemnogenu abeparvoveku je nutno používat osobní ochranné prostředky (včetně rukavic, ochranných brýlí, laboratorního pláště a rukávů). Pracovníci nesmí s onasemnogenem abeparvovekem pracovat, pokud mají pořezanou nebo poškrábanou kůži.
- Veškerý rozlitý onasemnogen abeparvovek je nutno otřít gázovými tampóny a potřísněné místo dezinfikovat chlorovým roztokem a následně ubrousit s alkoholem. Veškerý materiál použitý při čištění je nutno vložit do dvou odpadních pytlů a zlikvidovat podle místních pokynů pro nakládání s biologickým odpadem.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.
- Všechny materiály, které mohly přijít do styku s onasemnogenem abeparvovekem (např. injekční lahvička, všechny materiály použité k podání injekce včetně sterilních roušek a jehel) musí být zlikvidovány v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.
- Dbejte, aby nedošlo k náhodné expozici onasemnogenem abeparvovekem. Při zasažení kůže je postižené místo nutno důkladně očistit mýdlem a vodou po dobu nejméně 15 minut. Při zasažení očí je nutné postižené místo důkladně vyplachovat vodou po dobu nejméně 15 minut.

Vylučování virového vektoru

Může dojít k dočasnému vylučování onasemnogenu abeparvoveku, primárně tělesnými výměšky. Pečovatele a rodiny pacientů je třeba následujícím způsobem poučit o správném zacházení s tělesnými tekutinami a výměšky pacienta:

- Po dobu minimálně 1 měsíce od léčby onasemnogenem abeparvovekem je nutné dodržovat zásady správné hygieny rukou (nošení ochranných rukavic a důkladné umytí rukou po manipulaci, a to teplou tekoucí vodou a mýdlem, nebo dezinfekčním prostředkem na bázi alkoholu) při přímém kontaktu s tělesnými tekutinami a výměšky pacienta.
- Jednorázové pleny je nutno uzavřít do dvou plastových sáčků a pak je možné je vyhodit do domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. května 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 17. května 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Jméno a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7c směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před použitím přípravku Zolgensma v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí dohodnout na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu, s příslušnou národní regulační autoritou (NCA).

MAH zajistí, aby v každém členském státě (MS), kde je přípravek Zolgensma na trhu, byl zdravotnickým pracovníkům (HCP), od kterých se očekává, že budou předepisovat, vydávat a podávat přípravek Zolgensma, poskytnut následující Informační balíček pro zdravotnické pracovníky:

- SmPC
- Průvodce pro zdravotnické pracovníky

Průvodce pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčové informace:

- Před zahájením léčby:
 - HCP má zhodnotit očkovací schéma pacienta;
 - Informujte pečovatele o hlavních rizicích spojených s přípravkem Zolgensma a jejich známkách a příznacích, včetně TMA, selhání jater a trombocytopenie; o nutnosti pravidelného odběru krve; důležitosti medikace kortikosteroidy; o praktických radách, které se týkají likvidace tělesných výměšků;
 - Informujte pečovatele o nutnosti zvýšené ostražitosti při prevenci, monitorování a léčbě infekce před a po infuzi přípravku Zolgensma;
 - Pacienti mají být testováni na přítomnost protilátek AAV9.
- V době infuze:
 - Zkontrolujte, zda je celkový zdravotní stav pacienta vhodný pro infuzi (např. vyřešení infekcí) nebo zda je odůvodněný odklad infuze;
 - Zkontrolujte, zda byla léčba kortikosteroidy zahájena před infuzí přípravku Zolgensma.
- Po infuzi:
 - Léčba kortikosteroidy má pokračovat alespoň 2 měsíce; a dávka kortikosteroidů nemá být snižována, dokud není hladina AST/ALT nižší než $2 \times \text{ULN}$ a všechny ostatní hodnoty, např. celkový bilirubin, se nevrátí do normálního rozmezí;
 - Je třeba provádět pečlivé a pravidelné sledování (klinické a laboratorní) individuálního zdravotního stavu pacienta po dobu nejméně 3 měsíců;
 - Okamžité posouzení pacientů se zhoršenými jaterními testy a/nebo se známkami či příznaky akutního onemocnění;
 - Pokud pacienti adekvátně nereagují na léčbu kortikosteroidy nebo je-li podezření na poškození jater, HCP se má poradit s dětským gastroenterologem nebo hepatologem;
 - Pokud je podezření na TMA, je třeba se poradit s odborníkem.

MAH zajistí, aby byl v každém členském státě (MS), kde je přípravek Zolgensma na trhu, poskytnut všem pečovatelům o pacienty, u kterých je plánována léčba přípravkem Zolgensma nebo kterým byl podán přípravek Zolgensma, následující informační balíček pro pacienta:

- Příbalová informace
- Průvodce pro pečovatele

Informační balíček pro pacienta musí obsahovat následující klíčové zprávy:

- Co je SMA.
- Co je přípravek Zolgensma a jak funguje.
- Pochopení rizik spojených s přípravkem Zolgensma.
- Léčba přípravkem Zolgensma: důležité informace před léčbou, v den infuze a po léčbě, včetně toho, kdy vyhledat lékařskou pomoc.
- Doporučuje se, aby pacienti před léčbou přípravkem Zolgensma měli odpovídající celkový zdravotní stav (např. stav hydratace a výživy, nepřítomnost infekce), jinak může být nutné léčbu odložit.
- Zolgensma může zvýšit riziko abnormálního srážení krve v malých krevních cévách (trombotická mikroangiopatie). Případy se obecně vyskytly během prvních dvou týdnů po infuzi onasemnogenu abeparvoveku. Trombotická mikroangiopatie je závažná a může vést k úmrtí. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud si všimnete známek a příznaků, jako jsou modřiny, epileptické záchvaty (křeče) nebo snížený výdej moči. Po dobu nejméně 3 měsíců po léčbě bude Vaše dítě podstupovat pravidelné krevní testy, aby se zjistilo jakékoli snížení počtu krevních destiček, buněk odpovědných za srážení krve. V závislosti na hodnotách a dalších známkách a příznacích mohou být vyžadována další vyšetření.
- Zolgensma může snížit počet krevních destiček (trombocytopenie). Případy se obecně vyskytly během prvních tří týdnů po infuzi onasemnogenu abeparvoveku. Mezi možné známky nízkého počtu krevních destiček, na které si musíte dávat pozor po podání přípravku Zolgensma Vašemu dítěti, patří abnormální tvorba modřin nebo krvácení. Promluvte si s lékařem, pokud v případě zranění Vašeho dítěte pozorujete známky jako jsou modřiny nebo krvácení trvající déle než obvykle.
- Zolgensma může vést ke zvýšení enzymů (proteinů nacházejících se v těle) produkovaných játry. V některých případech může Zolgensma ovlivnit funkci jater a vést k poškození jater. Poškození jater může vést k závažným následkům, včetně selhání jater a úmrtí. Mezi možné známky, na které si musíte dávat pozor po podání tohoto léku Vašemu dítěti, patří zvracení, žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očního bělma) nebo snížená bdělost. Okamžitě informujte lékaře Vašeho dítěte, pokud si všimnete, že se u Vašeho dítěte objeví jakékoli příznaky naznačující poškození jater. Před zahájením léčby přípravkem Zolgensma bude Vašemu dítěti proveden krevní test, aby se zjistilo, jak dobře fungují játra. Vaše dítě bude také pravidelně podstupovat krevní testy po dobu nejméně 3 měsíců po léčbě, aby bylo možné sledovat zvýšení jaterních enzymů. V závislosti na hodnotách a známkách a příznacích mohou být vyžadována další vyšetření.
- Vaše dítě bude dostávat kortikosteroidy, jako je prednisolon, před léčbou přípravkem Zolgensma a přibližně 2 měsíce, nebo déle po léčbě přípravkem Zolgensma. Léčba kortikosteroidy pomůže zvládnout účinky přípravku Zolgensma, jako je zvýšení jaterních enzymů, které by se u Vašeho dítěte mohlo rozvinout po léčbě přípravkem Zolgensma.
- Informujte svého lékaře v případě zvracení před nebo po léčbě přípravkem Zolgensma, abyste se ujistili, že Vaše dítě nevynechá dávku kortikosteroidů.
- Před a po léčbě přípravkem Zolgensma je důležité předcházet infekcím tím, že se vyhnete situacím, které mohou zvýšit riziko rozvoje infekce u Vašeho dítěte. Pečovatelé a osoby v úzkém kontaktu s pacientem mají dodržovat postupy prevence infekcí (např. hygiena rukou, etiketa kašláním/kýcháním, omezení potenciálních kontaktů). Okamžitě informujte lékaře v případě známek a příznaků naznačujících infekci před infuzí, jako je infekce dýchacích cest (kašel, sípání, kýchání, rýma, bolest v krku nebo horečka), jelikož může být nutné infuzi odložit do vyléčení infekce, nebo i po objevení příznaků infekce až po léčbě přípravkem Zolgensma, jelikož to může vést ke zdravotním komplikacím, které mohou vyžadovat naléhavou lékařskou péči.
- Další užitečné informace (podpůrná péče, místní organizace)
- Kontakty na lékaře/předepisujícího lékaře

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

| Popis | Termín splnění: |
|---|---|
| <p>Neintervenční poregistrační studie účinnosti (PAES): K další charakterizaci a zajištění kontextu k výsledkům u pacientů s diagnózou SMA, včetně údajů o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Zolgensma, by měl MAH – v souladu s rozhodnutím protokolem – realizovat prospektivní observační registr AVXS-101-RG-001 a předložit jeho výsledky.</p> | <p>Závěrečná zpráva ze studie 2038.</p> |

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ZEVNÍ KRABÍČKA – GENERICKÉ OZNAČENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zolgensma 2×10^{13} genomů vektoru/ml infuzní roztok
onasemnogen abeparvovek

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje onasemnogen abeparvovek odpovídající 2×10^{13} genomů vektoru/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také trometamol, chlorid hořečnatý, chlorid sodný, poloxamer 188, kyselinu chlorovodíkovou a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

8,3ml injekční lahvička x 2
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml lahvička x 1
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml lahvička x 2
8,3ml injekční lahvička x 3
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 2
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 3
8,3ml injekční lahvička x 4
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 3
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 4
8,3ml injekční lahvička x 5
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 4
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 5
8,3ml injekční lahvička x 6
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 5
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 6
8,3ml injekční lahvička x 7
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 6
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 7
8,3ml injekční lahvička x 8
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 7
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 8
8,3ml injekční lahvička x 9
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 8
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 9
8,3ml injekční lahvička x 10
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 9
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 10
8,3ml injekční lahvička x 11
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 10
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 11
8,3ml injekční lahvička x 12
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 11
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 12
8,3ml injekční lahvička x 13
5,5ml injekční lahvička x 2; 8,3ml injekční lahvička x 12
5,5ml injekční lahvička x 1; 8,3ml injekční lahvička x 13
8,3ml injekční lahvička x 14

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Intravenózní podání

Jednorázové použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Nutno použít do 14 dnů od přijetí

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené při teplotě ≤ -60 °C.

Uchovávejte v chladničce (2-8 °C) okamžitě po přijetí.

Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

Nepoužitý přípravek a odpadní materiál je nutno zlikvidovat v souladu s místními pokyny o nakládání s biologickým odpadem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA – PROMĚNNÉ ÚDAJE (k přímému vytištění na krabičku v době balení)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zolgensma 2×10^{13} genomů vektoru/ml infuzní roztok
onasemnogen abeparvovek
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

Tělesná hmotnost pacienta

2,6 – 3,0 kg

3,1 – 3,5 kg

3,6 – 4,0 kg

4,1 – 4,5 kg

4,6 – 5,0 kg

5,1 – 5,5 kg

5,6 – 6,0 kg

6,1 – 6,5 kg

6,6 – 7,0 kg

7,1 – 7,5 kg

7,6 – 8,0 kg

8,1 – 8,5 kg

8,6–9,0 kg

9,1–9,5 kg

9,6–10,0 kg

10,1–10,5 kg

10,6–11,0 kg

11,1–11,5 kg

11,6–12,0 kg

12,1–12,5 kg

12,6–13,0 kg

13,1–13,5 kg

13,6–14,0 kg

14,1–14,5 kg

14,6–15,0 kg

15,1–15,5 kg

15,6–16,0 kg

16,1–16,5 kg

16,6–17,0 kg

17,1–17,5 kg

17,6–18,0 kg

18,1–18,5 kg

18,6–19,0 kg

19,1–19,5 kg

19,6–20,0 kg

20,1–20,5 kg

20,6–21,0 kg

Datum přijetí:

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zolgensma 2×10^{13} genomů vektoru/ml infuzní roztok
onasemnogen abeparvovek
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5,5 ml
8,3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zolgensma 2×10^{13} genomů vektoru/ml infuzní roztok onasemnogen abeparvovek

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než bude Vašemu dítěti podán tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře Vašeho dítěte. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zolgensma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Zolgensma
3. Jak se přípravek Zolgensma podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zolgensma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zolgensma a k čemu se používá

Co je přípravek Zolgensma

Zolgensma je typ léku označovaný jako „genová terapie“. Obsahuje léčivou látku onasemnogen abeparvovek, která obsahuje lidský genetický materiál.

K čemu se přípravek Zolgensma používá

Zolgensma se používá k léčbě spinální svalové atrofie (anglická zkratka je SMA), vzácného a závažného dědičného onemocnění.

Jak působí přípravek Zolgensma

SMA propukne, pokud chybí gen potřebný k tvorbě nezbytné bílkoviny nazývané protein SMN (protein pro přežití motorického neuronu), nebo je tento gen abnormální. Nedostatek tohoto proteinu způsobuje odumírání nervů, které ovládají svaly (motorických neuronů). To má za následek ochabnutí svalů a jejich úbytek a pacient postupně přestává být schopen pohybu.

Tento léčivý přípravek účinkuje tak, že poskytuje plně funkční gen SMN, který pomáhá tělu tvořit dostatek proteinu SMN. Gen je dopraven do buněk, kde je zapotřebí, pomocí upraveného viru, který nezpůsobuje u člověka onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Zolgensma

Nepoužívejte přípravek Zolgensma

- pokud je Vaše dítě alergické na onasemnogen abeparvovek nebo jakoukoliv další složku tohoto léku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Lékař dítěte zkontroluje před léčbou přítomnost protilátek a posoudí, zda je přípravek pro dítě vhodný.

Problémy s játry

Promluvte si s lékařem nebo zdravotní sestrou svého dítěte předtím, než bude Vašemu dítěti podán tento lék, pokud Vaše dítě má nebo mělo jakékoliv problémy s játry. Tento léčivý přípravek může způsobovat zvýšení enzymů (bílkovin nacházejících se v těle) tvořených v játrech nebo poškození jater. Poškození jater může vést k závažným následkům, včetně selhání jater a úmrtí. Možné známky, které je třeba sledovat po podání tohoto léku Vašemu dítěti, zahrnují zvracení, žloutenku (zežloutnutí kůže nebo bělma očí) nebo sníženou bdělost (další informace viz bod 4). Okamžitě informujte lékaře Vašeho dítěte, pokud si všimnete, že se u Vašeho dítěte rozvinuly jakékoli příznaky naznačující poškození jater.

Před podáním přípravku Zolgensma absolvuje dítě krevní testy k ověření, jak dobře játra fungují. Vaše dítě bude také podstupovat pravidelné krevní testy po dobu nejméně 3 měsíců po podání ke sledování zvýšení hladiny jaterních enzymů.

Infekce

Infekce (např. nachlazení, chřipka nebo zánět nejmenších průdušek, tzv. bronchiolitida) před nebo po léčbě přípravkem Zolgensma může vést k závažnějším komplikacím. Pečovatelé a osoby v úzkém kontaktu s pacientem mají dodržovat postupy prevence infekcí (např. hygiena rukou, etiketa kašláním/kýcháním, omezení potenciálních kontaktů). Musíte dávat pozor na známky infekce, jako je kašel, dušnost, kýchání, rýma, bolest v krku nebo horečka. Okamžitě informujte lékaře Vašeho dítěte, pokud si všimnete, že se u Vašeho dítěte **před** nebo **po** léčbě přípravkem Zolgensma objeví jakékoli příznaky naznačující infekci.

Pravidelné krevní testy

Tento léčivý přípravek může snižovat počet krevních destiček (trombocytopenie). Po podání přípravku Zolgensma Vašemu dítěti je třeba věnovat pozornost možným známkám nízkého počtu krevních destiček, jako jsou abnormální vznik modřin nebo krvácení (další informace viz bod 4). Většina hlášených případů nízkého počtu krevních destiček se objevila během prvních tří týdnů po podání přípravku Zolgensma.

Přípravek Zolgensma může zvýšit hladinu srdeční bílkoviny označované jako troponin I, který může znamenat poškození srdce. Po podání tohoto přípravku Vašemu dítěti je třeba věnovat pozornost možným známkám srdečních potíží, jako jsou světle šedá nebo modrá barva kůže, potíže s dýcháním, otoky paží a nohou nebo břicha (další informace viz bod 4).

Před podáním přípravku Zolgensma podstoupí Vaše dítě krevní testy ke kontrole počtu krvinek (včetně červených krvinek a krevních destiček) a také hladiny troponinu I v těle. Podstoupí také krevní test ke kontrole hladiny kreatininu, jakožto ukazatele funkce ledvin. Dítě bude v období po léčbě také podstupovat pravidelné krevní testy ke sledování změn počtu krevních destiček a hladiny troponinu I.

Abnormální srážení krve v malých krevních cévách (trombotická mikroangiopatie)

Obecně během prvních dvou týdnů po léčbě přípravkem Zolgensma byly hlášeny případy pacientů s rozvojem trombotické mikroangiopatie. Trombotická mikroangiopatie je doprovázena poklesem počtu červených krvinek a buněk podílejících se na srážení krve (krevní destičky) a může vést k úmrtí. Vzniklé krevní sráženiny mohou ovlivnit ledviny Vašeho dítěte. Lékař může chtít zkontrolovat krev (počet krevních destiček) a krevní tlak Vašeho dítěte. Možné známky, které je třeba sledovat po podání přípravku Zolgensma, zahrnují snadnou tvorbu modřin, epileptické záchvaty (křeče) nebo snížený výdej moči (další informace viz bod 4). Pokud se u Vašeho dítěte objeví některý z těchto projevů, vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Poté, co bude Vaše dítě léčeno přípravkem Zolgensma, nebude moci darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky. Je to proto, že Zolgensma je léčivý přípravek určený pro genovou terapii.

Další léčivé přípravky a Zolgensma

Informujte lékaře dítěte nebo zdravotní sestru o všech lécích, které dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Prednisolon

Vašemu dítěti bude také podáván léčivý přípravek ze skupiny kortikosteroidů, jako je prednisolon, po dobu přibližně 2 měsíců nebo déle (viz také bod 3) jako součást léčby přípravkem Zolgensma. Kortikosteroid pomáhá zvládnout zvýšení jaterních enzymů, které by se u Vašeho dítěte mohlo vyvinout po podání přípravku Zolgensma.

Očkování

Vzhledem k tomu, že kortikosteroidy mohou ovlivnit imunitní (obraný) systém těla, **lékař Vašeho dítěte může rozhodnout o oddálení podání některých očkování** v době, kdy Vaše dítě podstupuje léčbu kortikosteroidy. Promluvte si s lékařem nebo zdravotní sestrou Vašeho dítěte, pokud máte nějaké dotazy.

Přípravek Zolgensma obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,6 mg sodíku v jednom ml, což odpovídá 0,23 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Jedna 5,5ml injekční lahvička obsahuje 25,3 mg sodíku a jedna 8,3ml injekční lahvička obsahuje 38,2 mg sodíku.

Další informace pro rodiče/pečovatele

Pokročilá SMA

Zolgensma může zachránit živé motorické neurony, nezachrání však ty odumřelé. Děti s méně závažnými příznaky SMA (jako jsou chybějící reflexy nebo snížené svalové napětí) mohou mít dostatek živých motorických neuronů, aby jim léčba přípravkem Zolgensma mohla významně prospět. Zolgensma nemusí tak dobře účinkovat u dětí se závažnou svalovou slabostí nebo paralýzou (ochrnutím), dýchacími problémy nebo u těch dětí, které nejsou schopny polykat, nebo mají těžké vývojové vady (jako jsou srdeční vady), včetně pacientů s SMA typu 0, protože ty mohou bránit možnému zlepšení po léčbě přípravkem Zolgensma. O podání tohoto přípravku rozhodne lékař dítěte.

Riziko nádorů spojených s možným vložením do DNA

Existuje možnost, že přípravky, jako je Zolgensma, mohou být vloženy do DNA buněk lidského těla. V důsledku toho může Zolgensma, vzhledem k povaze tohoto léčivého přípravku, přispívat k riziku vzniku nádorů. Je třeba, abyste si o tom promluvil(a) s lékařem Vašeho dítěte. V případě vzniku nádoru může lékař Vašeho dítěte odebrat vzorek pro další vyšetření.

Hygienická péče

Léčivá látka přípravku Zolgensma se může dočasně vylučovat prostřednictvím tělesných výměšků Vašeho dítěte; tomu se říká „vylučování virového vektoru“. Rodiče a pečovatelé musí dbát na správnou hygienu rukou po dobu jednoho měsíce po podání přípravku dítěti. Při přímém kontaktu s tělesnými tekutinami nebo výměšky dítěte je nutné nosit ochranné rukavice a následně si důkladně umýt ruce mýdlem a teplou tekoucí vodou nebo dezinfekčním prostředkem na bázi alkoholu. K likvidaci znečištěných plen a jiného odpadu používejte vždy dva sáčky. Jednorázové pleny je možné i nadále vyhazovat do domácího odpadu.

Pokračujte v dodržování těchto pokynů po dobu alespoň 1 měsíce po léčbě Vašeho dítěte přípravkem Zolgensma. Promluvte si s lékařem nebo zdravotní sestrou Vašeho dítěte, pokud máte nějaké dotazy.

3. Jak se přípravek Zolgensma podává

Přípravek Zolgensma bude podán lékařem nebo zdravotní sestrou, vyškolenými v léčbě onemocnění Vašeho dítěte.

Množství přípravku Zolgensma, které Vaše dítě dostane, stanoví lékař podle tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Přípravek Zolgensma se podává nitrožilně (do žíly), a to v jedné infuzi (kapačce) po dobu přibližně 1 hodiny.

Přípravek Zolgensma bude podán Vašemu dítěti pouze JEDNOU.

Vaše dítě bude také užívat prednisolon (nebo jiný kortikosteroid) podávaný ústy, s čímž začne 24 hodin před podáním přípravku Zolgensma. Dávka kortikosteroidu také závisí na tělesné hmotnosti dítěte. Celkovou dávku stanoví lékař.

Dítě bude kortikosteroidy dostávat denně po dobu asi 2 měsíců po podání přípravku Zolgensma nebo dokud se hladiny jaterních enzymů nevrátí na přijatelnou úroveň. Lékař bude pomalu snižovat dávku kortikosteroidu, dokud nebude možné léčbu zcela ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vyhleďte neodkladnou lékařskou péči, pokud se u Vašeho dítěte rozvine jakýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- modřiny nebo krvácení trvající delší dobu, než je obvyklé, pokud došlo k poranění Vašeho dítěte – toto mohou být známky sníženého počtu krevních destiček.
- světle šedá nebo modrá barva kůže, potíže s dýcháním (např. rychlé dýchání, dušnost), otoky paží a nohou nebo břicha – to mohou být známky možných problémů se srdcem.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvracení, žloutenka (zežloutnutí kůže nebo bělma očí) nebo snížená bdělost - mohou to být známky poškození jater (včetně selhání jater).
- snadná tvorba modřin, epileptické záchvaty (křeče), snížený výdej moči – mohou to být známky trombotické mikroangiopatie.

Promluvte si s lékařem nebo se zdravotní sestrou Vašeho dítěte, pokud se u Vašeho dítěte vyvinou jakékoliv jiné nežádoucí účinky. Patří k nim:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- zvýšení hladiny jaterních enzymů v krevních testech;

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zvracení.
- horečka;

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zolgensma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky, kteří budou připravovat a podávat léčivý přípravek.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na štítku injekční lahvičky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Injekční lahvičky se převážejí zmrazené (při teplotě $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo nižší).

Po přijetí se musí injekční lahvičky okamžitě uložit do chladničky ($2\text{ až }8\text{ }^{\circ}\text{C}$), a to v původním obalu. Léčba přípravkem Zolgensma se musí zahájit během 14 dnů od přijetí injekčních lahviček.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem. Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek bude podávat lékař, je odpovědný za správnou likvidaci přípravku. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zolgensma obsahuje

- Léčivá látka je onasemnogen abeparvovek. Jedna injekční lahvička obsahuje onasemnogen abeparvovek s nominální koncentrací 2×10^{13} genomů vektoru/ml.
- Dalšími složkami jsou trometamol, chlorid hořečnatý, chlorid sodný, poloxamer 188, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH), voda pro injekci.

Jak Zolgensma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zolgensma je čirý až lehce neprůhledný, bezbarvý až slabě bílý infuzní roztok.

Přípravek Zolgensma se dodává v injekčních lahvičkách obsahujících nominální plnicí objem 5,5 ml nebo 8,3 ml. Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Krabička bude obsahovat 2 až 14 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité upozornění: Před použitím si přečtěte souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Je třeba dodržovat místní pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.

Manipulace

- S přípravkem Zolgensma je třeba manipulovat asepticky, za sterilních podmínek.
- Při manipulaci nebo podání přípravku Zolgensma je nutno používat osobní ochranné prostředky (včetně rukavic, bezpečnostních brýlí, laboratorního pláště, rukávů). Pracovníci nesmí s přípravkem Zolgensma pracovat, pokud mají pořezanou nebo poškrábanou kůži.
- Veškerý rozlitý přípravek je nutno otřít gázovými tampóny a potřísněné místo dezinfikovat chlorovým roztokem a následně ubrousky s alkoholem. Veškerý materiál použitý při čištění je nutno vložit do dvou odpadních pytlů a zlikvidovat podle místních pokynů pro nakládání s biologickým odpadem.
- Všechny materiály, které mohly přijít do styku s přípravkem (tj. injekční lahvička, veškeré materiály použité k podání injekce včetně sterilních roušek a jehel) musí být zlikvidovány v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.

Náhodná expozice

Dbejte, aby nedošlo k náhodné expozici přípravku Zolgensma.

Při náhodném zasažení kůže je postižené místo nutno důkladně čistit mýdlem a vodou po dobu nejméně 15 minut. Při náhodném zasažení očí je postižené místo nutno důkladně oplachovat vodou po dobu nejméně 15 minut.

Uchování

Injekční lahvičky se musí převážet zmrazené (při teplotě $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo nižší). Po přijetí se musí injekční lahvičky okamžitě uložit do chladničky (2 až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), a to v původním obalu. Léčba přípravkem Zolgensma se musí zahájit během 14 dnů od přijetí injekčních lahviček. Před uložením přípravku v chladničce se musí na původní krabičce vyznačit datum příjmu.

Příprava

Injekční lahvičky je třeba před použitím rozmrazit,

- Balení obsahující až 9 injekčních lahviček: rozmrazujte přibližně 12 hodin v chladničce (2 až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) nebo 4 hodiny při pokojové teplotě (20 až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Balení obsahující až 14 injekčních lahviček: rozmrazujte přibližně 16 hodin v chladničce (2 až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) nebo 6 hodin při pokojové teplotě (20 až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Nepoužívejte přípravek Zolgensma, pokud nebyl rozmrazen.

Rozmrazený léčivý přípravek nelze znovu zmrazit.

Po rozmrazení přípravkem Zolgensma opatrně zakružte. **NETŘEPEJTE.**

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakýchkoli částic nebo změn barvy, jakmile byl zmrazený přípravek rozmrazen a před jeho podáním.

Po rozmrazení se má přípravek Zolgensma co nejdříve podat.

Podávání

Přípravek Zolgensma se pacientům podává pouze JEDNOU.

Dávka přípravku Zolgensma a přesný počet injekčních lahviček nutných pro každého pacienta se vypočítá podle tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2 a 6.5 v SmPC).

Pro podání přípravku Zolgensma natáhněte celý objem dávky do injekční stříkačky. Jakmile je objem dávky natažen do stříkačky, musí se podat do osmi hodin. Před podáním nitrožilní infuze pomocí žilního katétru odstraňte vzduch z injekční stříkačky. V případě blokády v primárním katétru se doporučuje zavést sekundární („záložní“) katétr.

Přípravek Zolgensma se podává formou jediné pomalé intravenózní infuze stříkačkovou pumpou přibližně 60 minut. Musí se podávat pouze intravenózní infuzí. Nesmí se podávat jako rychlá intravenózní injekce nebo bolus. Po dokončení infuze se má linka propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.

Může dojít k dočasnému vylučování přípravku Zolgensma, primárně tělesnými výměšky. Pečovatelé a rodiny pacientů je třeba následovně poučit o správném zacházení s tělesnými tekutinami a výměšky pacienta.

- Po dobu minimálně 1 měsíce od léčby přípravkem Zolgensma je nutné dodržovat zásady správné hygieny rukou (nošení ochranných rukavic a důkladné umytí rukou po manipulaci, a to teplou tekoucí vodou a mýdlem, nebo dezinfekčním prostředkem na bázi alkoholu) při přímém kontaktu s tělesnými tekutinami a výměšky pacienta.
- Jednorázové pleny je nutno uzavřít do dvou plastových sáčků a pak je možné je vyhodit do domácího odpadu.