

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  vektorgenom/ml oldatos infúzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### 2.1 Általános leírás

Az onaszemnogén abeparvovek egy génterápiás készítmény, amely a humán „survival motor neuron” (SMN-) fehérjét expresszálja. Ez egy nem replikálódó rekombináns adenoasszociált 9-es szerotípusú víruson (AAV9) alapuló vektor, amely a cytomegalovírus enhancer / csirke-béta-aktin-hibrid promoter által szabályozott humán SMN gén cDNS-ét tartalmazza.

Az onaszemnogén abeparvoveket humán embrionális vesesejtekben állítják elő rekombináns DNS-technológiával.

### 2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

$2 \times 10^{13}$  vektorgenom (vg) névleges koncentrációjú onaszemnogén abeparvoveket tartalmaz milliliterenként. Az injekciós üvegekből nem kevesebb, mint 5,5 ml vagy 8,3 ml mennyiség szívható ki. Az injekciós üvegek össz-számát és a töltőtér fogatok kombinációját az egyes kész csomagokban egyénileg alakítják ki az egyes betegek adagolási követelményeinek megfelelően, amely a testtömegüktől függ (lásd 4.2 és 6.5 pont).

#### Ismert hatású segédanyag

A készítmény 0,2 mmol nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Átlátszó vagy enyhén átlátszatlan, színtelen vagy halványfehér oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Zolgensma javallott:

- olyan, 5q spinalis muscularis atrophiában (SMA) szenvedő betegek kezelésére, akik biallélikus *SMN1*-gén mutációval rendelkeznek, és akiknél 1-es típusú SMA klinikai diagnózisát állították fel, vagy
- olyan, 5q SMA-ban szenvedő betegek kezelésére, akik biallélikus *SMN1*-gén mutációval és legfeljebb 3 *SMN2* gén kópiával rendelkeznek.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést klinikai központokban kell megkezdeni és beadni, a terápiát pedig a spinalis muscularis atrophiaában szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie.

Az onaszemnogén abeparvovek alkalmazása előtt kiindulási laborvizsgálatot kell végezni, melynek során legalább az alábbiakat kell meghatározni, többek között:

- AAV9-antitestvizsgálat megfelelően validált teszttel,
- májfunkció: glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), összbilirubin, albumin, protrombinidő, részleges thromboplastin idő (partial thromboplastin time, PTT), valamint nemzetközi normalizált arány (international normalised ratio, INR),
- kreatinin,
- teljes vérkép (beleértve a hemoglobint és a vérlemezkeszámot), valamint
- troponin-I.

Az onaszemnogén abeparvovekkel végzett kezelés időzítésének meghatározásakor gondolni kell arra, hogy a beadás után szorosan monitorozni kell a májfunkciót, a vérlemezkeszámot és a troponin-I-t, valamint hogy kortikoszteroid-kezelést is kell végezni (lásd 4.4 pont).

A súlyos szisztémás immunválasz megemelkedett kockázata miatt javasolt, hogy a betegek klinikailag stabilak legyenek általános egészségi állapotukat (például hidráltság és tápláltsági állapot, fertőzésmentesség) tekintve az onaszemnogén abeparvovek-infúzió beadása előtt. Akut vagy krónikus, nem kontrollált aktív fertőzések esetén addig el kell halasztani a kezelést, amíg nem sikerül megszüntetni a fertőzést és klinikailag stabilizálni a beteg állapotát (lásd a 4.2 pontban az Immunmodulációs kezelési rend alpontot, valamint a 4.4 pontban a Szisztémás immunválasz alpontot).

### Adagolás

Kizárólag egy adagos intravénás infúziós alkalmazásra.

A betegek  $1,1 \times 10^{14}$  vg/ttkg névleges dózisú onaszemnogén abeparvoveket kapnak. A teljes térfogatot a beteg testtömege alapján kell meghatározni.

Az 1. táblázat ismerteti a 2,6-21,0 kg testtömegű betegek számára ajánlott adagolást.

**1. táblázat: A beteg testtömege alapján ajánlott adagolás**

A beteg testtömeg-tartománya (kg)	Dózis (vg)	Teljes dózistérfogát <sup>a</sup> (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

<sup>a</sup> MEGJEGYZÉS: Az injekciós üvegek száma készletenként, valamint a szükséges készletek száma a testtömegtől függ. A dózistérfogatot a beteg testtömeg-tartományának felső határa alapján kell kiszámítani.

#### *Immunmodulációs kezelési rend*

Az onaszemnogén abeparvovek alkalmazása után immunválasz alakul ki az AAV9 kapszidjával szemben (lásd 4.4 pont). Ennek következtében megemelkedhet a máj transzamináz enzimjeinek szintje, megemelkedhet a troponin-I-szint vagy csökkenhet a vérlemezkeszám (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az immunválasz csökkentésére kortikoszteroidokkal végzett immunmoduláció ajánlott. Amikor lehetséges, a beteg oltási rendjét úgy kell módosítani, hogy igazodjon az onaszemnogén abeparvovek infúzió előtt és után egyidejűleg alkalmazott kortikoszteroid-kezeléshez (lásd 4.5 pont).

Az immunmodulációs kezelési rend megkezdése és az onaszemnogén abeparvovek alkalmazásának megindítása előtt meg kell vizsgálni a beteget, nincsenek-e bármilyen természetű aktív fertőző betegségekre utaló panaszai és tünetei.

Az onaszemnogén abeparvovek-infúzió beadása előtt 24 órával immunmodulációs kezelést ajánlott kezdeni az alábbi beosztásnak megfelelően (lásd 2. táblázat). Abban az esetben, ha a beteg nem reagál megfelelően az 1 mg/ttkg/nap orális prednizolonnal egyenértékű kezelésre, a klinikai állapota alapján meg kell fontolni, hogy szükséges-e gyermekgasztroenterológus vagy hepatológus gyermekorvos halakdékitalan szakvéleményének kérése és az ajánlott immunmódosító kezelés módosítása, beleértve a dózis emelését, az időtartam növelését vagy a kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését (lásd 4.4 pont). Ha a beteg nem tolerálja az orális kortikoszteroid-terápiát, intravénás kortikoszteroid alkalmazása is megfontolható a klinikai javallatnak megfelelően.

**2. táblázat: Az infúzió előtt és után alkalmazandó immunmodulációs kezelési rend**

Az infúzió beadása előtt	24 órával az onaszemnogén abeparvovek beadása előtt	Orális prednizolon napi 1 mg/ttkg-os dózisban (vagy ezzel egyenértékű kezelés másik kortikoszteroid alkalmazása esetén)
Az infúzió beadása után	30 napig (az onaszemnogén abeparvovek beadásának napját is beleértve)	Orális prednizolon napi 1 mg/ttkg-os dózisban (vagy ezzel egyenértékű kezelés másik kortikoszteroid alkalmazása esetén)
	28 nappal később:  <i>A nem jelentős eltéréseket mutató betegeknél (negatív klinikai vizsgálat, normál bilirubinszint és a normálérték felső határának (ULN) 2-szeresénél alacsonyabb GPT- és GOT-értékek a 30 napos időszak végén):</i>  <b>vagy</b>  <i>Azoknál a betegeknél, akiknél májfunkciós rendellenességek állnak fenn a 30 napos időszak végén: folytatás mindaddig, amíg a GOT- és GPT-értékek az ULN-érték 2-szerese alá nem csökkennek, és az összes többi vizsgálat (például összbilirubinszint) eredménye vissza nem áll a normál tartományba. Ezt követően 28 nap (vagy szükség szerint hosszabb idő) alatt fokozatos dóziscsökkentést kell végezni.</i>	A szisztémás kortikoszteroidok dózisát fokozatosan csökkenteni kell.  A prednizolon (vagy azzal egyenértékű szer másik kortikoszteroid alkalmazása esetén) dózisának fokozatos csökkentése, pl. 2 hétig napi 0,5 mg/ttkg, majd 2 hétig napi 0,25 mg/ttkg orális prednizolon  Szisztémás kortikoszteroidok (napi 1 mg/ttkg orális prednizolonnal egyenértékű)  A szisztémás kortikoszteroidok dózisát fokozatosan csökkenteni kell.

A májfunkciót (GPT, GOT, összbilirubin) rendszeres időközönként monitorozni kell legalább 3 hónapig az onaszemnogén abeparvovek-infúzió beadása után (az első hónap és a teljes kortikoszteroid-megvonási időszak során hetente, utána pedig még egy hónapig kettő hetenként), valamint más időpontokban is, amennyiben klinikailag javallott. Romló májfunkciós vizsgálati eredmények és/vagy akut betegség jeleinek vagy tüneteinek fellépése esetén az érintett betegeknél azonnali klinikai kivizsgálást kell kezdeni és szoros monitorozást folytatni (lásd 4.4 pont).

Ha a kezelőorvos a prednizolon helyett másik kortikoszteroidot alkalmaz, 30 nap után hasonló módon kell megfontolni és megközelíteni a dózis csökkentését.

## Különleges betegcsoportok

### *Vesekárosodás*

Az onaszemnogén abeparvovek biztonságosságát és hatásosságát még nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél; alaposan át kell gondolni az onaszemnogén abeparvovek alkalmazását. Nem szükséges fontolóra venni a dózis módosítását.

### *Májkárosodás*

Az onaszemnogén abeparvovek klinikai vizsgálataiban nem vizsgáltak olyan betegeket, akiknek a GPT-, GOT-, összbilirubinszintje (kivéve az újszülöttkori sárgaságot) meghaladta a normálérték felső határának [ULN] 2-szeresét, illetve a hepatitis B- vagy hepatitis C-szerológiai vizsgálatuk pozitív eredményt adott. Az onaszemnogén abeparvovek-kezelést alaposan át kell gondolni májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont). Nem szükséges fontolóra venni a dózis módosítását.

### *OSMN1/ISMN2 genotípus*

Nem szükséges fontolóra venni a dózis módosítását az *SMN1* gén biallélikus mutációjával érintett és az *SMN2* csupán egy kópiájával rendelkező betegeknél (lásd 5.1 pont).

### *Anti-AAV9 antitestek*

Nem szükséges fontolóra venni a dózis módosítását azoknál a betegeknél, akiknek az AAV9-antitestek titere kiinduláskor magasabb volt, mint 1:50 (lásd 4.4 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az onaszemnogén abeparvovek biztonságosságát és hatásosságát koraszülötteknél a teljes gesztációs kor elérése előtt nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Alaposan meg kell fontolni az onaszemnogén abeparvovek alkalmazását, ugyanis az egyidejű kortikoszteroid-kezelés kedvezőtlenül befolyásolhatja az idegrendszer fejlődését.

Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a 2 éves és ennél idősebb, vagy 13,5 kg fölötti testtömegű betegekkel kapcsolatban. Az onaszemnogén abeparvovek biztonságosságát és hatásosságát ilyen betegek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat az 5.1 pont ismerteti. Nem szükséges fontolóra venni a dózis módosítását (lásd 1. táblázat).

## Az alkalmazás módja

### *Intravénás alkalmazásra.*

Az onaszemnogén abeparvoveket egyszeri intravénás infúzió formájában alkalmazzák. A gyógyszert fecskendőpumpával kell beadni egyetlen intravénás infúzió formájában, lassú, körülbelül 60 perces infúzióban. Tilos intravénás lökésterápia vagy bólus formájában beadni.

Javasolt bevezetni egy második (tartalék) katétert is, arra az esetre, ha az elsődleges katéter elzáródna. Az infúzió befejezése után a szerelékét át kell öblíteni nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval.

### *A gyógyszer kezelése vagy beadása előtt alkalmazandó óvintézkedések*

Ez a gyógyszer genetikailag módosított mikroorganizmust tartalmaz. Az egészségügyi szakembereknek ennél fogva megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyűt, védőszemüveget, laboratóriumi köpenyt és alkarvédőt kell viselniük) a készítménnyel végzett munka vagy a készítmény beadása során (lásd 6.6 pont).

Az onaszemnogén abeparvovek előkészítésére, kezelésére, a véletlenszerű expozícióra és a készítmény ártalmatlanítására (beleértve a beteg salakanyagainak kezelését) vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

#### AAV9 elleni meglévő immunitás

Természetes expozíciót követően anti-AAV9-antitestek jöhetnek létre. Több vizsgálatot is végeztek az AAV9-antitestek általános populációban való prevalenciájára vonatkozóan, amelyek alacsony korábbi AAV9-expozíciós arányt igazoltak gyermekeknél és serdülőknél. Az onaszemnogén abeparvovek infúzió beadása előtt meg kell vizsgálni, hogy a beteg szervezetében vannak-e AAV9-antitestek. A vizsgálatot meg lehet ismételni, ha az AAV9-antitesttiter az 1:50 értéknél magasabbak. Még nem ismert, hogy az onaszemnogén abeparvovek alkalmazható-e biztonságosan és hatásosan 1:50 feletti anti-AAV9-antitesttiter esetén, és ha igen, milyen feltételek mellett (lásd 4.2 és 5.1 pont).

#### Előrehaladott stádiumú SMA

Mivel az SMA a motoros neuronok progresszív és irreverzibilis károsodásával jár, az onaszemnogén abeparvovek hatása a tüneteket mutató betegeknél a kezelés idején jelen lévő betegségteher mértékétől függ, a korábbi stádiumban alkalmazott kezelés potenciálisan nagyobb előnyökkel járhat. Noha az előrehaladott, tüneteket mutató SMA-s betegek motorikus fejlődése nem lesz ugyanolyan, mint egészséges kortársaiké, a génterápia klinikai előnyöket biztosíthat számukra; ezek mértéke attól függ, mennyire előrehaladott állapotban kapták a kezelést (lásd 5.1 pont).

A kezelőorvosnak figyelembe kell vennie, hogy a hatás jelentősen csökken a nagyfokú izomgyengeségben és légzési elégtelenségben szenvedő, a tartósan lélegeztetett és a nyelésképtelen betegeknél.

Az onaszemnogén abeparvovek előny/kockázat profilját tartós lélegeztetéssel életben tartott, gyarapodásképtelen, előrehaladott stádiumú SMA-ban szenvedő betegeknél nem igazolták.

#### Immunogenitás

Az onaszemnogén abeparvovek alkalmazása után immunválasz alakul ki az AAV9 kapszidjával szemben, melynek részeként antitestek fejlődnek ki az AAV9 kapszid ellen és T-sejt mediálta immunválasz jön létre a 4.2 pontban ajánlott immunmoduláló kezelési rend dacára (lásd még a „*Szisztémás immunválasz*” c. alpontot alább).

#### Hepatotoxicitás

Az immunmediált hepatotoxicitás rendszerint a GPT és/vagy a GOT szintjének emelkedésében manifesztálódik. Az onaszemnogén abeparvovek alkalmazásával akut súlyos májkárosodásról és akut májelégtelenségről, köztük végzetes kimenetelű esetekről számoltak be jellemzően az infúzió beadása után 2 hónapon belül, valamint annak ellenére, hogy a beteg kortikoszteroidot kapott az infúzió előtt és után. Az immunmediált hepatotoxicitás szükségessé teheti az immunmoduláló kezelési rend módosítását, például hosszabb ideig tartó alkalmazást, dózisémelést vagy a kortikoszteroidok fokozatos dóziscsökkentésének elnyújtását igényelheti (lásd 4.8. pont).

- Az onaszemnogén abeparvovek-kezelés kockázatait és előnyeit alaposan át kell gondolni már fennálló májkárosodásban szenvedő betegek esetén.
- A meglévő májkárosodásban vagy akut vírusos májfertőzésben szenvedő betegeknél nagyobb lehet a súlyos akut májkárosodás kockázata (lásd 4.2 pont).

- Egy  $\geq 8,5$  kg és  $\leq 21$  kg testtömegű (körülbelül 1,5 és 9 év közötti) gyermekeken végzett kis vizsgálat adatai a GOT- vagy GPT-emelkedés nagyobb gyakoriságát jelzik (24 betegből 23-nál), összehasonlítva a más vizsgálatokban megfigyelt GOT-/GPT-emelkedés gyakoriságával a  $< 8,5$  kg testtömegű betegekénél (99 betegből 31-nél) (lásd 4.8. pont).
- Az AAV vektor alkalmazása következtében gyakran emelkedik a transzamináz enzimek szintje.
- Súlyos akut májkárosodás és akut májelégtelenség következett be onaszemnogén abeparvovekkel. Beszámoltak végzetes kimenetelű akut májelégtelenség eseteiről (lásd 4.8 pont).
- Infúzió előtt minden beteg májfunkcióját klinikai és laboratóriumi vizsgálattal értékelni kell (lásd 4.2 pont).
- A potenciális transzamináz enzimszint-emelkedések mérséklése érdekében szisztémás kortikoszteroidot kell alkalmazni minden betegnek az onaszemnogén abeparvovek infúzió előtt és után (lásd 4.2 pont).
- A májfunkciót rendszeres időközönként ellenőrizni kell legalább 3 hónapig az infúziót követően és más időpontokban is, amennyiben klinikailag javallott (lásd 4.2 pont).
- Romló májfunkciós vizsgálati eredmények és/vagy akut májbetegség jeleinek vagy tüneteinek fellépése esetén az érintett betegekénél azonnali klinikai kivizsgálást kell végezni és szoros monitorozás alá kell helyezni őket.
- Májkárosodás gyanúja esetén javasolt azonnal gyermek gasztroenterológus vagy hepatológus gyermekorvossal konzultálni, ennek megfelelően változtatni az ajánlott immunmódosító terápiát, valamint további kivizsgálást végezni (például albumin, protrombinidő, PTT és INR).

A GOT-/GPT-/összbilirubinszintet hetente meg kell határozni az onaszemnogén abeparvovek-infúzió beadása utáni első hónapban, valamint a kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentésének teljes ideje során. A prednizolon dózisának fokozatos csökkentését mindaddig nem lehet elkezdni, amíg a GOT-/GPT-szint a normál érték felső határának (ULN) 2-szerese alá nem csökken és az összes többi mért érték (például az összbilirubinszint) vissza nem tér a normáltartományba (lásd 4.2 pont). Amennyiben a beteg klinikailag stabil állapotú és nem észlelhető jelentős elváltozás a kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentésének időszakának végén, a májfunkciót továbbra is monitorozni kell két hetenkénti gyakorisággal még egy hónapon keresztül.

### Thrombocytopenia

Az onaszemnogén abeparvovekkel végzett klinikai vizsgálatokban a thrombocytaszám átmeneti csökkenését figyelték meg, amely egyes esetekben megfelelt a thrombocytopenia kritériumainak. A legtöbb esetben a legalacsonyabb thrombocytaszám az onaszemnogén abeparvovek infúzió alkalmazása utáni első héten fordult elő.

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak olyan esetekről, amikor a vérlemezkeszám  $25 \times 10^9/l$ -re csökkent az alkalmazást követő három héten belül.

Az onaszemnogén abeparvovek infúzió előtt meg kell határozni a thrombocytaszámot, majd szorosan ellenőrizni kell az infúzió beadása utáni első három hét során és ezt követően rendszeresen, az első hónapban legalább hetente, a második és harmadik hónapban pedig minden második héten, amíg a thrombocytaszám vissza nem áll a kiindulási értékre.

Egy  $\geq 8,5$  kg és  $\leq 21$  kg testtömegű (körülbelül 1,5 és 9 év közötti) gyermekeken végzett kis vizsgálat adatai a thrombocytopenia nagyobb gyakoriságát jelzik (24 betegből 20-nál), összehasonlítva a más vizsgálatokban megfigyelt thrombocytopenia gyakoriságával a  $< 8,5$  kg testtömegű betegekénél (99 betegből 22-nél) (lásd 4.8. pont).



### Thromboticus microangiopathia

Számos esetben számoltak be thromboticus microangiopathia-ról (TMA) az onaszemnogén abeparvovek alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). Az esetek általában az onaszemnogén abeparvovek infúzió utáni első két hét során következtek be. A TMA akut és életet veszélyeztető állapot, amelyet thrombocytopenia, valamint microangiopathiás haemolyticus anaemia jellemez. Beszámoltak végzetes kimenetelű esetekről. Akut vesekárosodást is észleltek. Néhány esetben az immunrendszer egyidejű aktiválódásáról (pl. fertőzések, oltások) számoltak be (a vakcinák beadására vonatkozó információk a 4.2 és a 4.5 pontban olvashatók).

A thrombocytopenia a TMA kulcsfontosságú jellemzője, ezért a vérlemezkeszámot szorosan monitorozni kell az infúzió beadása utáni első három hét során és a továbbiakban is rendszeresen (lásd a „Thrombocytopenia” alpontot). Thrombocytopenia esetében haladéktalanul további kivizsgálást kell végezni, beleértve a haemolyticus anaemiára és a vesefunkció-zavarra irányuló diagnosztikai tesztek. Ha a betegnél TMA-nak megfelelő klinikai jelek, tünetek vagy laboreredmények jelentkeznek, azonnal szakorvosi konzultáció szükséges a TMA klinikai javallatnak megfelelő kezeléséhez. A gondozókat tájékoztatni kell a TMA jeleiről és tüneteiről, valamint fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ilyen tünetek jelentkezése esetén sürgősen kérjenek orvosi segítséget.

### Emelkedett troponin-I-szint

Az onaszemnogén abeparvovek infúzió után a cardialis troponin-I-szintek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Egyes betegeknél az emelkedett troponin-I-szintek potenciális szívizomszövet-sérülésre utalhatnak. A fenti leletek és az egereknél megfigyelt cardialis toxicitás alapján a troponin-I-szinteket meg kell határozni az onaszemnogén abeparvovek infúzió előtt és monitorozni kell az onaszemnogén abeparvovek infúzió után legalább 3 hónapig, vagy amíg a szintek vissza nem térnek az SMA betegekre vonatkozó normál referenciatartományba. Szükség esetén konzultálni kell kardiológus szakorvossal.

### Szisztémás immunválasz

A súlyos szisztémás immunválasz megemelkedett kockázata miatt javasolt, hogy a betegek klinikailag stabilak legyenek általános egészségi állapotukat (például hidráltás és tápláltsági állapot, fertőzésmentesség) tekintve az onaszemnogén abeparvovek-infúzió beadása előtt. A kezelést nem szabad aktív fertőzések fennállása idején elkezdni, legyenek azok akár akut fertőzések (például akut légúti fertőzések vagy akut hepatitis), akár nem kontrollált, krónikus fertőzések (például krónikus aktív hepatitis B), mindaddig, amíg a fertőzés el nem múlt és a beteg klinikai állapota nem stabilizálódott (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Ez az immunmodulációs kezelési rend (lásd 4.2 pont) befolyásolhatja a fertőzésekre (pl. légúti infekciókra) adott immunválaszt, aminek következtében súlyosbodhat a fertőzés klinikai lefolyása. Fertőzött betegek nem vehettek részt az onaszemnogén abeparvovek klinikai vizsgálatában. Az onaszemnogén abeparvovek infúzió beadása előtt és után fokozott körültekintés ajánlott a fertőzések megelőzése, monitorozása és kezelése során. Ajánlott a respiratórikus szinciciális vírus (RSV-) fertőzés kialakulását megakadályozó szezonális profilaktikus kezeléseket alkalmazni, és ezeket frissíteni. Amikor lehetséges, a beteg oltási rendjét úgy kell módosítani, hogy igazodjon az onaszemnogén abeparvovek infúzió előtt és után egyidejűleg alkalmazott kortikoszteroid-kezeléshez (lásd 4.5 pont).

Hosszan tartó vagy megemelt dózisú kortikoszteroid-kezelés esetén a kezelőorvosnak oda kell figyelnie a mellékvese-elégtelenség lehetőségére.

### Tumorgenitás kockázata a vektorintegráció következtében

Az AAV vektor DNS-ének a genomba történő integrációja miatt elméletileg fennáll a tumorgenitás kockázata.

Az onaszemnogén abeparvovok egy nem replikálódó AAV9 vektorból áll, amelynek DNS-e nagyrészt episzómális formában marad fenn. A rekombináns AAV esetében előfordulhatnak a vektor humán DNS-be történő véletlenszerű integrálódásának ritka esetei. Az egyes integrációs események klinikai jelentősége nem ismert, de elismert tény, hogy az egyéni integrációs események potenciálisan hozzájárulhatnak a tumorogenitás kockázatához.

Eddig nem számoltak be az onaszemnogén abeparvovok kezeléssel összefüggő rosszindulatú daganatos megbetegedésekről. Daganatos megbetegedés esetén fel kell venni a kapcsolatot a forgalombahozatali engedély jogosultjával a vizsgálathoz szükséges betegminták gyűjtésével kapcsolatos útmutatásért.

#### Szóródás

Az onaszemnogén abeparvovok átmenetileg távozhat a szervezetből, elsősorban a kiürülő salakanyagokon keresztül. A gondozókat és a betegek családját tájékoztatni kell, hogy a beteg székletét az alábbi utasításoknak megfelelően kezeljék:

- megfelelő kézhygiénére van szükség a beteg salakanyagaival való érintkezés esetén, az onaszemnogén abeparvovok kezelést követően minimum 1 hónapig.
- az eldobható pelenkákat két réteg műanyagba csomagolva ki lehet dobni a háztartási hulladékba (lásd 5.2 pont).

#### Vér-, szerv-, szövet- és sejttranszplantáció

A Zolgensma-val kezelt beteg nem adományozhat vért, szervet, szövetet vagy sejteket transzplantáció céljából.

#### Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 4,6 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,23%-ának felnőtteknél. Mindegyik 5,5 ml-es injekciós üveg 25,3 mg nátriumot tartalmaz, valamint mindegyik 8,3 ml-es injekciós üveg 38,2 mg nátriumot tartalmaz.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre az onaszemnogén abeparvovok alkalmazásával kapcsolatosan olyan betegeknél, akik hepatotoxikus gyógyszert kapnak vagy hepatotoxikus hatású szereket alkalmaznak. Az onaszemnogén abeparvovok biztonságosságát ilyen betegek esetében nem igazolták.

Az 5q SMA kezelésére alkalmazott hatóanyagok egyidejű alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

#### Oltások

Amikor lehetséges, a betegnél az oltási rendet úgy kell módosítani, hogy igazodjon az onaszemnogén abeparvovok infúzió előtt és után egyidejűleg alkalmazott kortikoszteroid-kezeléshez (lásd 4.2 és 4.4 pont). Szezonális RSV-profilaxis javasolt (lásd 4.4 pont). Élő kórokozókat tartalmazó vakcinákat, mint például az MMR- és a varicella elleni oltást tilos beadni immunszuppresszív hatású szteroidadagokat (legalább 2 hétig naponta alkalmazott 20 mg vagy 2 mg/ttkg prednizolont vagy ezzel egyenértékű készítményt) kapó betegeknél.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Terhes nőknél, illetve szoptatás alatt történő alkalmazását illetően nem állnak rendelkezésre humán adatok, fertilitási vagy reprodukciós állatkísérleteket pedig még nem végeztek.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az onaszemnogén abeparvovek nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az onaszemnogén abeparvovek biztonságosságát 99 betegnél értékelték, akik az ajánlott dózisban ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/ttkg) kaptak onaszemnogén abeparvoveket 5 nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban. Az alkalmazást követően a leggyakrabban jelentett nemkívánatos reakciók az emelkedett májenzim szint (24,2%), a hepatotoxicitás (9,1%), a hányás (8,1%), a thrombocytopenia (6,1%), az emelkedett troponinszint (5,1%) és a pyrexia (5,1%) voltak (lásd 4.4 pont).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ajánlott dózisú intravénás infúzióval kezelt összes betegnél azonosított onaszemnogén abeparvovekkel kapcsolatos, a kezeléssel ok-okozati összefüggésben álló nemkívánatos reakciókat a 3. táblázatban mutatjuk be. A mellékhatásokat gyakoriság és MedDRA szervrendszerek szerint csoportosították. A mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbi megegyezés szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### 3. táblázat: Az onaszemnogén abeparvovek mellékhatásainak táblázatos felsorolása

<b>Mellékhatások MedDRA SOC/PT és gyakoriság szerint</b>	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	thrombocytopenia <sup>1)</sup>
Nem gyakori	thromboticus microangiopathia <sup>2)3)</sup>
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	hányás
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Gyakori	hepatotoxicitás <sup>4)</sup>
Nem gyakori	akut májelégtelenség <sup>2)3)</sup>
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	láz
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori	emelkedett májenzim szintek <sup>5)</sup>
Gyakori	emelkedett troponinszint <sup>6)</sup>
<sup>1)</sup> A thrombocytopeniába beletartozik a thrombocytopenia és a csökkent vérlemezkeszám. <sup>2)</sup> A kezeléssel összefüggő mellékhatások, amelyeket nem a forgalombahozatal előtti klinikai vizsgálatokban jelentettek, beleértve a forgalomba hozatalt követő jelentéseket is. <sup>3)</sup> Végzetes kimenetelű eseteket is beleértve. <sup>4)</sup> A hepatotoxicitásba beletartozik a hepaticus steatosis és a hypertransaminasaemia. <sup>5)</sup> Az emelkedett májenzim szintekbe beletartozik: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett ammóniaszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint, emelkedett májenzim szint, emelkedett májfunkciós teszteredményértékek és a transzaminázok emelkedett szintje. <sup>6)</sup> Az emelkedett troponinszintbe beletartozik az emelkedett troponinszint, az emelkedett troponin T-szint és az emelkedett troponin I-szint is (amelyeket nem klinikai vizsgálatokban jelentettek, beleértve a forgalomba hozatalt követő jelentéseket is).	

## Válogatott mellékhatások leírása

### *Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*

A klinikai fejlesztési programban (lásd 5.1 pont) emelkedett, a normálérték felső határának [ULN] 2-szeresénél magasabb (és néhány esetben az ULN 20-szorosánál magasabb) transzaminázértékeket figyeltek meg az ajánlott dózissal kezelt betegek 31%-ánál. Ezek a betegek klinikailag tünetmentesek voltak és egyiküknél sem állt fenn klinikailag jelentős bilirubinszint-emelkedés. Az emelkedett szérumtranszamináz-szintek általában normalizálódtak prednizolon-kezelés mellett (lásd 4.2 és 4.4 pont), és a betegek klinikai maradványtünetek nélkül gyógyultak meg.

A forgalombahozatalt követően beszámoltak olyan gyermekekről, akiknél akut májelégtelenség jelei és tünetei (például sárgaság, coagulopathia, encephalopathia) alakultak ki jellemzően az onaszemnogén abeparvovekkel végzett kezelést követő 2 hónapon belül, annak ellenére, hogy az infúzió előtt és után is kaptak kortikoszteroidokat. Beszámoltak végzetes kimenetelű akut májelégtelenség eseteiről.

Egy vizsgálatban (COAV101A12306), amelybe 24,  $\geq 8,5$  kg és  $\leq 21$  kg testtömegű (köribelül 1,5 és 9 év közötti) gyermeket vontak be (közülük 21-en abbahagyták a korábbi SMA-kezelést), a 24 betegből 23-nál emelkedett transzaminázszinteket figyeltek meg. A betegek tünetmentesek voltak, és a bilirubinszint nem emelkedett. A GOT- és GPT-emelkedéseket kortikoszteroidok alkalmazásával kezelték, jellemzően hosszabb ideig (a 26. héten 17 beteg folytatta a prednizolon szedését, az 52. héten 6 beteg még mindig prednizolont kapott) és/vagy nagyobb dózissal.

### *Átmeneti thrombocytopenia*

A klinikai fejlesztési programban (lásd 5.1 pont) átmeneti thrombocytopeniát figyeltek meg több időpontban az adag beadását követően, ami rendszerint két héten belül megszűnt. A thrombocytaszám csökkenése a kezelés első hetében volt kifejezettebb. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak olyan esetekről, amikor a vérlemezkeszám átmenetileg  $< 25 \times 10^9/l$ -re csökkent az alkalmazást követő három héten belül (lásd 4.4 pont).

Egy vizsgálatban (COAV101A12306), amelybe 24,  $\geq 8,5$  kg és  $\leq 21$  kg testtömegű (köribelül 1,5 és 9 év közötti) gyermeket vontak be, a 24 betegből 20-nál thrombocytopeniát figyeltek meg.

### *A troponin I-szintek emelkedése*

Az onaszemnogén abeparvovek infúziót követően a kardiális troponin I-szintek legfeljebb 0,2 mikrogramm/l értékre történő emelkedését figyelték meg. A klinikai vizsgálati programban nem figyeltek meg klinikailag nyilvánvaló kardiológiai jelenségeket az onaszemnogén abeparvovek beadását követően (lásd 4.4 pont).

### *Immunogenitás*

Klinikai vizsgálatok során anti-AAV9-antitesttitereket mértek génterápia előtt és után (lásd 4.4 pont). Az összes olyan betegnek, aki onaszemnogén abeparvovek kezelést kapott, a kezelés előtti anti-AAV9-antitesttitere 1:50 vagy alacsonyabb volt. Az összes betegnél, az összes időpontban (1 kivételével) az AAV9-titerek szintje átlagosan emelkedett a kiinduláshoz viszonyítva az AAV9 peptiddel szembeni antitesttiterek esetében, ami az idegen vírusantigénre adott normál választ tükrözte. Egyes betegeknél az AAV9-antitesttiter a kimutathatósági határt meghaladó mértékben emelkedett, ennek ellenére ezeknél a betegeknél nem alakult ki potenciálisan klinikailag szignifikáns mellékhatás. Így elmondható, hogy a magas anti-AAV9-antitesttiterek és a mellékhatások lehetősége, illetve a hatásossági paraméterek között nem mutatható ki kapcsolat.

Az AVXS-101-CL-101 klinikai vizsgálatban 16 beteget szűrtek az anti-AAV9-antitesttiter tekintetében: tizenhárom betegnél a titer alacsonyabb volt, mint 1:50, és ezeket a betegeket bevonták a vizsgálatba. Három betegnél a titer magasabb volt, mint 1:50, közülük két betegnél újra megvizsgálták a titert a szoptatás elhagyása után, amikor is a titerük alacsonyabb volt, mint 1:50, így mindkét beteget bevonták a vizsgálatba. Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy korlátozni kell-e a szoptatást olyan nők esetében, akik szeropozitívak lehetnek az anti-AAV9-antitestek tekintetében. Az onaszemnogén abeparvovekkal végzett kezelés előtt az AAV9-antitestek titere az összes betegnél 1:50 vagy alacsonyabb volt, majd később az anti-AAV9-antitestek titere megemelkedett legalább 1:102 400 értékre, illetve akár 1:819 200 fölötti értékre.

Az antitestképződés kimutatása nagymértékben függ a teszt szenzitivitásától és specificitásától. Ezenkívül az antitest-pozitivitás (ideértve a neutralizáló antitesteket is) előfordulási gyakoriságát egy adott teszt esetében több tényező is befolyásolhatja, így pl. a teszt metodikája, a mintakezelés, a mintagyűjtés időzítése, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek és az alapbetegség.

Az onaszemnogén abeparvovekkal kezelt betegek egyikénél sem volt kimutatható a transzgénnel szembeni immunválasz.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok az onaszemnogén abeparvovek túlادagolására vonatkozóan. Ajánlott a prednizolon adagjának módosítása, a szoros klinikai megfigyelés és a laboratóriumi paraméterek monitorozása (a klinikai kémiai és hematológiai paramétereket is ideértve) a szisztémás immunválasz tekintetében (lásd 4.4 pont).

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: A váz- és izomrendszer betegségeinek egyéb gyógyszerei, ATC kód: M09AX09

#### Hatásmechanizmus

Az onaszemnogén abeparvovek génterápiás készítmény a „survival motor neuron” gén (*SMN1*) működő kópiáját hivatott bevinni a transzdukált sejtekbe, a betegség monogénikus kiváltó okának kezelésére. Azáltal, hogy alternatív SMN-fehérjeexpresszió forrást biztosít a motoros neuronokban, a készítmény várhatóan elősegíti a transzdukált motoros neuronok túlélését és működését.

Az onaszemnogén abeparvovek nem replikálódó, rekombináns AAV-vektor, amely az AAV9 kapszid segítségével adja le a stabil, teljes körűen működő humán *SMN*-transzgént. Kimutatták, hogy az AAV9 kapszid képes átjutni a vér-agy gáton és transzdukálni a motoros neuronokat. Az onaszemnogén abeparvovekben jelen lévő *SMN1* gén arra hivatott, hogy episzomális DNS-ként tartózkodjon a transzdukált sejtek magjában, és várhatóan huzamosabb ideig stabilan expresszálódik a posztmitotikus sejtekben. Ismereteink szerint az AAV9 vírus nem okoz betegséget embereknél. A transzgént önkomplementer, kettős szálú molekula formájában viszik be a célsejtekbe. A transzgén expresszálódását egy konstitutív promóter (cytomegalovírussal felerősített csirke-béta-aktin-hibrid) vezérli, ami folyamatos és tartós SMN-fehérjeexpressziót eredményez. A hatásmechanizmust nem klinikai vizsgálatok, és humán biológiai eloszlási adatok is alátámasztják.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

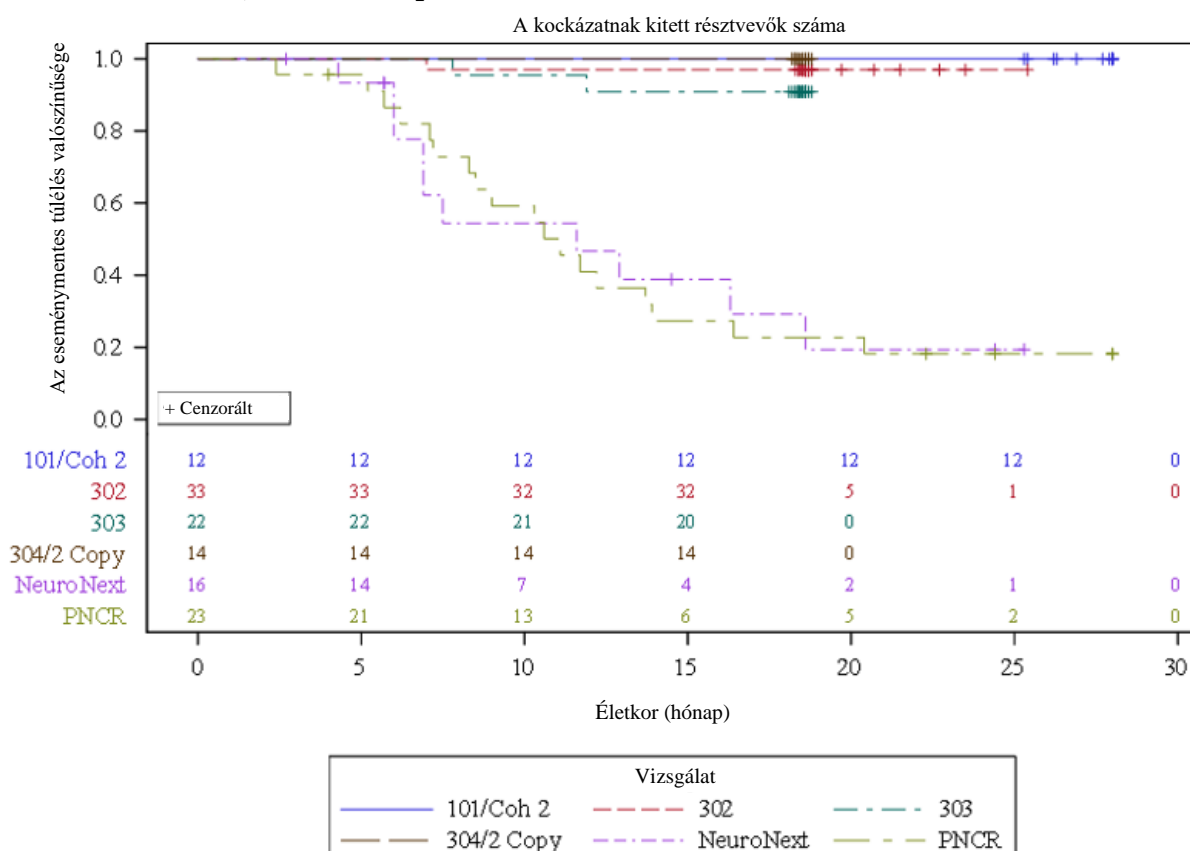
### AVXS-101-CL-303 – 1-es típusú SMA-ban szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálat

Az AVXS-101-CL-303 (CL-303-as számú vizsgálat) egy III. fázisú nyílt elrendezésű, egy karos, egyszeri adagolású klinikai vizsgálat az onaszemnogén abeparvovek terápiás adagban ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/ttkg) történő intravénás alkalmazásának értékelésére. Huszonkét 1-es típusú SMA-ban szenvedő és az SMN2 két kópiájával rendelkező beteget vontak be a vizsgálatba. Az onaszemnogén abeparvovek-kezelés előtt a 22 beteg közül senkinél sem kellett non-invazív (non-invasive ventilator, NIV) légzéstámogatást alkalmazni, és mindegyik beteget lehetett kizárólag szájon át táplálni (vagyis nem igényeltek nem orális táplálást). A CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders – a philadelphiai gyermekkórház neuromuscularis zavarokat vizsgáló tesztje csecsemők számára) átlagpontszáma kiinduláskor 32,0 volt (tartomány: 18–52). A 22 beteg átlagéletkora a kezelés időpontjában 3,7 hónap volt (0,5-5,9 hónap).

A 22 beválasztott betegből, 21 beteg tartós lélegeztetési igény nélkül maradt életben (vagyis ért el eseménymentes túlélést)  $\geq 10,5$  hónapos koráig, 20 beteg maradt életben  $\geq 14$  hónapos koráig (együttes elsődleges hatásossági végpont) és 20 beteg maradt életben eseménymentesen 18 hónapos koráig.

Három beteg nem fejezte be a vizsgálatot, közülük két betegnél következett be esemény (halál vagy tartós lélegeztetés); ez 90,9%-os (95%-os CI: 79,7% - 100,0%) eseménymentes túlélést (tartós lélegeztetés nélküli túlélést) jelent 14 hónapos korig, lásd 1. ábra.

#### 1. ábra A halál bekövetkeztéig vagy a tartós lélegeztetésig eltelt idő (hónapok) az onaszemnogén abeparvovek iv. vizsgálatainak összesítésében (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-2 kópia kohorsz)



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research (Gyermekgyógyászati neuromuscularis klinikai kutatás) természetes lefolyású csoport

NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (az idegtudományi kiválósági hálózat klinikai vizsgálatait) természetes lefolyású csoport

A CL-303 vizsgálatban részt vevő 14 betegnél, akik elérték azt a fejlődési mérföldkövet, hogy önállóan tudtak ülni legalább 30 másodpercig a vizsgálat során bármelyik viziten, a medián életkor, amelyben először tapasztalták a mérföldkő elérését 12,6 hónap volt (tartomány: 9,2-18,6 hónap). Tizenhárom beteg (59,1%) esetében a legalább 30 másodperces önálló ülés jelentette mérföldkő elérését a 18 hónapos vizitnél erősítették meg (összetett elsődleges végpont,  $p < 0,0001$ ). Egy beteg 16 hónapos korában érte el ezt a mérföldkövet, hogy önállóan tud ülni 30 másodpercig, de ezt nem tudták megerősíteni a 18. havi vizitnél. A CL-303 vizsgálatban videóval igazolt fejlődési mérföldkövek a 4. táblázatban vannak összefoglalva. Három beteg (13,6%) nem ért el egyetlen motoros fejlődési mérföldkövet sem, további 3 beteg (13,6%) esetében pedig a fej megtartása volt a maximális motoros fejlődési mérföldkő a 18 hónapos korban végzett vizsgálati záróvizit előtt.

**4. táblázat: A videóval dokumentált, motoros fejlődési mérföldkövek eléréséig eltelt medián idő – CL-303-as vizsgálat**

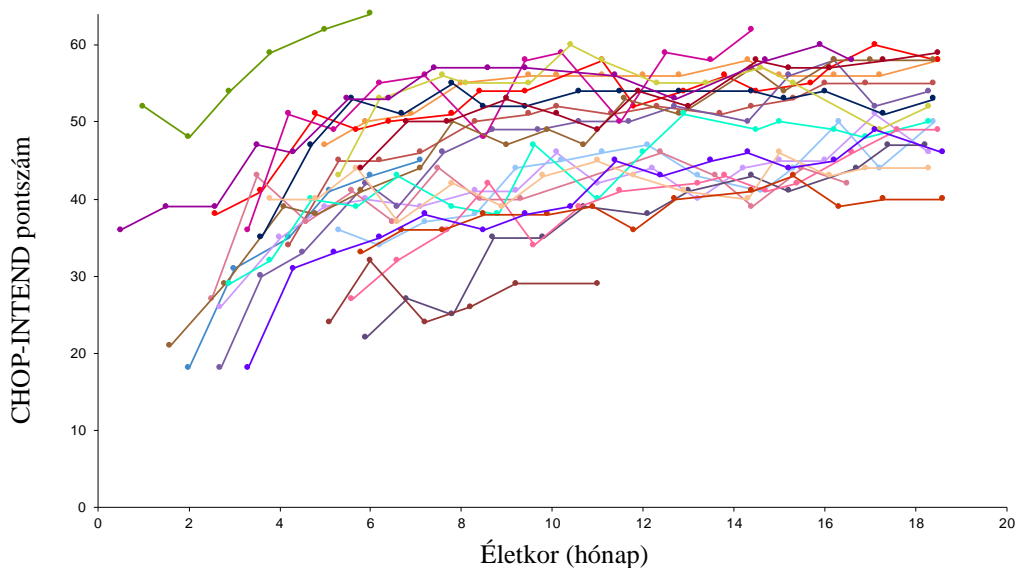
Videóval dokumentált mérföldkövek	A mérföldkövet elérő betegek száma n/N (%)	Medián életkor a mérföldkő elérésékor (hónap)	95%-os konfidenciaintervallum
Fej megtartása	17/20* (85,0)	6,8	(4,77 – 7,57)
Hátról oldalra fordul	13/22 (59,1)	11,5	(7,77 – 14,53)
Támasz nélkül ül 30 másodpercig (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17 – 15,20)
Támasz nélkül ül legalább 10 másodpercig (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00 – 16,17)

\*2 beteg az orvos beszámolója szerint kiinduláskor képes volt megtartani a fejét.

Egy beteg (4,5%) segítséggel járni is tudott 12,9 hónapos korában. A betegség természetes lefolyása alapján a vizsgálat belépési kritériumainak megfelelő betegek várhatóan nem lettek volna képesek támasz nélkül ülni. Továbbá a 22-ből 18 beteg nem igényelt légzéstámogatást 18 hónapos korában.

A CHOP-INTEND szerint végzett mérések alapján a mozgató funkció javulását is megfigyelték, lásd a 2. ábrát. Huszonegy beteg (95,5%) legalább 40-es CHOP-INTEND pontszámot, 14 beteg (63,6%) legalább 50-es CHOP-INTEND pontszámot, 9 beteg (40,9%) pedig legalább 58-as CHOP-INTEND pontszámot ért el. Az 1-es típusú kezeletlen SMA-ban szenvedő betegek szinte soha nem érnek el 40-es vagy ennél magasabb CHOP-INTEND pontszámot. Néhány beteg a CHOP-INTEND pontszám görbéjének ellaposodása ellenére is elért valamilyen motoros fejlődési mérföldkövet. Nem észleltek egyértelmű összefüggést a CHOP-INTEND pontszám és a motoros fejlődési mérföldkő elérése között.

**2. ábra CHOP-INTEND mozgató funkció pontszámok CL-303-as számú vizsgálat (N=22)**



**AVXS-101-CL-302 – 1-es típusú SMA-ban szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálat**

Az AVXS-101-CL-302 (CL-302-es számú vizsgálat) egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, egy karos, egyszeri adagolású klinikai vizsgálat az onaszemnogén abeparvovek terápiás adagban ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/ttkg) történő intravénás alkalmazásának értékelésére. Harminchárom 1-es típusú SMA-ban szenvedő és az SMN2 két kópiájával rendelkező beteget vontak be a vizsgálatba. Az onaszemnogén abeparvovek-kezelést megelőzően 9 beteg (27,3%) igényelt légzéztámogatást és 9 beteg (27,3%) esetén volt szükség a táplálás támogatására. A 33 beteg CHOP-INTEND átlagpontszáma kiinduláskor 27,9 volt (tartomány: 14–55). A 33 beteg átlagéletkora a kezelés időpontjában 4,1 hónap volt (tartomány: 1,8–6,0 hónap).

A 33 beválasztott betegből (teljesítők hatásossági populációja) egy beteg (3%) a vizsgálati tervben előre meghatározott tartományon kívül eső életkorban kapott készítményt, ezért ő nem szerepelt a kezelési szándék szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban. Az ITT populációt alkotó 32 beteg közül egy beteg (3%) meghalt a vizsgálat során a betegség progressziója miatt.

Az ITT populációt alkotó 32 beteg közül 14 beteg (43,8%) érte el azt a fejlődési mérföldkövet, hogy önállóan tudtak ülni legalább 10 másodpercig a 18. havi vizittel bezárólag bármelyik viziten (elsődleges hatásossági végpont). Ezt a mérföldkövet 15,9 hónapos medián életkorban érték el először a betegek (tartomány: 7,7–18,6 hónap). Az ITT populációban harmincegy beteg (96,9%) élt túl tartós lélegeztetés nélkül (eseménymentes túlélés)  $\geq 14$  hónapos koráig (másodlagos hatásossági végpont).

Az 5. táblázat foglalja össze a CL-302 vizsgálatban a teljesítők hatásossági populációját alkotó betegek videóval igazolt további fejlődési mérföldköveit a 18. havi vizittel bezárólag bármelyik viziten.

**5. táblázat A motoros fejlődési mérföldkövek videóval dokumentált eléréséig eltelt idő mediánja a CL-302-es vizsgálatban (teljesítők hatásossági populációja)**

Videóval dokumentált mérföldkövek	A mérföldkövet elérő betegek száma n/N (%)	Medián életkor a mérföldköv elérésekor (hónap)	95%-os konfidenciaintervallum
Fej megtartása	23/30* (76,7)	8,0	(5,8–9,2)
Hátról oldalra fordul	19/33 (57,6)	15,3	(12,5–17,4)
Támasz nélkül ül legalább 30 másodpercig	16/33 (48,5)	14,3	(8,3–18,3)

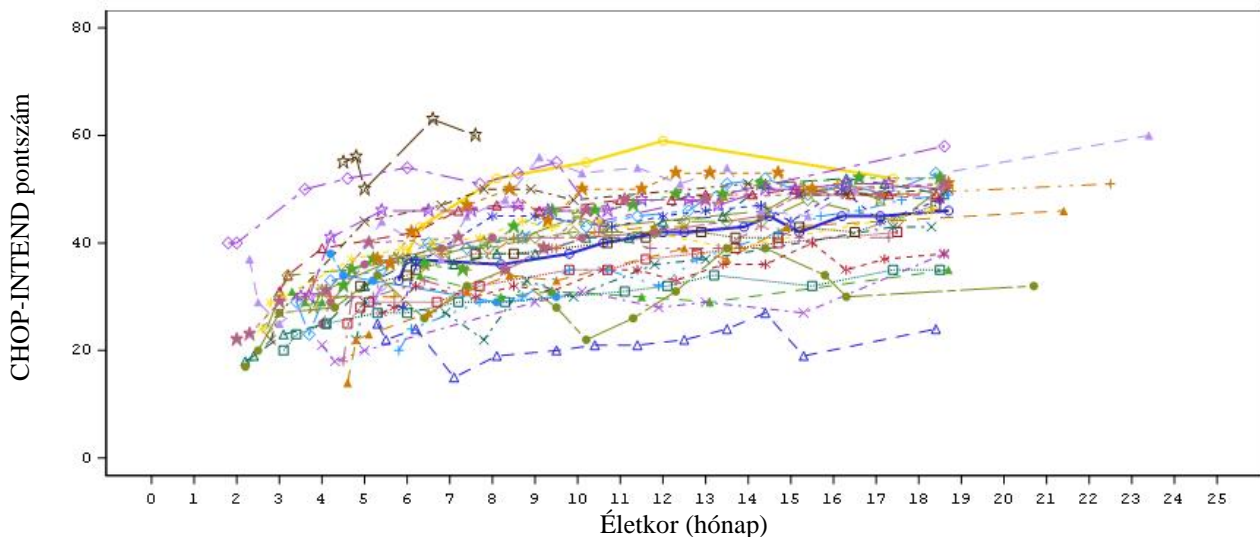
\*3 beteg az orvos beszámolója szerint kiinduláskor képes volt megtartani a fejét.



Egy beteg (3%) elérte a kúszás, a segítséggel való állás, az önálló állás, a segítséggel való járás és az önálló járás motoros fejlődési mérföldköveit egyaránt 18 hónapos korára.

A 33 beválasztott beteg közül 24 beteg (72,7%)  $\geq 40$ -es CHOP-INTEND pontszámot, 14 beteg (42,4%)  $\geq 50$ -es CHOP-INTEND pontszámot, 3 beteg (9,1%) pedig  $\geq 58$ -as CHOP-INTEND pontszámot ért el (lásd 3. ábra). Az 1-es típusú kezeletlen SMA-ban szenvedő betegek szinte soha nem érnek el 40-es vagy ennél magasabb CHOP-INTEND pontszámot.

**3. ábra CHOP-INTEND mozgatófunkció-pontszámok a CL-302-es számú vizsgálatban (teljesítők hatásossági populációja; N=33)\***



\*Megjegyzés: Az egyik beteg (---▲---) esetében a számítógépes program által kiszámolt összpontszám a 7. hónapos kontrollnál (összpontszám=3) érvénytelen. Nem pontoztak minden elemet, ezért az összpontszámot hiányzóknak (vagyis ki nem számoltak) kellett volna megadni.

*AVXS-101-CL-101 vizsgálat – 1-es típusú SMA-ban szenvedő betegekkel végzett I. fázisú klinikai vizsgálat)*

A CL-303-as vizsgálatban kapott eredményeket alátámasztja az AVXS-101-CL-101 vizsgálat (CL-101-es vizsgálat) (1-es típusú SMA-val érintett betegekkel végzett I. fázisú klinikai vizsgálat), amelyben az onszemnogén abeparvoveket egyszeri intravénás infúzió formájában adták be 3,6 kg és 8,4 kg közötti testtömegű (0,9–7,9 hónapos életkorú) 12 betegnek. Az összes kezelt beteg 14 hónapos korában eseménymentes volt, vagyis tartós lélegeztetés nélkül túlélte, szemben a természetes lefolyású vizsgálat betegcsoportjának 25%-ával. A vizsgálat végén (a dózis beadását követően 24 hónappal) az összes kezelt beteg eseménymentes volt, szemben a természetes lefolyású vizsgálat 8%-ával, lásd az 1. ábrát.

A dózis utáni 24. hónapi utánkövetésnél 12 beteg közül 10 beteg támasz nélkül tudott ülni  $\geq 10$  másodpercig, 9 beteg támasz nélkül tudott ülni  $\geq 30$  másodpercig, 2 beteg pedig tudott egyedül állni, valamint segítség nélkül járni. Tizenkettő beteg közül 1 nem érte el a fej megtartása maximális motoros fejlődési mérföldkövet 24 hónapos kora előtt. A CL-101 vizsgálatban részt vevő 12 beteg közül tíz beteget továbbra is követnek egy hosszú távú (az adagolást követően legfeljebb 6,6 évig tartó) vizsgálat keretében; 2021. május 23-án mind a 10 beteg életben volt és nem volt szükségük tartós lélegeztetésre. Ezeknél a betegeknél a korábban elért fejlődési mérföldkövek fennmaradtak továbbra is, vagy újabb mérföldköveket is sikerült elérniük, ideértve a támasszal ülés, a segítséggel való állás és az önálló járás képességét. A 10-ből 5 beteg nuszinerszen- vagy riszdiplám-kezelést is kapott egyidejűleg valamikor a hosszú távú vizsgálat során. Ezért a hatásosság fennmaradását és a mérföldkövek elérését nem lehet kizárólag az onszemnogén abeparvoveknek tulajdonítani az összes betegnél. A segítséggel való állás mérföldkövet két olyan beteg érte el újonnan, akik nem kaptak nuszinerszent vagy riszdiplámot ezen mérföldkövő elérése előtti bármely időszakban.

*AVXS-101-CL-304 vizsgálat – Még tünetmentes SMA-ban szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálat*

A CL-304 számú vizsgálat az onaszemnogén abeparvovek intravénás alkalmazását értékelő globális, III. fázisú, nyílt elrendezésű, egykaros, egyszeri adagolású vizsgálat, amelyet olyan 6 hetes vagy ennél fiatalabb, tüneteket még nem mutató újszülött betegek bevonásával végeznek, akik 2 vagy 3 SMN2 kópiával rendelkeznek (1. kohorsz, n=14 illetve 2. kohorsz, n=15).

**1. kohorsz**

A 2 SMN2 kópiával rendelkező kezelt 14 beteget 18 hónapos korukig utánkövezték. Az összes beteg eseménymentesen élt túl  $\geq$  14 hónapos koráig anélkül, hogy tartós lélegeztetésre lett volna szükségük.

Mind a 14 betegnek sikerült legalább 30 másodpercig ülnie önállóan bármelyik viziten a 18 hónapos korban esedékes vizittel bezárólag (elsődleges hatásossági végpont) 5,7-11,8 hónapos korukra. A 14 beteg közül 11-en 279 napos korukban vagy előtte képesek voltak önállóan ülni, ami 99-es percentilisnek felel meg ezen fejlődési mérföldkő tekintetében. Kilenc beteg érte el az önálló járás mérföldkőjét (64,3%). Mind a 14 beteg elérte 58-as vagy ennél magasabb CHOP-INTEND pontszámot bármelyik viziten a 18 hónapos korban esedékes vizittel bezárólag. Egyik beteg sem igényelt légzéztámogatást vagy táplálástámogatást a vizsgálat során.

**2. kohorsz**

A 3 SMN2 kópiával rendelkező kezelt 15 beteget 24 hónapos korukig utánkövezték. Az összes beteg esemény nélkül túlélte 24 hónapos koráig anélkül, hogy szükségük lett volna tartós lélegeztetésre.

Mind a 15 beteg önállóan, támasz nélkül tudott állni legalább 3 másodpercig (elsődleges hatásossági végpont), 9,5–18,3 hónapos korukra. A 15 beteg közül 14-en 514 napos korukban vagy előtte képesek voltak önállóan állni, ami 99-es percentilisnek felel meg ezen fejlődési mérföldkő tekintetében. Tizennégy beteg (93,3%) tudott önállóan járni (legalább öt lépést megtenni). Mind a 15 beteg  $\geq$  4-es skálázott pontszámot ért el a Bayley-III nagy- és finommozgás alteszten az életkor átlagához képest a szórás 2-szeresén belül bármelyik kiindulás utáni viziten, 24 hónapos korral bezárólag. Egyik beteg sem igényelt légzéztámogatást vagy táplálástámogatást a vizsgálat során.

*COAV101A12306 vizsgálat – SMA-ban szenvedő,  $\geq 8,5 - \leq 21$  kg testtömegű betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálat*

A COAV101A12306 egy már befejezett, III. fázisú nyílt elrendezésű, egy karos, egyszeri adagolású, multicentrikus klinikai vizsgálat az onaszemnogén abeparvovek terápiás adagban ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/ttkg) történő intravénás alkalmazásának értékelésére 24 SMA-ban szenvedő,  $\geq 8,5 - \leq 21$  kg testtömegű beteg gyermek részvételével (medián testtömeg: 15,8 kg). A betegek körülbelül 1,5 év és 9 év közöttiek voltak a gyógyszer alkalmazásakor. A betegek 2–4 SMN2 kópiával rendelkeztek (kettő [n=5], három [n=18], négy [n=1] kópia). Az onaszemnogén abeparvovekkel végzett kezelés előtt 24-ből 19 beteg kapott nuszinerszent 2,1 éves medián időtartamig (tartomány: 0,17–4,81 év), illetve 24-ből 2 beteg kapott riszdiplámot 0,48 éves medián időtartamig (tartomány: 0,11–0,85 év). Kiinduláskor a betegek a Hammersmith kiterjesztett, funkcionális motoros skálán (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE) átlagosan 28,3 pontot értek el, a felülvizsgált felső végtagi modul (Revised Upper Limb Module, RULM) átlagos pontszáma pedig 22,0 volt. Továbbá mindegyik beteg elérte a fej megtartása és a támasszal ülés mérföldköveket, huszonegyen képesek voltak támasz nélkül ülni, hatan pedig a lehető legmagasabb szintű mérföldköveket is elérték, azaz képesek voltak önállóan állni és önállóan járni.

Az 52. héten a HFMSE összpontszám kiinduláshoz képest bekövetkezett átlagos változása 3,7 pont volt (24-ből 18 betegnél). Az 52. héten a RULM összpontszám átlagos növekedése 2,0 pont volt (24-ből 17 betegnél). Négy beteg ért el újabb fejlődési mérföldköveket. A kiindulási viziten elért mérföldkövek a betegek többségénél az 52. hétig megmaradtak. Kettő olyan betegnél, akiknél nem igazoltak korábban elért fejlődési mérföldköveket, a HFMSE pontszámuk javult a kiinduláshoz képest az 52. hétre.

Az onaszemnogén abeparvoveket nem tanulmányozták klinikai vizsgálatokban az *SMN1* gén biállélikus mutációjával érintett és az *SMN2* csupán egy kópiájával rendelkező betegeknél.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az onaszemnogén abeparvovek spinalis muscularis atrophia az engedélyezett indikációban történő kezelésével kapcsolatos vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az onaszemnogén abeparvovekkel végeztek vektorkiürülési vizsgálatokat, amelyekben meghatározták a szervezetből nyál, vizelet, széklet és orrváladék útján kiürített vektor mennyiségét.

Infúzió után az onaszemnogén abeparvovek vektor DNS kimutatható volt a kiürítési mintákban. Az onaszemnogén abeparvovek elsősorban széklettel ürült. A kiürülés csúcspontját a betegek többségénél a dózis beadása után 7 napon belül észlelték a széklet, illetve a dózis beadása után 2 napon belül észlelték a nyál, a vizelet és az orrváladék vizsgálatokor. A vektor nagyrészt az adagolást követő 30 napon belül kiürül.

A biológiai eloszlást 5,7 hónapos, illetve 1,7 hónapos korban exitált két betegnél értékelték  $1,1 \times 10^{14}$  vg/ttkg adagú onaszemnogén abeparvovek infúziót követően. Mindkét esetben azt mutatták ki, hogy a vektor DNS a májban érte el a legmagasabb szintet. Vektor DNS-t ezenkívül a lépben, a szívben, a hasnyálmirigyben, az inguinalis nyirokcsomóban, a vázizomokban, a perifériás idegekben, a vesékben, a tüdőben, a belekben, a nemi szervekben, a gerincvelőben, az agyban és a thymusban is kimutatták. Az SMN-fehérje immunológiai festése során kimutatták, hogy az SMN általánosan expresszálódik a spinalis motoros neuronokban, az agyi neuronokban és gliasejtekben, valamint a szív-, máj-, vázizom- és más vizsgált szövetekben is.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Újszülött egereknek történő intravénás beadás után a vektor széles körben eloszlott, a legnagyobb mértékű vektor-DNS-szintet a szívben, a májban, a tüdőben és a vázizomzatban észlelték. A transzgen mRNS kifejeződése hasonló mintázatot mutatott. Fiatál, nem humán főemlősöknél végzett intravénás beadást követően a vektor széles körben eloszlott, amelyet a transzgen mRNS kifejeződése követett. A vektor DNS és a transzgen mRNS legnagyobb koncentrációja jellemzően a májban, az izomzatban és a szívben fordult elő. A vektor DNS-t és transzgen mRNS-t mindkét faj esetében kimutatták a gerincvelőben, az agyban és a gonádokban.

Kulcsfontosságú (pivotális), 3 hónapos egérxitológiai vizsgálatokban a toxicitás fő szerveiként a szívet és a májat azonosították. Az onaszemnogén abeparvovekkel kapcsolatos eltérések a szív kamrákban a következők voltak: dózisfüggő gyulladás, oedema és fibrosis. A szív pitvarokban gyulladás, thrombosis, myocardialis degeneratio/necrosis és fibroplasia volt megfigyelhető. Egerekkel végzett vizsgálatokban az onaszemnogén abeparvovekkel kapcsolatosan nem azonosítottak mellékhatás-mentes szintet (NoAEL, No Adverse Effect Level), mivel a kamrai myocardialis gyulladás/oedema/fibrosis és a pitvari gyulladás a legalacsonyabb vizsgált dózis mellett volt megfigyelhető ( $1,5 \times 10^{14}$  vg/ttkg). Ezt az adagot a maximális tolerált dózissal tekintjük és az ajánlott klinikai dózis körülbelül 1,4-szeresének. Az onaszemnogén abeparvovekkel kapcsolatos mortalitás az egerek többségénél pitvari thrombosishoz társult, és  $2,4 \times 10^{14}$  vg/ttkg dózissal volt megfigyelhető. A többi állat esetében a mortalitás okát nem határozták meg, habár mikroszkópos degenerációs/regenerációs elváltozásokat találtak ezeknek az állatoknak a szívében.

Egereknél a májban talált elváltozások hepatocellularis hypertrophia, Kupffer-sejt aktiváció és szórványos hepatocellularis necrosis voltak. Az onaszemnogén abeparvovek intravénás és (nem indikáció szerinti) intratekális alkalmazásának fiatal, nem humán főemlősökkel végzett hosszú távú toxicitásvizsgálatai során a májban talált elváltozások, köztük az egyes májsejtek necrosis és az ovális sejtek hiperpláziája részlegesen (iv.) vagy teljesen (it.) visszafordíthatónak bizonyultak.

Egy fiatal, nem humán főemlősökkel végzett 6 hónapos toxikológiai vizsgálatban az onaszemnogén abeparvovek egyszeri, klinikailag ajánlott intravénás adagjának alkalmazása, kortikoszteroid-kezelés mellett vagy anélkül akut, minimálistól enyhéig terjedő mononuclearis sejtes gyulladáshoz és neurondegenerációhoz vezetett a hátsó gyöki ganglionokban (dorsal root ganglia, DRG) és a trigeminus ganglionokban (TG), emellett gerincvelő axondegenerációt és/vagy gliosist okozott. Hat hónap elteltével ezek a nem progrediáló elváltozások teljesen elmúltak a TG-kben, valamint részben elmúltak (csökkent az incidenciájuk és/vagy súlyosságuk) a DRG-kben és a gerincvelőben. Az onaszemnogén abeparvovek intratekális (nem indikáció szerinti) alkalmazását követően ezeket az akut, nem progrediáló elváltozásokat minimálistól közepesig terjedő súlyossággal észlelték fiatal, nem humán főemlősöknél, melyek 12 hónap elteltével részben vagy teljesen rendeződtek. Ezek a nem humán főemlősöknél mutatkozó jelenségek nem társultak klinikailag megfigyelhető következményekkel, ezért ennek a klinikai jelentősége embereknél nem ismert.

Az onaszemnogén abeparvovekkel nem végeztek genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatokat.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

trometamol  
magnézium-klorid  
nátrium-klorid  
poloxamer 188  
sósav (a pH beállításához)  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

#### *Kiolvasztás után*

Miután kiolvadt, a gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani, és az eredeti dobozban 14 napig hűtve tárolható 2-8 °C-os hőmérsékleten.

Miután a dózishoz megfelelő mennyiséget felszívták a fecskendőbe, a készítményt 8 órán belül infundálni kell. Kezelje hulladékként a vektort tartalmazó fecskendőt, ha a tartalmát nem infundálták a 8 órás időintervallumon belül.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Fagyasztva ( $\leq -60$  °C-on) tárolandó és szállítandó.

Az átvételt követően azonnal hűtőszekrénybe (2-8 °C) kell helyezni tárolásra.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer kiolvadás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Az átvétel dátumát fel kell tüntetni az eredeti dobozon, mielőtt hűtőszekrénybe tennék a készítményt.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az onaszemnogén abeparvovek (20 mm-es klorobutil-gumi) dugóval és (lepattintható, alumínium) zárólemezzel ellátott, színes (műanyag) kupakos injekciós üvegben (10 ml-es polimer Crystal Zenith) kerül forgalomba, kétféle (5,5 ml-es vagy 8,3 ml-es) töltőtérfogattal.

Az egyes betegek onaszemnogén abeparvovek-adagját és a szükséges injekciós üvegek pontos számát a beteg testtömege alapján számolják ki (lásd a 4.2 pontot és az alábbi 6. táblázatot).

**6. táblázat: Doboz-/készletkonfigurációk**

Beteg testtömege (kg)	5,5 ml-es injekciós üveg <sup>a</sup>	8,3 ml-es injekciós üveg <sup>b</sup>	Injekciós üvegek száma dobozonként
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

Beteg testtömege (kg)	5,5 ml-es injekciós üveg <sup>a</sup>	8,3 ml-es injekciós üveg <sup>b</sup>	Injekciós üvegek száma dobozonként
20,1–20,5	1	13	14
20,6–21,0	0	14	14

<sup>a</sup> Az injekciós üveg névleges koncentrációja  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, és minimum 5,5 ml kiszívható térfogatot tartalmaz.

<sup>b</sup> Az injekciós üveg névleges koncentrációja  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, és minimum 8,3 ml kiszívható térfogatot tartalmaz.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

### Az injekciós üvegek átvétele és felolvasztása

- Az injekciós üvegeket fagyasztva ( $\leq -60$  °C) szállítják. Átvételkor az injekciós üvegeket azonnal hűtőbe (2 °C -8 °C) kell helyezni tárolásra, az eredeti dobozban. Az onaszemnogén abeparvovek kezelést el kell végezni az injekciós üvegek átvételétől számított 14 napon belül.
- Az injekciós üvegeket alkalmazás előtt fel kell olvasztani. Az onaszemnogén abeparvoveket nem szabad felhasználni, amíg ki nem olvadt.
- A legfeljebb 9 db injekciós üveget tartalmazó csomagolások esetében a készítmény körülbelül 12 óra alatt olvad fel a hűtőszekrényben. A legfeljebb 14 db injekciós üveget tartalmazó csomagolások esetében a készítmény körülbelül 16 óra alatt olvad fel a hűtőszekrényben. Alternatív megoldásként és azonnali felhasználás esetén a felolvasztást szobahőmérsékleten lehet végezni.
- A legfeljebb 9 db injekciós üveget tartalmazó csomagolások esetében a készítmény fagyasztott állapotból körülbelül 4 óra alatt olvad fel szobahőmérsékleten (20-25 °C-on). A legfeljebb 14 db injekciós üveget tartalmazó csomagolások esetében a készítmény fagyasztott állapotból körülbelül 6 óra alatt olvad fel szobahőmérsékleten (20-25 °C-on).
- Körkörös mozdulatokkal óvatosan keverje össze a felolvadt készítményt, mielőtt fecskendővel kiszívna belőle a megfelelő adagot. NE rázza fel!
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha részecskéket vagy elszíneződést észlel a lefagyasztott készítmény felolvadását követően, a beadást megelőzően.
- A kiolvasztott gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani.
- Kiolvadás után az onaszemnogén abeparvoveket mihamarabb be kell adni. Miután a dózisanak megfelelő mennyiséget felszívták a fecskendőbe, a készítményt 8 órán belül infundálni kell. Kezelje hulladékként a vektort tartalmazó fecskendőt, ha a tartalmát nem infundálták a 8 órás időintervallumon belül.

### Az onaszemnogén abeparvovek beadása a betegnek

Az onaszemnogén abeparvovek beadásához szívja fel a teljes dózistérfogatot a fecskendőbe. Távolítsa el a levegőt a fecskendőből, mielőtt infundálná a tartalmát vénás katéteren keresztül.

### Óvintézkedések a gyógyszer kezelésével, ártalmatlanításával és véletlenszerű expozíciójával kapcsolatban

Ez a gyógyszer genetikailag módosított mikroorganizmust tartalmaz. Be kell tartani az onaszemnogén abeparvovek kezelésével, ártalmatlanításával vagy a véletlenszerű expozícióval kapcsolatos megfelelő óvintézkedéseket:

- Az onaszemnogén abeparvovek fecskendőt aseptikusan kell kezelni steril körülmények között.
- Az onaszemnogén abeparvovek kezelése és beadása során személyi védőfelszerelést (a kesztyűt, védőszemüveget, laboratóriumi köpenyt és alkarvédőt is ideértve) kell viselni. Sérült (vágás vagy karcolás) bőrű személyzetnek tilos az onaszemnogén abeparvovekkel dolgoznia.

- A kiömlött vagy kifröccsent onaszemnogén abeparvoveket nedvszívó gézzel fel kell törölni és az érintett területet fertőtleníteni kell hipóval, majd alkoholos törlőkendővel. Minden tisztításra használt anyagot dupla zsákba kell helyezni és a biológiai hulladék kezelésére vonatkozó helyi előírások szerint ártalmatlanítani kell.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.
- Minden olyan anyagot, amely érintkezhetett az onaszemnogén abeparvovekkel (pl. injekciós üveg, a befecskendezéshez használt minden anyag, ideértve a steril kendőket és a tűket is) a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi biztonsági előírások szerint kell ártalmatlanítani.
- Kerülni kell az onaszemnogén abeparvovekkel szembeni véletlenszerű expozíciót. A bőr expozíciója esetén az érintett területet alaposan meg kell tisztítani szappannal és vízzel legalább 15 percig. A szem expozíciója esetén az érintett területet alaposan át kell öblíteni vízzel legalább 15 percig.

### Szóródás

Átmenetileg az onaszemnogén abeparvovek távozhat a szervezetből elsősorban a kiürülő salakanyagokon keresztül. A gondozókat és a betegek családját tájékoztatni kell a beteg testnedveinek és hulladékainak megfelelő kezeléséről szóló következő utasításokról:

- megfelelő kézhigiénére van szükség (védőkesztyű viselése, majd utána alapos kézmosás szappannal és meleg folyóvízzel vagy alkoholalapú kézfertőtlenítővel) a beteg testnedveivel és hulladékaival való érintkezés esetén, az onaszemnogén abeparvovek kezelést követően minimum 1 hónapig.
- Az eldobható pelenkákat dupla lezárt műanyag zsákba kell helyezni, és ki lehet dobni a háztartási hulladékba.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1443/001  
EU/1/20/1443/002  
EU/1/20/1443/003  
EU/1/20/1443/004  
EU/1/20/1443/005  
EU/1/20/1443/006  
EU/1/20/1443/007  
EU/1/20/1443/008  
EU/1/20/1443/009  
EU/1/20/1443/010  
EU/1/20/1443/011  
EU/1/20/1443/012  
EU/1/20/1443/013  
EU/1/20/1443/014  
EU/1/20/1443/015  
EU/1/20/1443/016  
EU/1/20/1443/017  
EU/1/20/1443/018

EU/1/20/1443/019  
EU/1/20/1443/020  
EU/1/20/1443/021  
EU/1/20/1443/022  
EU/1/20/1443/023  
EU/1/20/1443/024  
EU/1/20/1443/025  
EU/1/20/1443/026  
EU/1/20/1443/027  
EU/1/20/1443/028  
EU/1/20/1443/029  
EU/1/20/1443/030  
EU/1/20/1443/031  
EU/1/20/1443/032  
EU/1/20/1443/033  
EU/1/20/1443/034  
EU/1/20/1443/035  
EU/1/20/1443/036  
EU/1/20/1443/037

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. május 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. május 17.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG  
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Novartis Gene Therapies, Inc.  
2512 S. TriCenter Blvd  
Durham  
NC 27713  
Amerikai Egyesült Államok

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Ausztria

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Zolgensma felhasználása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal (National Competent Authority, NCA) az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát, a terjesztés módját vagy a program bármely egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy azokban a tagállamokban (Member State, MS), amelyekben a Zolgensma forgalomba kerül, a Zolgensma-t várhatólag felíró, kiadó vagy a betegnek beadó összes egészségügyi szakember (Healthcare Professional, HCP) megkapja a következő, egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató csomagot:

- Alkalmazási előírás
- Útmutató egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:

- A kezelés megkezdése előtt:
  - Az egészségügyi szakembernek értékelnie kell a beteg oltási rendjét;
  - Tájékoztatni kell a gondozó(ka)t a Zolgensma legfontosabb kockázatairól, valamint azok jeleiről és tüneteiről, beleértve a TMA-t, a májelégtelenséget és a thrombocytopeniát; a rendszeres vérmintavétel szükségességéről; a kortikoszteroid gyógyszer alkalmazásának fontosságáról; a salakanyagok hulladékba helyezésével kapcsolatos gyakorlati tanácsokról;
  - Tájékoztatni kell a gondozó(ka)t arról, hogy a Zolgensma infúzió beadása előtt és után fokozott körültekintés ajánlott a fertőzések megelőzése, monitorozása és kezelése során;
  - Ki kell vizsgálni, a beteg AAV9-antitestszintjét.
- Az infúzió beadásakor:
  - Ellenőrizni kell, hogy a beteg általános egészségi állapota lehetővé teszi-e az infúzió beadását (például elmúltak-e a fertőzései), vagy pedig halasztás szükséges;
  - Ellenőrizni kell, hogy a Zolgensma infúzió előtt megkezdték-e a kortikoszteroid-kezelést.
- Az infúziót követően:
  - A kortikoszteroid-kezelést legalább 2 hónapig folytatni kell; az adag fokozatos csökkentését mindaddig nem szabad megkezdeni, amíg a GOT-/GPT-szint a normál érték felső határának (ULN) 2-szerese alá nem csökken és az összes többi mért érték, például az összbilirubinszint vissza nem tér a normáltartományba;
  - A beteg állapotát szoros és rendszeres (klinikai és laboratóriumi) monitorozással kell nyomon követni legalább 3 hónapig;
  - Romló májfunkciós vizsgálati eredmények és/vagy akut betegség jeleinek vagy tüneteinek fellépése esetén azonnal ki kell vizsgálni az érintett betegeket;
  - Ha a beteg nem reagál megfelelően kortikoszteroidokra, illetve májkárosodás gyanúja esetén az egészségügyi szakember kérje gasztroenterológus vagy hepatológus gyermekorvos szakvéleményét;
  - TMA gyanúja esetén szakorvossal kell konzultálni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy azokban a tagállamokban (Member State, MS), amelyekben a Zolgensma forgalomba kerül, a tervezett Zolgensma-kezelésre váró vagy már Zolgensma-kezelésben részesült betegek ellátásában részt vevő összes személy megkapja a következő beteg-tájékoztató csomagot:

- Betegtájékoztató
- Útmutató gondozók számára

A betegtájékoztató csomag a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:

- Mi az SMA?
- Mi a Zolgensma és miként fejt ki hatását?
- A Zolgensma kockázatai.
- A Zolgensma-kezelés: fontos tudnivalók a kezelés előtt, az infúzió beadásának napján és a kezelést követően, beleértve, hogy mikor kell orvoshoz fordulni.
- Javasolt, hogy a betegek megfelelő általános egészségi állapotban legyenek (például hidrálttság és tápláltsági állapot, fertőzésmentesség tekintetében) a Zolgensma-kezelés előtt, máskülönben a kezelés halasztására lehet szükség.
- A Zolgensma fokozhatja a kis véregekben bekövetkező véralvadási rendellenesség (trombotikus mikroangiopátia) kockázatát. Az esetek általában az onaszemnogén abeparvovek infúzió utáni első két hét során következtek be. A trombotikus mikroangiopátia súlyos állapot, amely halálhoz is vezethet. Azonnal forduljon a kezelőorvoshoz, ha olyan jeleket és tüneteket észlel, mint például a véraláfutás, a görcsrohamok vagy a vizelet mennyiségének csökkenése. Gyermekénél rendszeres vérvizsgálatokat végeznek a kezelés után legalább 3 hónapig, hogy észleljék a vérlemezkesszám (a vér alvadásáért felelős sejtek) esetleges csökkenését. Az értékektől, valamint az egyéb jelektől és tünetektől függően további értékelésekre is szükség lehet.
- A Zolgensma csökkentheti a vérlemezkesszámot (trombocitopénia). Az esetek általában az onaszemnogén abeparvovek infúzió utáni első három hét során következtek be. Az alacsony vérlemezkesszám következő lehetséges jeleire figyeljen oda gyermekénél a Zolgensma alkalmazását követően: rendellenes véraláfutások vagy vérzések. Forduljon orvoshoz, ha a szokásosnál hosszabb ideig fennálló vérömlenyt vagy vérzést figyel meg gyermeke sérülése esetén.
- A Zolgensma miatt megnőhet a máj által termelt enzimek (a szervezetben található fehérjék) szintje. Néhány esetben a Zolgensma befolyásolhatja a máj működését és májkárosodást idézhet elő. A máj károsodása súlyos következményekhez, például májelégtelenséghez és halálhoz is vezethet. A következő lehetséges jelekre kell odafigyelnie, miután gyermeke megkapta ezt a gyógyszert: hányás, sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása) vagy csökkent éberség. Azonnal szóljon gyermeke kezelőorvosának, ha májkárosodásra utaló tünetek bármelyikét észleli gyermekénél. A Zolgensma-kezelés megkezdése előtt gyermekénél vérvizsgálatot végeznek, amellyel ellenőrzik a máj megfelelő működését. Emellett gyermekénél rendszeres vérvizsgálatokat végeznek a kezelés után legalább 3 hónapig, hogy észleljék a májenzimszintek esetleges emelkedését. Az értékektől, valamint az egyéb jelektől és tünetektől függően további értékelésekre is szükség lehet.
- Gyermeke kortikoszteroid-tartalmú gyógyszert, például prednizolont kap a Zolgensma-kezelés előtt és a Zolgensma-kezelés után még legalább 2 hónapig. A kortikoszteroid gyógyszer segít kezelni a Zolgensma hatásait, mint például a Zolgensma beadása után gyermekénél esetlegesen kialakuló májenzimszint-emelkedést.
- Forduljon a kezelőorvoshoz, ha a Zolgensma-kezelés előtt vagy után hányás lép fel, annak biztosítása érdekében, hogy emiatt ne hagy kimaradjon a kortikoszteroid egy adagja.
- A Zolgensma-kezelés előtt és után fontos a fertőzések megelőzése; ehhez kerülni kell az olyan szituációkat, amelyekben fokozott lehet gyermeke fertőződésének kockázata. A beteg gondozói és a vele szoros kapcsolatban álló személyek úgy járjanak el, hogy a magatartásuk segítse a fertőzések megelőzését (például gondoskodjanak a kéz tisztaságáról, köhögés vagy tüsszentés esetén megfelelő módon viselkedjenek és korlátozzák a lehetséges érintkezések számát). Azonnal tájékoztassa a kezelőorvost ha fertőzésre például légúti fertőzésre utaló jeleket és tüneteket (köhögés, ziháló légzés, tüsszögés, orrfolyás, torokfájás vagy láz) észlel az infúzió beadása előtt, mert ezek beadás előtti megjelenése a fertőzés elmúlásáig az infúzió beadásának elhalasztásához, illetve a Zolgensma-kezelés után, mert ezek megjelenése potenciálisan sürgős orvosi ellátást igénylő egészségügyi szövődményekhez vezethet.
- További hasznos információk (támogató kezelés, helyi szervezetek).
- Az orvos/gyógyszerrendelő szakember elérhetőségei.

- **Forgalomba hozatal követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p><b>Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó hatásossági vizsgálat (PAES):</b>            Az SMA-val diagnosztizált betegek kimeneteleinek további jellemzése és kontextusba helyezése érdekében – a Zolgensma hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát is ideértve – a forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy prospektív megfigyeléses regiszter vizsgálatot (AVXS-101-RG-001) egy megbeszélrt vizsgálati terv szerint és be kell nyújtania annak eredményeit.</p>	<p>Végleges vizsgálati jelentés 2038-ban.</p>

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ – ÁLTALÁNOS CÍMKESZÖVEG

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  vektorgenom/ml oldatos infúzió  
onaszemnogén abeparvovek

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

$2 \times 10^{13}$  vektorgenom/ml-nek megfelelő onaszemnogén abeparvoveket tartalmaz injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá trometamolt, magnézium-kloridot, nátrium-kloridot, poloxamer 188-at, sósavat és injekcióhoz való vizet.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

2 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 1 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 2 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
3 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 2 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 3 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
4 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 3 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 4 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
5 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 4 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 5 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
6 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 5 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 6 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
7 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 6 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 7 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
8 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 7 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 8 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
9 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 8 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 9 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
10 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 9 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 10 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
11 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 10 db 8,3 ml-es injekciós üveg



1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 11 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
12 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 11 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 12 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
13 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 12 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 13 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
14 db 8,3 ml-es injekciós üveg

## **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót  
Intravénás alkalmazásra  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra

## **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

### **EXP:**

Az átvételt követően 14 napon belül be kell adni.

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Mélyhűtve  $\leq -60$  °C-on tárolandó és szállítandó.  
Az átvételt követően azonnal hűtőszekrénybe kell helyezni 2-8 °C-on történő tárolásra.  
Az eredeti csomagolásban tárolandó.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Ez a gyógyszer genetikailag módosított mikroorganizmusokat tartalmaz.  
A fel nem használt gyógyszert vagy hulladékanyagot a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell ártalmatlanítani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ – VÁLTOZTATHATÓ ADATOK** (ezeket közvetlenül a külső dobozra kell nyomtatni a csomagolás idején)

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  vektorgenom/ml oldatos infúzió  
onaszemnogén abeparvovek  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

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

EU/1/20/1443/027 – 1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 10 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/028 – 11 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/029 – 2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 10 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/030 – 1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 11 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/031 – 12 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/032 – 2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 11 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/033 – 1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 12 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/034 – 13 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/035 – 2 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 12 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/036 – 1 db 5,5 ml-es injekciós üveg, 13 db 8,3 ml-es injekciós üveg  
EU/1/20/1443/037 – 14 db 8,3 ml-es injekciós üveg

## 6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A beteg testtömege

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

Az átvétel dátuma:

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  vektorgenom/ml oldatos infúzió  
onaszemnogén abeparvovek  
Intravénás alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

5,5 ml  
8,3 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Zolgensma $2 \times 10^{13}$ vektorgenom /ml oldatos infúzió onaszemnogén abeparvovek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó, gyermekét érintő bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni gyermekénél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Zolgensma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zolgensma gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zolgensma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zolgensma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Zolgensma és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Milyen típusú gyógyszer a Zolgensma?**

A Zolgensma úgynevezett génterápiás gyógyszer. Hatóanyaga az onaszemnogén abeparvovek, amely emberi genetikai anyagot tartalmaz.

##### **Milyen betegségek esetén alkalmazható a Zolgensma?**

A Zolgensma a gerinc eredetű izomsorvadás (spinális muszkuláris atrófia, SMA) nevű ritka, súlyos öröklött betegség kezelésére szolgál.

##### **Hogyan fejti ki hatását a Zolgensma?**

Az SMA betegség akkor fordul elő, ha a „survival motor neuron” (SMN, motoros neuron túlélési) esszenciális fehérjét előállító gén hiányzik a szervezetből vagy rendellenes változata van jelen. Az SMN-fehérje hiányában az izmokat vezérlő idegek (motoros neuronok) elpusztulnak. Ez izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezet, végül mozgásképtelenné válik a beteg.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy ellátja a szervezetet az SMN-gén teljes körűen működő génkópiájával, amely a továbbiakban elősegíti az elegendő mennyiségű SMN-fehérje termelését a szervezetben. A gént az emberi szervezet számára ártalmatlan, módosított vírus segítségével juttatják be azokba a sejtekbe, ahol szükség van rá.

#### **2. Tudnivalók a Zolgensma gyermekénél történő alkalmazása előtt**

##### **NE alkalmazza a Zolgensma-t**

- ha a gyermeke allergiás az onaszemnogén abeparvovekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Gyermeke kezelőorvosa a kezelés előtt antitest-vizsgálatokat is végez, annak eldöntése érdekében, hogy a gyógyszer alkalmas-e a gyermeke számára.

### Májproblémák

Ha gyermekének májproblémája van vagy volt, a gyógyszer beadása előtt beszéljen a gyermek kezelőorvosával vagy a gondozását végző szakemberrel. Ez a gyógyszer a máj által termelt enzimek (a szervezetben előforduló fehérjék) szintjének emelkedéséhez vagy májkárosodáshoz vezethet. A máj károsodása súlyos következményekhez, például májelégtelenséghez és halálhoz is vezethet. A következő lehetséges jelekre kell odafigyelnie, miután gyermeke megkapta ezt a gyógyszert: hányás, sárgaság (a bőr és a szemfehérje besárgulása) vagy csökkent éberség (további információkat a 4. pontban olvashat). Azonnal szóljon gyermeke kezelőorvosának, ha májkárosodásra utaló tünetek bármelyikét észleli gyermekénél.

A Zolgensma-kezelés elkezdése előtt a gyermeknél vérvizsgálatot végeznek annak meghatározására, hogy mennyire jó a máj működése. A kezelés után is, legalább 3 hónapig rendszeresen vérvizsgálatokat végeznek gyermekénél, a májenzimek emelkedésének ellenőrzése érdekében.

### Fertőzés

A Zolgensma-kezelés előtt vagy után kialakuló fertőzés (pl. megfázás, influenza vagy kishörgőgyulladás) súlyosabb szövödményekhez vezethet. A beteg gondozói és a vele szoros kapcsolatban álló személyek úgy járjanak el, hogy a magatartásuk segítse a fertőzések megelőzését (például gondoskodjanak a kéz tisztaságáról, köhögés vagy tüsszentés esetén megfelelő módon viselkedjenek és korlátozzák a lehetséges érintkezések számát). Figyeljen oda a fertőzésre utaló jelekre, mint például a köhögés, ziháló légzés, tüsszögés, orrfolyás, torokfájás vagy láz. Azonnal szóljon gyermeke kezelőorvosának, ha fertőzésre utaló tünetek bármelyikét észlelné gyermekénél a Zolgensma-kezelés **előtt** vagy **után**.

### Rendszeres vérvizsgálatok

Ez a gyógyszer csökkentheti a vérlemezkesszámot (trombocitopénia). Figyeljen oda az alacsony vérlemezkesszám lehetséges jeleire gyermekénél a Zolgensma alkalmazását követően, mint például a rendellenes véraláfutások vagy vérzések (további információkért lásd a 4. pontot). Az alacsony vérlemezkesszám észlelt esetei többségükben a Zolgensma beadása utáni első három hét során léptek fel a gyermekeknél.

A Zolgensma megemelheti a troponin-I elnevezésű, csak a szívre jellemző fehérje szintjét, ami a szív károsodására utalhat. Figyeljen oda a szívproblémákra utaló lehetséges jelekre gyermekénél a Zolgensma beadása után, mint például a sápadtszürke vagy kék bőrszín, légzési nehézség, a kar, a láb vagy a has duzzanata (további információkért lásd a 4. pontot).

A Zolgensma-kezelés elkezdése előtt gyermekénél vérvizsgálatot végeznek, amellyel ellenőrzik a vörösvérsejtek (köztük a vörösvértestek és vérlemezkék) számát és a szervezet troponin-I-szintjét. A kreatininszint meghatározására szintén vérvizsgálatot fognak végezni, mely azt jelzi, hogyan működnek a vesék. A kezelés után is bizonyos ideig gyermekénél rendszeresen végeznek majd vérvizsgálatokat, a vérlemezkesszám és troponin-I-szint változásának ellenőrzése érdekében.

### Rendellenes véralvadás a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia)

Beszámoltak olyan betegekről, akiknél trombotikus mikroangiopátia alakult ki általában az első két hét során a Zolgensma-kezelést követően. A trombotikus mikroangiopátia a vörösvértestek és a véralvadásban szerepet játszó alakos elemek (vérlemezkék) számának csökkenésével jár és végzetes lehet. Ezek a vérrögök hatással lehetnek a gyermeke veséjére. Lehetséges, hogy gyermeke kezelőorvosa ellenőrizni kívánja a gyermeke vérért (vérlemezkesszámát) és vérnyomását. A lehetséges jelek, melyekre figyelnie kell, miután gyermeke megkapta a Zolgensma-t, többek között a könnyen kialakuló véraláfutás, görcsrohamok (rángógörcs) vagy a vizelet mennyiségének csökkenése (további információkat a 4. pontban olvashat). Sürgősen forduljon orvoshoz, ha gyermekénél kialakul a felsorolt jelek valamelyike.

### Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

A Zolgensma-kezelés után gyermeke nem adományozhat vért, szervet, szövetet vagy sejteket. Ennek oka, hogy a Zolgensma génterápiás gyógyszer.

### **Egyéb gyógyszerek és a Zolgensma**

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben gyermeke által szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

### Prednizolon

Gyermeke körülbelül 2 hónapig vagy tovább egy prednizolonnak nevezett kortikoszteroid gyógyszert is fog kapni (lásd még 3. pont) a Zolgensma-kezelés részeként. A kortikoszteroid gyógyszer segít kezelni a Zolgensma beadása után gyermekénél esetlegesen kialakuló májenzimszint-emelkedést.

### Oltások

Mivel a kortikoszteroidok hatással lehetnek az immunrendszerre (a szervezet védelmére), **előfordulhat, hogy a gyermek kezelőorvosa elhalasztja egyes oltások beadását**, amíg gyermeke kortikoszteroid-kezelést kap. Ha bármilyen kérdése lenne, beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **A Zolgensma nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 4,6 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,23%-ának felnőtteknél. Mindegyik 5,5 ml-es injekciós üveg 25,3 mg nátriumot tartalmaz, valamint mindegyik 8,3 ml-es injekciós üveg 38,2 mg nátriumot tartalmaz.

### **További információk a szülők/gondozók számára**

#### Előrehaladott stádiumú SMA

A Zolgensma meg tudja menteni az élő mozgató idegsejteket, az elhaltakat azonban már nem. Az SMA kevésbé súlyos tüneteivel (például hiányzó reflexekkel vagy csökkent izomtónussal) érintett gyermekeknek elegendő mozgató idegsejtje lehet életben ahhoz, hogy jelentős előnyökkel járjon számukra a Zolgensma-kezelés. Lehetséges, hogy a Zolgensma nem hat annyira jól súlyos izomgyengeséggel vagy bénulással érintett, légzési problémákkal érintett vagy nyelni nem tudó gyermekeknél, vagy olyan gyermekeknél, akiknek súlyos fejlődési zavara (például a szívet érintő zavara) van, beleértve a 0-s típusú SMA-s betegeket is, ugyanis előfordulhat, hogy a Zolgensma-kezelés után korlátozott mértékű javulás lehetséges. Gyermeke kezelőorvosa eldönti, hogy gyermekének szüksége van-e erre a gyógyszerre.

#### A DNS-be való esetleges beépüléssel összefüggő daganatok kockázata

Fennál annak a lehetősége, hogy az olyan terápiák, mint a Zolgensma, be tudnak épülni az emberi test sejtjeinek DNS-ébe. Ennek következtében a Zolgensma a gyógyszer jellegéből adódóan hozzájárulhat a daganatok kialakulásának kockázatához. Ezt meg kell beszélnie gyermeke kezelőorvosával. Daganat előfordulása esetén gyermeke kezelőorvosa mintát vehet további vizsgálat céljából.

#### Higiénés intézkedések

A Zolgensma hatóanyaga átmeneti ideig távozhat a gyermek kiürített salakanyagain keresztül. Ezt a folyamatot szóródásnak nevezik. A szülőknek és gondozóknak be kell tartaniuk a megfelelő kézhigiénés szabályokat legfeljebb 1 hónapig miután a gyermek megkapta a Zolgensma-t. Viseljen védőkesztyűt, amikor közvetlenül gyermeke testfolyadékaival vagy hulladékokkal érintkezik, és mossa meg utána alaposan a kezét szappannal és meleg folyóvízzel vagy alkoholalapú kézfertőtlenítővel. A piszkos pelenkát és egyéb hulladékokat dupla zacskóban kell kidobni. Az eldobható pelenkákat ki lehet dobni a háztartási hulladékba.

Ezeket az utasításokat gyermeke Zolgensma-kezelése után legalább 1 hónapig követni kell. Ha bármilyen kérdése lenne, beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### 3. Hogyan kell alkalmazni a Zolgensma-t?

A Zolgensma-t a gyermeke betegségének kezelésében jártas kezelőorvos vagy gyermeke gondozását végző egészségügyi szakember adja be.

A kezelőorvos számítja ki a gyermekének beadott Zolgensma mennyiségét a gyermek testtömege alapján. A Zolgensma-t vénába (intravénásan) adják be egyszeri infúzió (érbe adott cseppek) formájában, hozzávetőlegesen 1 óra leforgása alatt.

#### A Zolgensma-t gyermeke csak EGYSZER kapja.

Gyermeke prednizolont (vagy más kortikoszteroidot) is fog kapni szájon át, melyet a Zolgensma beadása előtt 24 órával kezdenek el adni. A kortikoszteroid adagja gyermeke testtömegétől függ. Gyermeke kezelőorvosa számolja ki a beadandó teljes adagot.

Gyermeke a Zolgensma beadása után hozzávetőlegesen 2 hónapig naponta kapja még a kortikoszteroid-kezelést, vagy amíg a gyermek májenzim szintjei le nem csökkennek egy elfogadható szintre. A kezelőorvos lassan lecsökkenti a kortikoszteroid adagját, amíg a kezelést teljesen le nem lehet állítani.

Ha bármilyen további kérdése van, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is járhat mellékhatásokkal, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Forduljon sürgősen orvoshoz**, ha gyermekénél a következő súlyos mellékhatások bármelyike előfordul:

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ha gyermeke sérülése után a szokásosnál hosszabb ideig tart a véraláfutás vagy a vérzés – ezek a jelek alacsony vérulemezszámra utalhatnak;
- sápadtszürke vagy kék bőrszín, légzési nehézség (pl. gyors légzés, légszomj), a kar és a láb vagy a has duzzanata – ezek a jelek lehetséges szívproblémákra utalhatnak.

**Nem gyakori** (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányás, sárgaság (a bőr és a szemfehérje besárgulása) vagy csökkent éberség – ezek májkárosodásra utaló jelek lehetnek (beleértve a májelégtelenséget).
- könnyen kialakuló véraláfutás, görcsrohamok (rángógörcs), a vizelet mennyiségének csökkenése – ezek a trombotikus mikroangiopátia jelei lehetnek.

Beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha gyermekénél bármilyen más mellékhatás kialakul. Ilyenek lehetnek az alábbiak:

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- emelkedett májenzim szinteket mutató vérvizsgálati eredmények.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hányás;
- láz.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a gyermek kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Zolgensma-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az alábbi információk kizárólag a gyógyszert elkészítő és beadó egészségügyi szakembereknek szólnak.

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az injekciós üvegeket fagyasztva (-60 °C-on vagy ez alatt) szállítják.

Átvételkor az injekciós üvegeket azonnal hűtőbe (2 °C – 8 °C) kell helyezni tárolásra, az eredeti dobozban. A Zolgensma-kezelést el kell végezni az injekciós üvegek átvételétől számított 14 napon belül.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított mikroorganizmust tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert vagy a hulladékanyagokat a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Mivel ezt a gyógyszert orvos adja be, ezért ő felelős a készítmény helyes ártalmatlanításáért. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Zolgensma?**

- A készítmény hatóanyaga az onaszemnogén abeparvovek.  $2 \times 10^{13}$  vektorgenom/ml névleges koncentrációjú onaszemnogén abeparvoveket tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: trometamol, magnézium-klorid, nátrium-klorid, poloxamer 188, sósav (a pH beállítására) és injekcióhoz való víz.

### **Milyen a Zolgensma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Zolgensma átlátszó vagy enyhén átlátszatlan, színtelen vagy halványfehér oldatos infúzió.

A Zolgensma-t 5,5 ml-es vagy 8,3 ml-es névleges töltőtérfogatot tartalmazó injekciós üvegekben szállíthatják. Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Az egyes dobozok 2-14 db injekciós üveget tartalmaznak.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

**Gyártó**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Ausztria

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Németország

**Novartis Pharma GmbH**

Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Fontos: Használat előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított mikroorganizmusokat tartalmaz. Követni kell a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket.

**Kezelés**

- A Zolgensma-t aszeptikusan kell kezelni steril körülmények között.
- A Zolgensma kezelése és beadása során személyi védőfelszerelést (kesztyűt, védőszemüveget, laboratóriumi köpenyt és alkarvédőt is ideértve) kell viselni. Sérült (vágás vagy karcolás) bőrű személyzeti tagoknak tilos a Zolgensma-val dolgozniuk.
- A kiömlött vagy kifröccsent Zolgensma-t nedvszívó gézzel fel kell törölni és az érintett területet fertőtleníteni kell hipóval, majd alkoholos törlőkendővel. Minden tisztításra használt anyagot dupla zsákba kell helyezni és a biológiai hulladék kezelésére vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítani kell.
- A Zolgensma-val esetlegesen érintkező minden anyagot (pl. injekciós üveg, a befecskendezéshez használt minden anyag, ideértve a steril kendőket és a tűket is) a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi biztonsági előírások szerint kell ártalmatlanítani.

### Véletlenszerű expozíció

Kerülni kell a véletlenszerű Zolgensma-expozíciót.

A bőr véletlenszerű expozíciója esetén az érintett területet alaposan meg kell tisztítani szappannal és vízzel legalább 15 percig. A szem véletlenszerű expozíciója esetén az érintett területet alaposan át kell öblíteni vízzel legalább 15 percig.

### Tárolás

Az injekciós üvegeket fagyasztva (-60 °C-on vagy ez alatt) szállítják. Átvételkor az injekciós üvegeket azonnal hűtőbe (2 °C - 8 °C) kell helyezni tárolásra, az eredeti dobozban. A Zolgensma-kezelést el kell végezni az injekciós üvegek átvételétől számított 14 napon belül. Az átvétel dátumát fel kell tüntetni az eredeti dobozon, mielőtt hűtőszekrénybe tennék a készítményt.

### Előkészítés

Az injekciós üvegeket fel kell olvasztani használat előtt:

- A legfeljebb 9 db injekciós üveget tartalmazó csomagolások esetében a készítményt körülbelül 12 órán át kell olvasztani a hűtőszekrényben (2-8 °C-on) vagy 4 órán át szobahőmérsékleten (20-25 °C-on).
- A legfeljebb 14 db injekciós üveget tartalmazó csomagolások esetében a készítményt körülbelül 16 órán át kell olvasztani a hűtőszekrényben (2-8 °C-on) vagy 6 órán át szobahőmérsékleten (20-25 °C-on).

A Zolgensma-t nem szabad felhasználni amíg ki nem olvadt.

A kiolvasztott gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani.

Kiolvadás után a Zolgensma-t keverje össze finoman körkörös mozdulatokkal. NE rázza fel!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha részecskéket vagy elszíneződést észlel a lefagyasztott készítmény felolvadását követően, a beadást megelőzően.

Kiolvadás után a Zolgensma-t mihamarabb be kell adni.

### Alkalmazás

A Zolgensma-t csak EGYSZER kell beadni a betegnek.

Az egyes betegek Zolgensma adagját és a szükséges injekciós üvegek pontos számát a beteg testtömege alapján számolják ki (lásd Alkalmazási előírás, 4.2 pont és 6.5 pont).

A Zolgensma beadásához szívja fel a teljes dózistérfogatot a fecskendőbe. Miután a dózishoz megfelelő mennyiséget felszívta a fecskendőbe, a készítményt 8 órán belül infundálni kell. Távolítsa el a levegőt a fecskendőből, mielőtt beadná a tartalmát vénás katéteren keresztül. Javasolt bevezetni egy második (tartalék) katétert is, arra az esetre, ha az elsődleges katéter elzáródna.

A Zolgensma-t infúziós pumpával kell beadni egyetlen lassú intravénás infúzió formájában körülbelül 60 perc alatt. Kizárólag intravénás infúzió formájában szabad beadni. Tilos gyors intravénás injekcióként vagy bólusként beadni. Az infúzió befejeződése után a szerelékét át kell öblíteni nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval.

### Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.



Átmenetileg a Zolgensma ürülhet a szervezetből elsősorban a kiürülő salakanyagokon keresztül. A gondozókat és a betegek családját tájékoztatni kell a beteg testnedveinek és hulladékainak megfelelő kezeléséről szóló következő utasításokról:

- megfelelő kézhigiénére van szükség (védőkesztyű viselése, majd utána alapos kézmosás szappannal és meleg folyóvízzel vagy alkoholalapú kézfertőtlenítővel) a beteg testnedveivel és hulladékaival való érintkezés esetén, az onaszemnogén abeparvovek kezelést követően minimum 1 hónapig.
- Az eldobható pelenkákat dupla lezárt műanyag zsákba helyezve ki lehet dobni a háztartási hulladékba.