

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zolgensma 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Onasemnogenas abeparovėkas yra genų terapijos vaistinis preparatas, kuris ekspresuoja žmogaus motoneurono išgyvenamumo (SMN) baltymą. Tai nereplikuojamas rekombinantinis, adeno asocijuoto viruso serotipo 9 (AAV9) pagrindo vektorius, turintis žmogaus SMN geno cDNR, kurį kontroliuoja citomegaloviruso stiprintojo ir viščiukų β aktino hibrido promotorius.

Onasemnogenas abeparovėkas yra gaminamas žmogaus embrioninėse inkstų ląstelėse taikant rekombinantinės DNR technologiją.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename ml yra onasemnogenas abeparovėkas, jo nominalioji koncentracija 2×10^{13} vektoriaus genomų (vg). Flakonuose yra ne mažiau kaip 5,5 ml ar 8,3 ml turinio, kurį galima ištraukti. Bendras flakonų skaičius ir užpildymo tūrių kombinacija kiekvienoje užpildytoje pakuotėje bus parenkama atsižvelgiant į atskirų pacientų dozės skyrimo rekomendacijas priklausomai nuo jų svorio (žr. 4.2 ir 6.5 skyrius).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Šio vaistinio preparato ml yra 0,2 mmol natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus ar šiek tiek matinis, bespalvis ar šviesiai balkšvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zolgensma skirtas gydymui:

- pacientams, sergantiems 5q spinaline raumenų atrofija (SRA), esant geno *SMN1* bialelinei mutacijai ir klinikinei I tipo SRA diagnozei, arba
- pacientams, sergantiems 5q SRA, esant geno *SMN1* bialelinei mutacijai ir iki 3 geno *SMN2* kopijų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėtas ir taikomas atitinkamuose klinikiniuose centruose ir jį turi prižiūrėti gydytojas, turintis patirties su SRA sergančiais pacientais.

Prieš skiriant onasemnogeną abeparvoveką, reikia atlikti pradinio įvertinimo laboratorinius tyrimus, įskaitant toliau nurodytus (tačiau neapsiribojant tik šiais):

- AAV9 antikūnų tyrimą, naudojant tinkamai patvirtintą metodą,
- kepenų funkcijos tyrimus: alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo, bendrojo bilirubino kiekio, albumino kiekio, protrombino laiko, dalinio tromboplastino laiko (DTL) bei tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) tyrimus,
- kreatinino kiekio tyrimą,
- bendrą kraujo tyrimą (įskaitant hemoglobino koncentraciją ir trombocitų skaičių) ir troponino I tyrimą.

Nustatant gydymo onasemnogenu abeparvoveku laiką, reikia atidžiai apvarstyti kepenų funkcijos, trombocitų skaičiaus ir troponino I stebėjimo poreikį po suleidimo ir gydymo kortikosteroidais poreikį (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi yra padidėjusi rizika pasireikšti sunkiam sisteminiam imuniniam atsakui, rekomenduojama, kad prieš pradėdant skirti onasemnogeno abeparvoveko infuziją bendroji pacientų sveikatos būklė būtų kliniškai stabili (pvz., būtų pakankamos hidratacija ir mitybos būklė, nebūtų infekcijų). Jei pasireiškia ūminės ar lėtinės nekontroliuojamos aktyvios infekcijos, gydymą reikia atidėti, kol infekcija išnyks ir klinikinė paciento būklė bus stabili (žr. 4.2 skyriaus poskyrį „Imunomoduliacinis gydymas“ ir 4.4 skyriaus poskyrį „Sisteminis imuninis atsakas“).

Dozavimas

Tik vienkartinės dozės infuzijai į veną.

Pacientams bus skiriama nominali $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogeno abeparvoveko dozė. Bendras tūris apskaičiuojamas pagal paciento kūno svorį.

1 lentelėje pateikiama rekomenduojama dozė pacientams, sveriantiems 2,6–21,0 kg.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė pagal paciento kūno svorį

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

^a PASTABA: flakonų skaičius rinkinyje ir reikalingas rinkinių skaičius priklauso nuo svorio. Dozės tūrio skaičiavimui naudojama viršutinė riba paciento svorio skalėje.

Imunomoduliacinis gydymas

Imuninio atsako reakcija į AAV9 kapsidę pasireiškia po onasemnogeno abeparvoveko suleidimo (žr. 4.4 skyrių). Tai gali sukelti kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimą, troponino I rodiklių padidėjimą arba trombocitų skaičiaus sumažėjimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Norint slopinti imuninį atsaką, rekomenduojama atlikti imunomoduliaciją kortikosteroidais. Jei įmanoma, paciento skiepijimo grafikas turi būti pakoreguotas atsižvelgiant į kartu vartojamus kortikosteroidus prieš ir po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos (žr. 4.5 skyrių).

Prieš pradėdant imunomoduliacinį gydymą ir prieš skiriant onasemnogeną abeparvoveką reikia patikrinti, ar pacientui nėra aktyvios bet kokio pobūdžio infekcinės ligos požymių ir simptomų.

Likus 24 valandoms prieš onasemnogeno abeparvoveko infuziją rekomenduojama pradėti imunomoduliacinį gydymą laikantis toliau pateiktos schemos (žr. 2 lentelę). Jeigu bet kuriuo metu pacientas tinkamai nereaguoja į 1 mg/kg kūno svorio per parą geriamojo prednizolono ar ekvivalentinės dozės skyrimą, atsižvelgiant į klinikinę paciento ligos eigą reikia apsvarstyti skubios vaikų gastroenterologo ar kepenų ligų specialisto konsultacijos poreikį ir galimybę koreguoti rekomenduojamą imunomoduliacinį gydymą, įskaitant kortikosteroido dozės didinimą, ilgesnį vartojimą ar ilgesnį dozės mažinimo laikotarpį (žr. 4.4 skyrių). Jeigu pacientas netoleruoja per burną vartojamo kortikosteroido, galima apsvarstyti į veną leidžiamo kortikosteroido skyrimą, jei kliniškai reikalinga.

2 lentelė. Imunomoduliacinis gydymas prieš infuziją ir po jos

Prieš infuziją	24 val. prieš onasemnogeną abeparvoveką	Geriamasis prednizolonas 1 mg/kg per parą (arba ekvivalentas, jeigu skiriamas kitas kortikosteroidas)
Po infuzijos	30 dienų (įskaitant onasemnogeno abeparvoveko suleidimo dieną)	Geriamasis prednizolonas 1 mg/kg per parą (ar ekvivalentas, jeigu skiriamas kitas kortikosteroidas)
	Po to seka 28 dienos: <i>Pacientams, kurių rodiklių nuokrypiai nežymūs (normalūs klinikinio ištyrimo duomenys, bendras bilirubinas ir abu rodikliai – ALT ir AST – neviršija 2 x viršutinės normos ribos (VNR)) 30 dienų laikotarpio pabaigoje:</i> arba <i>Pacientams, kurių kepenų funkcijos nukrypimai išlieka 30 dienų laikotarpio pabaigoje: tęsti gydymą, kol AST ir ALT rodikliai bus mažesni nei 2 × VNR, o visi kiti rodikliai (pvz., bendrojo bilirubino kiekio) normalizuosis, po to dozę laipsniškai mažinti per 28 dienas ar prireikus per ilgesnį laikotarpį.</i>	Sisteminio poveikio kortikosteroidų dozę reikia mažinti laipsniškai. Nuoseklus prednizolono (ar ekvivalento, jeigu skiriamas kitas kortikosteroidas) dozės mažinimas, pvz., 2 savaitės po 0,5 mg/kg per parą ir tuomet 2 savaitės po 0,25 mg/kg per parą geriamojo prednizolono Sisteminio poveikio kortikosteroidai (atitinkantys 1 mg/kg per parą geriamojo prednizolono dozę) Sisteminio poveikio kortikosteroidų dozę reikia mažinti laipsniškai.

Kepenų funkciją (ALT, AST aktyvumą, bendrojo bilirubino kiekį) po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos reikia tirti reguliariais intervalais mažiausiai 3 mėnesius (kas savaitę pirmąjį mėnesį ir visu kortikosteroido dozės mažinimo bei nutraukimo laikotarpiu, o vėliau kas dvi savaites kitą mėnesį) ir kitu metu, jei kliniškai reikalinga. Pacientų, kuriems blogėja kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ir (arba) pasireiškia ūminės ligos požymių ar simptomų, būklę reikia nedelsiant kliniškai iširti bei atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Jei gydytojas vietoje prednizolono skiria kitą kortikosteroidą, laikomasi panašios taktikos, jei reikia, dozė laipsniškai mažinama ir nutraukiama per 30 dienų.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Onasemnogeno abeparvoveko saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neištirti ir jiems gydymą onasemnogenu abeparvoveku reikia skirti atsargiai. Dozės koregavimas neturėtų būti svarstomas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Į onasemnogeno abeparvoveko klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems ALT ar AST aktyvumas arba bendrojo bilirubino koncentracija (išskyrus dėl naujagimių geltos) > 2 kartus viršijo VNR, arba buvo nustatyti teigiami hepatito B ar hepatito C serologinių tyrimų rodmenys. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą onasemnogeno abeparvoveku reikia atidžiai apsvarstyti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Dozės koregavimas neturėtų būti svarstomas.

OSMNI/ISMN2 genotipas

Dozės koregavimas neturėtų būti svarstomas pacientams, kuriems yra geno *SMN1* bialelinė mutacija ir tik viena *SMN2* kopija.

Anti-AAV9 antikūnai

Dozės koregavimas neturėtų būti svarstomas pacientams, kurių pradinio įvertinimo anti-AAV9 antikūnų titrai yra virš 1:50 (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Onasemnogeno abeparvoveką saugumas ir veiksmingumas neišnešiotiems naujagimiams, kol jų amžius nepasieks pilno gestacinio amžiaus, neištirti. Duomenų nėra. Gydymą onasemnogeno abeparvoveku reikia skirti atsargiai, nes gydymas kartu su kortikosteroidais gali turėti neigiamą poveikį neurologiniam vystymuisi.

Turima nedaug patirties su vyresniais nei 2 metų pacientais arba kurių kūno masė didesnė nei 13,5 kg. Onasemnogeno abeparvoveko saugumas ir veiksmingumas tokiems pacientams neištirti. Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 5.1 skyriuje. Dozės koregavimas neturėtų būti svarstomas (žr. 1 lentelę).

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Onasemnogenas abeparvovekas leidžiamas kaip vienkartinė infuzija į veną. Jis turi būti leidžiamas su švirkšto pompa kaip viena lėta infuzija į veną, trunkanti apie 60 minučių. Negalima leisti į veną viso kiekio iškart arba kaip smūginės infuzijos (boliuso).

Rekomenduojama įvesti antrą („atsarginį“) kateterį tam atvejui, jei pirminis kateteris užsikimštų. Užbaigus infuziją, infuzinę sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų organizmų. Todėl tvarkant ir leidžiant šį vaistinį preparatą sveikatos priežiūros specialistai turi imtis reikiamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius akinius, laboratorinį chalata ir rankoves) (žr. 6.6 skyrių).

Išsamios onasemnogeno abeparvoveko ruošimo, tvarkymo, atsitiktinio poveikio ir atliekų šalinimo (įskaitant tinkamą kūno išskyrų tvarkymą) instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Ankstesnis imunitetas prieš AAV9

Anti-AAV9 antikūnai gali susidaryti po natūralios ekspozicijos. Keletas bendrojoje populiacijoje atliktų AAV9 antikūnų paplitimo tyrimų parodė, kad vaikų populiacijoje ankstesnio kontakto su AAV9 dažnis buvo mažas. Prieš atliekant onasemnogeno abeparovoko infuziją pacientai turi būti ištirti dėl AAV9 antikūnų. Pakartotinis tyrimas gali būti atliekamas, jei nustatyta, kad AAV9 antikūnų titras yra didesnis nei 1:50. Dar nežinoma, kokiomis sąlygomis galima saugiai ir veiksmingai skirti onasemnogeno abeparovoko infuziją, jei anti-AAV9 antikūnų yra daugiau nei 1:50 (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Pažengusi SRA

Kadangi SRA sąlygoja progresuojančius ir negrįžtamus motorinių neuronų pažeidimus, onasemnogeno abeparovoko nauda pacientams, kuriems jau pasireiškia ligos simptomai, priklauso nuo ligos sunkumo gydymo metu; jei gydymas pradamas anksčiau nauda būna potencialiai didesnė. Nors pacientai, kuriems reiškiasi pažengusios SMA simptomai, nepasieks tokio pat bendro motorinio išsivystymo kaip ligos nepaveikti sveiki bendraamžiai, jiems gali būti kliniškai naudinga skirti pakaitinę genų terapiją, atsižvelgiant į ligos sunkumą gydymo metu (žr. 5.1 skyrių).

Gydantis gydytojas turi atsižvelgti į tai, kad nauda žymiai sumažėja pacientams, kuriems pasireiškia giliųjų raumenų silpnumas ir kvėpavimo nepakankamumas, nuolat ventiliuojamiems ir negalintiems ryti pacientams.

Onasemnogeno abeparovoko naudos ir rizikos santykis pažengusia SRA sergantiems pacientams, kurių gyvybinės funkcijos palaikomos nuolatinės dirbtinės ventiliacijos pagalba ir be pilnavertiško vystymosi sąlygų, nenustatytas.

Imunogeniškas

Imuninio atsako reakcija į AAV9 kapsidę pasireiškia po onasemnogeno abeparovoko suleidimo, įskaitant antikūnų prieš AAV9 kapsidę susidarymą ir T ląstelių sukeltą imuninį atsaką, nepriklausomai nuo 4.2 skyriuje rekomenduoto imunomoduliacinio gydymo (taip pat žr. toliau poskyrį „Sisteminis imuninis atsakas“).

Toksinis poveikis kepenims

Imuninės kilmės toksinis poveikis kepenims paprastai pasireiškė padidėjusiu ALT ir (arba) AST aktyvumu. Po onasemnogeno abeparvoveko vartojimo nustatyta ir ūminės sunkios kepenų pažaidos bei ūminio kepenų nepakankamo atvejų, įskaitant mirtį lėmusius atvejus, kurių paprastai pasireiškė per 2 mėnesius po infuzijos, nepaisant to, ar prieš infuziją, ar po jos buvo skiriama kortikosteroidų. Pasireiškus imuninės kilmės toksiniam poveikiui kepenims gali prireikti koreguoti imunomoduliacinį gydymą, įskaitant kortikosteroido dozės didinimą, ilgesnį vartojimą ar ilgesnį dozės mažinimo laikotarpį (žr. 4.8 skyrių).

- Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų, reikia atidžiai apsvarstyti gydymo onasemnogenu abeparvoveku riziką ir naudą.
- Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų ar pasireiškė ūminė virusinė kepenų infekcija, gali padidėti ūminės sunkios kepenų pažaidos rizika (žr. 4.2 skyrių).
- Nedidelės imties klinikinio tyrimo su vaikais, kurių svoris buvo nuo $\geq 8,5$ kg iki ≤ 21 kg (apytikslis amžius nuo 1,5 metų iki 9 metų), duomenys parodė AST arba ALT aktyvumo rodiklių padidėjimą (23 iš 24 pacientų), palyginti su AST ir ALT aktyvumo padidėjimu kitų klinikinių tyrimų su pacientais metu, kurių svoris buvo $< 8,5$ kg (31 iš 99 pacientų) (žr. 4.8 skyrių).
- Paskyrus AAV vektoriaus preparatą dažnai padidėja aminotransferazių aktyvumo rodikliai.
- Paskyrus onasemnogeno abeparvoveko buvo ūminės sunkios kepenų pažaidos ir ūminio kepenų nepakankamumo atvejų. Nustatyta mirtį lėmusio ūminio kepenų nepakankamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių).
- Prieš atliekant infuziją reikia įvertinti visų pacientų kepenų funkciją atliekant klinikinį ištyrimą ir laboratorinius tyrimus (žr. 4.2 skyrių).
- Siekiant sumažinti potencialų aminotransferazių aktyvumo padidėjimą, visiems pacientams prieš ir po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos reikia skirti sisteminio poveikio kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių).
- Kepenų funkciją reikia tirti reguliariais intervalais mažiausiai 3 mėnesius po infuzijos ir kitu metu, jei kliniškai reikalinga (žr. 4.2 skyrių).
- Pacientų, kuriems blogėja kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ir (arba) pasireiškia ūminės ligos požymių ar simptomų, būklę reikia nedelsiant kliniškai iširti bei atidžiai stebėti.
- Įtarus kepenų pažaidą, rekomenduojama pacientą nusiųsti skubiai vaikų gastroenterologo ar kepenų ligų specialisto konsultacijai, koreguoti rekomenduojamą imunomoduliacinį gydymą bei toliau tirti kepenų funkciją (pvz., albumino kiekį, protrombino laiką, DTL ir TNS).

AST ir ALT aktyvumo bei bendrojo bilirubino kiekio rodiklius reikia tirti kas savaitę pirmąjį mėnesį po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos ir visu kortikosteroido dozės mažinimo bei nutraukimo laikotarpiu. Nereikėtų pradėti mažinti prednizolono dozės, kol AST ir ALT aktyvumas nesumažėja iki mažesnių kaip $2 \times$ VNR reikšmių bei visi kiti rodmenys (pvz., bendrojo bilirubino kiekis) negrįžta iki normalių reikšmių (žr. 4.2 skyrių). Jeigu nutraukus kortikosteroido skyrimą klinikinė paciento būklė yra stabili, o tyrimų rodmenys reikšmingai nenukrypę, kepenų funkciją reikia ir toliau tirti kitą mėnesį kas dvi savaites.

Trombocitopenija

Onasemnogeno abeparvoveko klinikinių tyrimų metu buvo stebimas laikinas trombocitų skaičiaus sumažėjimas, kai kuriais atvejais jis atitiko trombocitopenijos kriterijus. Daugeliu atveju mažiausias trombocitų skaičiaus rodiklis buvo stebimas pirmą savaitę po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką, gauta pranešimų apie trombocitų skaičiaus rodiklius $< 25 \times 10^9/l$, praėjus trims savaitėms po paskyrimo.

Trombocitų skaičiaus tyrimą reikia atlikti prieš onasemnogeno abeparvoveko infuziją, vėliau atidžiai stebėti pirmas tris savaites po infuzijos ir po to šį rodiklį reguliariai tirti, pirmąjį mėnesį – mažiausiai kartą per savaitę, antrą ir trečią mėnesį – kas antrą savaitę, kol trombocitų skaičius sugrįš į pradinį lygį.

Nedidelės imties klinikinio tyrimo su vaikais, kurių svoris buvo nuo $\geq 8,5$ kg iki ≤ 21 kg (apytikslis amžius nuo 1,5 metų iki 9 metų), duomenys parodė didesnę trombocitopenijos pasireiškimo dažnį (20 iš 24 pacientų), palyginti su trombocitopenijos dažniais, pastebėtais kitų klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių svoris buvo $< 8,5$ kg (22 iš 99 pacientų) (žr. 4.8 skyrių).

Trombinė mikroangiopatija

Gauta keletas pranešimų apie trombinės mikroangiopatijos (TMA) atvejus, kurie pasireiškė skiriant gydymą onasemnogenu abeparvoveku (žr. 4.8 skyrių). Šių atvejų paprastai pasireiškė per pirmąsias dvi savaites po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos. TMA yra ūminė ir gyvybei pavojinga būklė, kuriai būdinga trombocitopenija ir mikroangiopatinė hemolizinė anemija. Nustatyta ir mirtį lėmusių atvejų. Taip pat pastebėta ūminė inkstų pažeidimas. Kai kuriais atvejais gauta pranešimų apie kartu pasireiškusių imuninės sistemos suaktyvėjimą (pvz., po infekcijų, skiepijimo) (informaciją apie skiepijimą žr. 4.2 ir 4.5 skyriuose).

Trombocitopenija yra pagrindinis TMA požymis, todėl reikia atidžiai stebėti trombocitų skaičių pirmas tris savaites po infuzijos ir reguliariai po to (žr. poskyrį „Trombocitopenija“).

Trombocitopenijos atveju reikia nedelsiant atlikti tolesnį ištyrimą, įskaitant diagnostinius hemolizinės anemijos ir inkstų funkcijos sutrikimo tyrimus. Jei pacientams pasireiškia klinikinių požymių, simptomų ar laboratorinių tyrimų rezultatų, atitinkančių TMA, reikia nedelsiant kreiptis į specialistą, kuris padės valdyti TMA, kaip kliniškai reikalinga. Globėjai turi būti informuoti apie TMA požymius ir simptomus, taip pat, atsiradus tokiems simptomams, jiems turi būti nurodyta kreiptis skubios medicininės pagalbos.

Padidėjęs troponino I rodiklis

Po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos buvo stebimas širdies troponino I rodiklio padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriems pacientams troponino I koncentracijos padidėjimas gali rodyti galimą miokardo audinio pažeidimą. Atsižvelgiant į šiuos duomenis ir į su pelėmis atliktų tyrimų metu nustatyto toksinio poveikio širdžiai duomenis, reikia atlikti troponino I koncentracijos tyrimus prieš onasemnogeno abeparvoveko infuziją ir juos stebėti mažiausiai 3 mėnesius po infuzijos arba kol koncentracija sumažės iki normalaus lygio SRA sergantiems pacientams. Jei reikia, patariama pasikonsultuoti su kardiologu.

Sisteminis imuninis atsakas

Kadangi yra padidėjusi rizika pasireikšti sunkiam sisteminiam imuniniam atsakui, rekomenduojama, kad prieš pradėdant skirti onasemnogeno abeparovoko infuziją bendroji pacientų sveikatos būklė būtų kliniškai stabili (pvz., būtų pakankamos hidratacija ir mitybos būklė, nebūtų infekcijų). Gydomo negalima pradėti esant aktyvioms infekcijoms: arba ūminėms (tokioms, kaip ūminės kvėpavimo takų infekcijos arba ūminis hepatitas), arba nekontroliuojamoms lėtinėms (tokioms, kaip lėtinis hepatitas B), kol infekcija neišnyks, o paciento būklė netaps stabilia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Imunomoduliacinis gydymas (žr. 4.2 skyrių) taip pat gali paveikti imuninį atsaką į infekcijas (pvz., kvėpavimo takų), o tai gali sukelti sunkesnę infekcijos klinikinę eigą. Į klinikinius onasemnogeno abeparovoko tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta infekcijų. Prieš pradėdant skirti onasemnogeno abeparovoko infuziją ir po jos rekomenduojama imtis atidžių infekcijų prevencijos priemonių, jas stebėti ir gydyti. Rekomenduojama taikyti naujausią sezoninį profilaktinį gydymą, kuris apsaugo nuo respiracinio sincitinio viruso (RSV) infekcijos. Jeigu įmanoma, paciento vakcinacijos kalendorių reikia pakoreguoti taip, kad būtų galima pritaikyti kartu skiriamus kortikosteroidus prieš onasemnogeno abeparovoko infuziją ir po jos (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu gydymo kortikosteroidu trukmė yra ilga arba didinama jo dozė, gydantis gydytojas turi atsižvelgti į tai, kad gali pasireikšti antinksčių nepakankamumas.

Navikų susidarymo rizika dėl vektoriaus integravimosi

Yra teorinė navikų susidarymo rizika dėl AAV vektoriaus DNR integravimosi į genomą.

Onasemnogenas abeparovokas sudarytas iš nereplikuojamo AAV9 vektoriaus, kurio DNR daugiausia yra episominės formos. Retais atvejais galimas atsitiktinis rekombinantinio AAV vektoriaus integravimasis į žmogaus DNR. Pavienių integravimosi atvejų klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau reikia atsižvelgti, kad atskiri integravimosi atvejai gali prisidėti prie navikų susidarymo rizikos.

Iki šiol nebuvo nustatyta navikų susidarymo atvejų, susijusių su gydymu onasemnogenu abeparovoku. Pacientui nustačius naviką, reikia kreiptis į registruotoją dėl rekomendacijų paciento mėginių paėmimui tyrimams atlikti.

Preparato išsiskyrimas

Pasireiškia laikinas onasemnogeno abeparovoko išsiskyrimas, pirmiausia su kūno išskyromis.

Globėjams ir pacientų šeimos nariams reikia patarti laikytis šių tinkamo paciento išmatų tvarkymo instrukcijų:

- mažiausiai 1 mėnesį po gydymo onasemnogenu abeparovoku reikia laikytis tinkamos rankų higienos, jei bus tiesioginis kontaktas su paciento kūno išskyromis;
- vienkartinius vystyklus galima sudėti į sandarius dvigubus plastikinius maišelius ir išmesti su buitinėmis atliekomis.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Zolgensma gydomi pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donorais transplantacijai.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato ml yra 4,6 mg natrio, tai atitinka 0,23 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Kiekviename 5,5 ml flakone yra 25,3 mg natrio, o kiekviename 8,3 ml flakone yra 38,2 mg natrio.

4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Patirties su onasemnogeno abeparvoveko vartojimu pacientams, gydomiems hepatotoksiškais vaistiniais preparatais arba vartojančiais hepatotoksiškas medžiagas, yra nedaug. Onasemnogeno abeparvoveko saugumas šiems pacientams neištirtas.

Patirties su kartu vartojamais taikininiais 5q SRA veikiančiais vaistiniais preparatais yra nedaug.

Vakcinacijos

Jeigu įmanoma, paciento vakcinacijos kalendorių reikia pakoreguoti taip, kad būtų galima pritaikyti kartu skiriamus kortikosteroidus prieš onasemnogeno abeparvoveko infuziją ir po jos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Rekomenduojama sezoninė RSV profilaktika (žr. 4.4 skyrių). Gyvųjų vakcinų, tokių kaip MMR ir vėjaraupių, negalima skirti pacientams, vartojantiems imunosupresinę steroidų dozę (t. y. ≥ 2 savaites 20 mg arba 2 mg/kg kūno masės prednizolono arba ekvivalento dozę per parą).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra su žmonėmis gautų duomenų apie vartojimą nėštumo ir žindymo metu, ir nėra atlikta poveikio gyvūnų vislumui ar reprodukcijai tyrimų.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Onasemnogenas abeparvovekas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Onasemnogeno abeparvoveko saugumo savybės buvo įvertintos 99 pacientams, kurie vartojo rekomenduojamą šio vaistinio preparato dozę ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) 5 atvirųjų klinikinių tyrimų metu. Dažniausiai po vaistinio preparato suleidimo stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (24,2 %), toksinis poveikis kepenims (9,1 %), vėmimas (8,1 %), trombocitopenija (6,1 %), padidėjusi troponino koncentracija (5,1 %) ir karščiavimas (5,1 %) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos su visais pacientais, kurie buvo gydyti rekomenduojamos onasemnogeno abeparvoveko dozės infuzijomis į veną, kai nustatytas priežastinis ryšys su gydymu, pateikiamos 3 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Onasemnogeno abeparvoveko sukeltų nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sistemų klasę /pirmenybinį terminą ir dažnį	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Trombocitopenija ¹⁾
Nedažnas	Trombinė mikroangiopatija ²⁾³⁾
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	Vėmimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	Toksinis poveikis kepenims ⁴⁾
Nedažnas	Ūminis kepenų nepakankamumas ²⁾³⁾
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	Karščiavimas
Tyrimai	
Labai dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ⁵⁾
Dažnas	Padidėjusi troponino koncentracija ⁶⁾
¹⁾ Trombocitopenija, įskaitant trombocitopeniją ir sumažėjusį trombocitų skaičių. ²⁾ Apie šias su gydymu susijusias nepageidaujamas reakcijas buvo pranešta ne klinikinių tyrimų (atliktų iki vaistinio preparato registracijos) metu, įskaitant ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką pasireiškusius atvejus. ³⁾ Įskaitant mirtį lėmusius atvejus. ⁴⁾ Toksinis poveikis kepenims apima kepenų steatozę ir hipertransaminazemiją. ⁵⁾ Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas apima: padidėjusį alanino aminotransferazės aktyvumą, padidėjusį amoniako kiekį, padidėjusį aspartato aminotransferazės aktyvumą, padidėjusį gama-gliutamiltansferazės aktyvumą, padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą, padidėjusius kepenų funkcijos tyrimų rodmenis ir padidėjusį transaminazių aktyvumą. ⁶⁾ Padidėjusi troponino koncentracija apima padidėjusią troponino koncentraciją, padidėjusią troponino T koncentraciją ir padidėjusią troponino I koncentraciją (pranešimai gauti ne klinikinių tyrimų metu, įskaitant vaistinio preparato vartojimo atvejus po pateikimo į rinką).	

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Klinikinės plėtros programos metu (žr. 5.1 skyrių), kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas $> 2 \times \text{VNR}$ (o kai kuriais atvejais ir $> 20 \times \text{VNR}$) nustatytas 31 % pacientų, gydymui skiriant rekomenduojamą dozę. Šiems pacientams nepasireiškė klinikinių simptomų, ir nė vienam iš jų nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo bilirubino koncentracijos padidėjimo. Transaminazių aktyvumo padidėjimas kraujo serume paprastai normalizavosi po gydymo prednizolonu, ir pacientai pasveiko be klinikinių pasekmių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo nustatyta atvejų, kai vaikams pasireiškė ūminio kepenų nepakankamumo požymių ir simptomų (pvz., gelta, koagulopatija, encefalopatija), jų nustatyta paprastai per 2 mėnesius nuo gydymo onasemnogeno abeparvoveku pradžios, nepaisant prieš vaistinio preparato infuziją ir po jos skiriamų kortikosteroidų. Buvo nustatyta ir mirtį lėmusių ūminio kepenų nepakankamumo atvejų.

Klinikinio tyrimo (COAV101A12306) metu, įskaitant 24 vaikus, kurių svoris buvo nuo $\geq 8,5$ kg iki ≤ 21 kg (apytikslis amžius nuo 1,5 metų iki 9 metų; 21 iš jų buvo nutrauktas ankstesnis SRA gydymas), 23 iš 24 pacientų buvo pastebėtas transaminazių aktyvumo padidėjimas. Šiems pacientams nepasireiškė simptomų ir bendrojo bilirubino kiekio rodikliai nepadidėjo. AST ir ALT aktyvumo rodiklių padidėjimas buvo reguliuojamas, įprastai skiriant gydymą prailginto poveikio kortikosteroidais (26 savaitę 17 pacientų toliau buvo skiriamas prednizolonas, 52 savaitę 6 pacientams vis dar buvo skiriamas prednizolonas) ir (arba) skiriant didesnę jų dozę.

Tranzitorinė trombocitopenija

Klinikinės plėtos programos metu (žr. 5.1 skyrių) skirtingais laikotarpiais po gydymo paskyrimo buvo stebima praeinanti trombocitopenija, lyginant su tyrimo pradžios rodmenimis, kuri paprastai atsistatydavo per dvi savaites. Trombocitų skaičiaus sumažėjimas buvo ženkliausias pirmąją gydymo savaitę. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką, gauta pranešimų apie trombocitų skaičiaus rodiklius $< 25 \times 10^9/l$, praėjus trims savaitėms po paskyrimo (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinio tyrimo (COAV101A12306) metu, įskaitant 24 vaikus, kurių svoris buvo nuo $\geq 8,5$ kg iki ≤ 21 kg (apytikslis amžius nuo 1,5 metų iki 9 metų) trombocitopenija buvo nustatyta 20 iš 24 pacientų.

Troponino I koncentracijos padidėjimas

Po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos buvo stebimas laikinas širdies troponino I rodiklio padidėjimas iki 0,2 mkg/l. Klinikinių tyrimų programos metu nebuvo nustatyta kliniškai akivaizdžių kardiologinių radinių paskyrus onasemnogeną abeparvoveką (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškas

Anti-AAV9 antikūnų titrai klinikinių tyrimų metu buvo matuojami prieš ir po genų terapijos (žr. 4.4 skyrių). Visų onasemnogeną abeparvoveką vartojusių pacientų anti-AAV9 antikūnų titrai prieš gydymą buvo lygūs 1:50 arba mažesni. Visiems pacientams buvo stebimas vidutinis AAV9 antikūnų titro padidėjimas, lyginant su tyrimo pradžios rodmenimis, išskyrus 1 laiko momentą, matuojant titrus prieš AAV9 peptidą, o tai patvirtino, kad atsakas į svetimą viruso antigeną buvo normalus. Kai kurių pacientų AAV9 antikūnų titrai viršijo kiekybinio įvertinimo lygį, tačiau daugumai šių pacientų nepasireiškė galimai kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos. Taigi, nenustatytas ryšys tarp anti-AAV9 antikūnų titrų padidėjimo ir nepageidaujamų reakcijų ar veiksmingumo parametrų.

AVXS-101-CL-101 klinikinio tyrimo metu atrankos laikotarpiu anti-AAV9 antikūnų titro tyrimai buvo atlikti 16 pacientų: 13 pacientų titras buvo mažesnis negu 1:50, jie buvo įtraukti į tyrimą; trijų pacientų titrai buvo didesni negu 1:50, du iš jų buvo tirti pakartotinai po žindymo nutraukimo ir jų titrų matavimo rezultatas buvo mažesnis negu 1:50, abu jie buvo įtraukti į tyrimą. Nėra informacijos, ar reikia nutraukti žindymą, jei motinos serologiniuose tyrimuose aptinkama anti-AAV9 antikūnų. Iki gydymo onasemnogenu abeparvoveku visų pacientų AAV9 antikūnų titras buvo mažesnis arba lygus 1:50 ir vėliau buvo gautas anti-AAV9 antikūnų titro padidėjimas nuo mažiausiai 1:102 400 iki daugiau kaip 1:819 200.

Susidariusių antikūnų nustatymas labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir specifiškumo. Be to, stebimai teigiamai antikūnų (taip pat ir neutralizuojančių antikūnų) reakcijai tyrime įtakos gali turėti keletas faktorių, pvz., analizės metodika, mėginių apdorojimas, jų surinkimo laikas, tuo pat metu vartojami vaistiniai preparatai ir gretutinės ligos.

Nei vienam onasemnogenu abeparvoveku gydytam pacientui nepasireiškė imuninis atsakas prieš transgeną.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra klinikinių tyrimų metu gautų duomenų apie onasemnogeno abeparvoveko perdozavimą. Rekomenduojama pritaikyti prednizolono dozę, atidžiai stebėti klinikinę būklę ir stebėti sisteminio imuninio atsako laboratorinius parametrus (įskaitant biocheminius ir hematologinius rodiklius) (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistiniai preparatai, skirti skeleto ir raumenų sutrikimų gydymui, ATC kodas – M09AX09

Veikimo mechanizmas

Onasemnogenas abeparvovekas yra genų terapijos preparatas, sukurtas siekiant į transdukuotas ląsteles įvesti motoneurono išgyvenamumo geno (angl. *survival motor neuron gene*, SMN1) funkcionuojančią kopiją, tokiu būdu veikiant į pagrindinį monogeninę ligą sukeltą faktorių. Pateikus alternatyvų šaltinį motoneuronuose pasireiškiančiai SMN baltymo ekspresijai tikimasi pagerinti transdukuotų motorinių neuronų išgyvenamumą ir funkcijas.

Onasemnogenas abeparvovekas yra nesireplikuojantis rekombinantinis AAV vektorius, kuris panaudoja AAV9 kapsidę ir pateikia stabilų, pilnai funkcionuojantį žmogaus SMN transgeną. Stebėtas AAV9 kapsidės gebėjimas pereiti per hematoencefalinį barjerą ir transdukuoti motorinius neuronus. Onasemnogeno abeparvoveko sudėtyje esantis SMN1 genas yra sumodeliuotas taip, kad gali DNR episomo pavidalu įsikurti transdukuotų ląstelių branduolyje ir yra tikėtinai stabiliai ekspresuojamas ilgesnį laiko tarpą pomitozinėse ląstelėse. Nėra žinių, kad AAV9 virusas galėtų sukelti ligas žmonėms. Transgenas yra įvedamas į ląsteles taikinius kaip sau komplementari dvigrandinė molekulė. Transgeną aktyvuoja nepertraukiamai veikiantis promotorius (citomegalovirusu sustiprinto viščiukų β aktino hibridas), todėl vyksta nepertraukiama ir nuolatinė SMN baltymo ekspresija. Veikimo mechanizmas buvo patvirtintas ikiklinikinių tyrimų ir biologinio pasiskirstymo žmogaus organizme duomenimis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

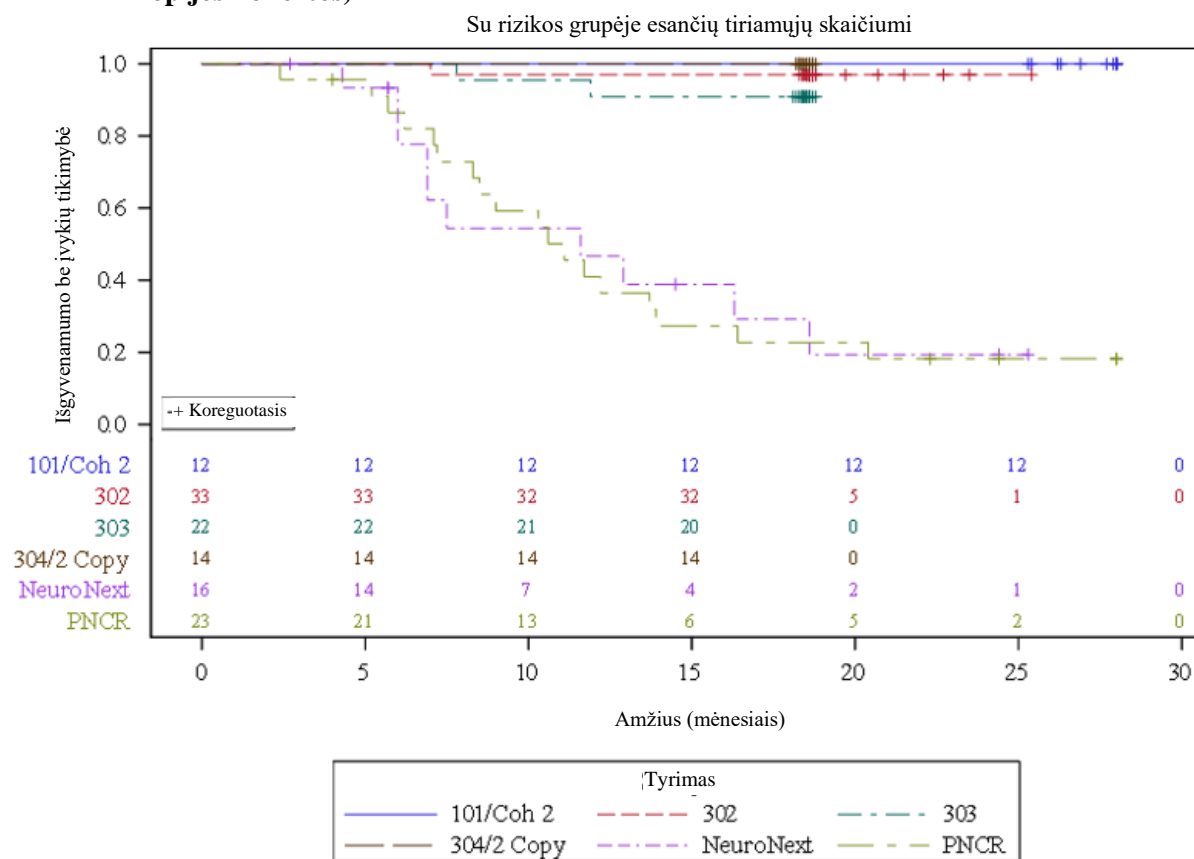
AVXS-101-CL-303 III fazės tyrimas pacientams, sergantiems I tipo SRA

AVXS-101-CL-303 (CL-303 tyrimas) yra III fazės atviras, vienos grupės, vienos dozės į veną terapine doze ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) skiriamo onasemnogeno abeparvoveko tyrimas. Buvo įtraukti dvidešimt du I tipo SRA sergantys pacientai, esant 2 SMN2 kopijoms. Prieš pradėdant gydymą onasemnogeno abeparvoveku nė vienas iš 22 pacientų neprireikė neinvazinės ventiliacijos (NIV) priemonių ir visi pacientai gebėjo maitintis tik per burną (t. y. jiems nereikėjo papildomo maitinimo ne per burną). Vidutinis Filadelfijos vaikų ligoninės nervų ir raumenų sutrikimų testo kūdikiams (angl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND)) įvertinimo balas tyrimo pradžioje buvo 32,0 (intervalas: 18-52). Vidutinis 22 pacientų amžius gydymo pradžioje buvo 3,7 mėnesio (nuo 0,5 iki 5,9 mėnesio).

Iš 22 į tyrimą įtrauktų pacientų, 21 pacientas išgyveno be nuolatinės dirbtinės ventiliacijos priemonių poreikio (tai buvo išgyvenamumo be numatytųjų įvykių baigtis) iki $\geq 10,5$ mėnesio amžiaus, 20 pacientų išgyveno iki ≥ 14 mėnesių amžiaus (tai buvo jungtinė pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis), ir 20 pacientų išgyveno be numatytųjų įvykių iki 18 mėnesių amžiaus.

Trys pacientai nebaigė dalyvavimo tyrime, iš kurių 2 pacientams buvo stebėtas numatytasis įvykis (mirtis arba nuolatinė dirbtinė ventiliacija), tokiu būdu išgyvenamumo be įvykių (be nuolatinės dirbtinės ventiliacijos) rodiklis 14 mėnesių amžiuje buvo 90,9 % (95 % PI: 79,7 %, 100,0 %), žr. 1 pav.

1 pav. Laiko (mėnesiais) iki mirties arba nuolatinės plaučių ventilacijos duomenys, surinkti iš i.v. onasemnogeno abeparvoveko tyrimų (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-2 kopijos kohortos)



PNCR = Vaikų nervų ir raumenų ligų klinikinių tyrimų (angl. *Pediatric Neuromuscular Clinical Research*) natūralios ligos eigos pacientų grupė

NeuroNext = Neuromokslų klinikinių tyrimų kompetencijos tinklo natūralios ligos eigos pacientų kohorta

14 tyrime CL-303 dalyvavusių pacientų, kuriems pavyko pasiekti motorinio vystymosi tikslą, kai jie bet kurio tyrimo vizito metu galėjo savarankiškai sėdėti bent 30 sekundžių, vidutinis amžius, kuriame šis tikslas buvo pasiektas pirmą kartą, buvo 12,6 mėnesio (nuo 9,2 iki 18,6 mėnesio intervale). Trylikos pacientų (59,1 %) atvejais buvo patvirtinta, kad jie ir toliau galėjo savarankiškai sėdėti bent 30 sekundžių 18 mėnesių vizito metu (jungtinė pagrindinė vertinamoji baigtis, $p < 0,0001$). Vieno paciento atveju tikslas savarankiškai sėdėti 30 sekundžių buvo pasiektas 16 mėnesių amžiuje, bet šis tikslas nebuvo patvirtintas 18 mėnesių vizito metu. Tyrimo CL-303 vaizdo medžiaga patvirtinti vystymosi etapų tikslai yra apibendrinti 4 lentelėje. Trims pacientams nepavyko pasiekti jokių motorinio vystymosi etapo tikslų (13,6 %), o kiti 3 pacientai (13,6 %) pasiekė geriausią galėjimo išlaikyti galvą tikslą prieš 18 mėnesių amžiaus galutinį tyrimo vizitą.

4 lentelė. Vaizdo įrašų patvirtinto motorinio vystymosi tikslo pasiekimo laiko mediana tyrime CL-303

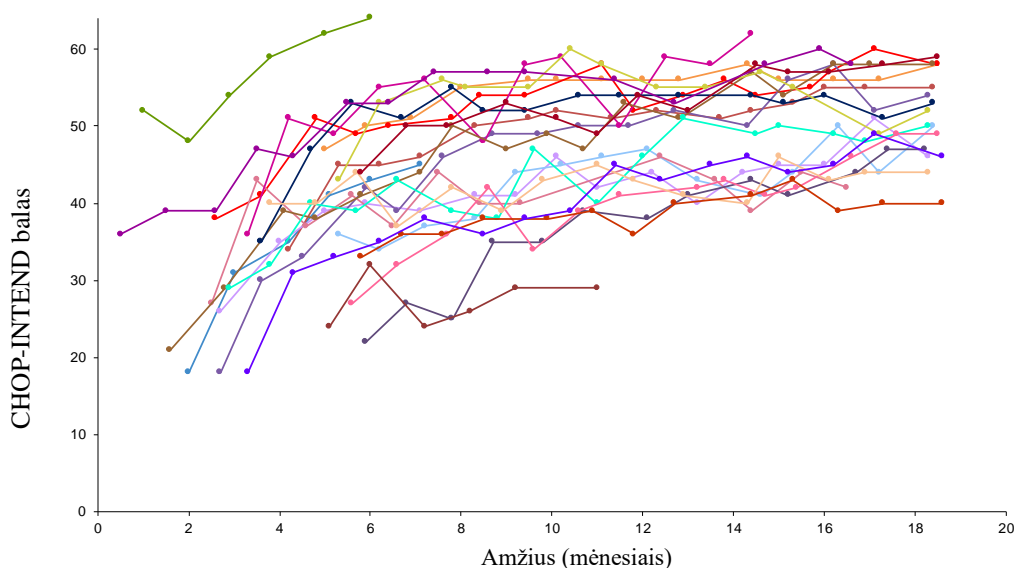
Vaizdo įrašų patvirtintas vystymosi tikslas	Tikslą pasiekusių pacientų skaičius n/N (%)	Amžiaus pasiekus tikslą mediana (mėnesiai)	95 % pasikliautinis intervalas
Laiko galvą	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Apsiverčia nuo nugaros ant šono	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Sėdi savarankiškai 30 sekundžių (<i>Bayley</i>)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Sėdi savarankiškai ne mažiau 10 sekundžių (PSO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* buvo pateikta informacija, kad gydytojo vertinimo metu tyrimo pradžioje 2 pacientai galėjo laikyti galvą.

Vienas pacientas (4,5 %) galėjo taip pat su pagalba iš šalies vaikščioti 12,9 mėnesio amžiuje. Remiantis natūralios ligos eigos duomenimis, nebuvo tikėtina, kad dalyvavimo tyrime kriterijus atitinkantys pacientai galės savarankiškai sėdėti. Be to, 18 iš 22 pacientų 18 mėnesių amžiuje nereikėjo pagalbinių dirbtinės ventiliacijos priemonių.

Taip pat buvo stebimas motorinės funkcijos pagerėjimas, vertinant pagal CHOP-INTEND kriterijus, žr. 2 pav. Dvidešimt vienas pacientas (95,5 %) pasiekė CHOP-INTEND balą ≥ 40 , 14 pacientų (63,6 %) pasiekė CHOP-INTEND balą ≥ 50 ir 9 pacientai (40,9 %) pasiekė CHOP-INTEND balą ≥ 58 . Pacientai, sergantys I tipo negydoma SRA beveik niekada nepasiekia CHOP-INTEND balo ≥ 40 . Motorinio vystymosi tikslo pasiekimas buvo stebėtas kai kuriems pacientams, nepaisant pasiekimų stabilizacijos pagal CHOP-INTEND kriterijus. Aiškios koreliacijos tarp CHOP-INTEND balų ir motorinio vystymosi tikslo pasiekimo stebėta nebuvo.

2 pav. CHOP-INTEND motorinės funkcijos balai tyrime CL-303 (N = 22)



AVXS-101-CL-302 III fazės tyrimas pacientams, sergantiems I tipo SRA

AVXS-101-CL-302 (CL-302 tyrimas) yra III fazės atviras, vienos grupės, vienos dozės į veną terapine doze ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) skiriamo onasemnogeno abeparovoko tyrimas. Buvo įtraukti trisdešimt trys I tipo SRA sergantys pacientai, esant 2 *SMN2* kopijoms Prieš pradėdant gydymą onasemnogenu abeparovoku 9 pacientams (27,3 %) prirėkė pagalbinių plaučių ventiliacijos priemonių, o 9 pacientams (27,3 %) reikėjo pagalbinių maitinimo priemonių. CHOP-INTEND įvertinimo balo vidurkis 33 pacientams tyrimo pradžioje buvo 27,9 (intervalas: 14-55). Vidutinis 33 pacientų amžius gydymo pradžioje buvo 4,1 mėnesio (intervalas: nuo 1,8 iki 6,0 mėnesio).

Iš 33 į tyrimą įtrauktų pacientų (kurie sudarė veiksmingumo vertinimo populiaciją), vienam pacientui (3 %) buvo skirta ne protokole numatyta dozė pagal amžių, todėl jo duomenys nebuvo įtraukti į ketintų gydyti pacientų (angl. *Intent-to-treat, ITT*) populiacijos vertinimą. Tarp šių 32 ITT populiacijos pacientų vienas pacientas (3 %) mirė tyrimo laikotarpiu dėl ligos progresavimo.

Tarp 32 pacientų, kurie sudarė ITT populiaciją, 14 pacientų (43,8 %) pasiekė motorinio vystymosi tikslą, kai jie bet kurio tyrimo vizito metu (iki pat 18-ojo mėnesio vizito) galėjo savarankiškai sėdėti bent 10 sekundžių (tai buvo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis). Vidutinis amžius, kuriame šis tikslas buvo pasiektas pirmą kartą, buvo 15,9 mėnesio (intervalas nuo 7,7 iki 18,6 mėnesio). Trisdešimt vienas ITT populiacijos pacientas (96,9 %) išgyveno be nuolatinės dirbtinės ventiliacijos poreikio (t. y. išgyveno be numatytųjų įvykių) iki ≥ 14 mėnesio amžiaus (tai buvo antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis).

Pacientams, kurie sudarė CL-302 tyrimo veiksmingumo vertinimo populiaciją, bet kurio tyrimo vizito metu (iki pat 18-ojo mėnesio vizito) pasiekti papildomi vaizdo įrašų patvirtinti motorinio vystymosi tikslai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. Vaizdo įrašų patvirtinto motorinio vystymosi tikslo pasiekimo laiko mediana tyrime CL-302 (veiksmingumo vertinimo populiacija)

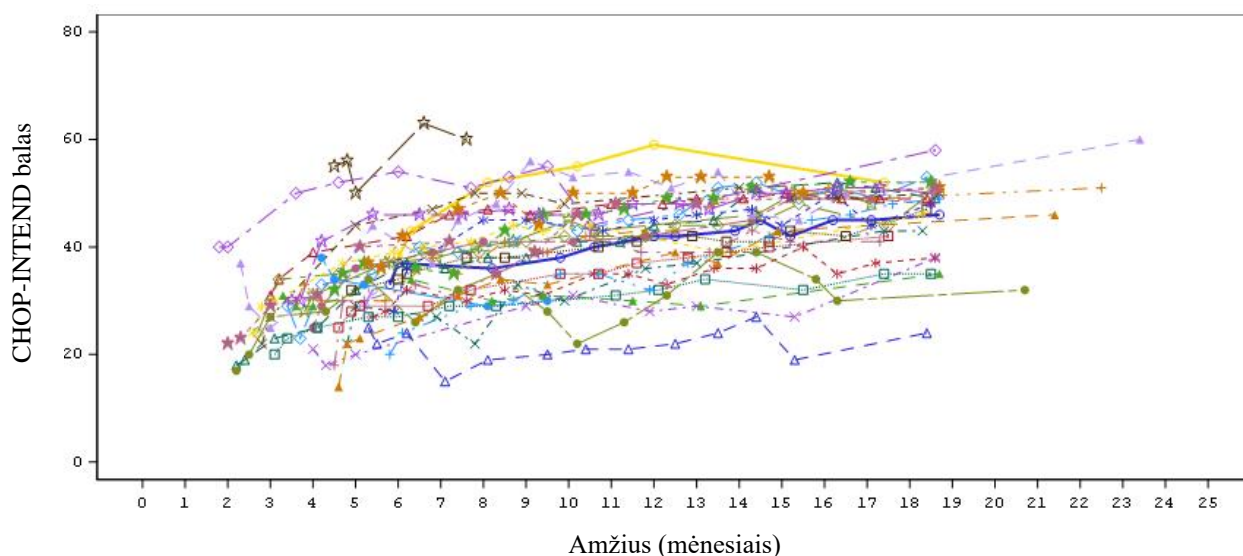
Vaizdo įrašų patvirtintas vystymosi tikslas	Tikslą pasiekusių pacientų skaičius n/N (%)	Amžiaus pasiekus tikslą mediana (mėnesiai)	95 % pasikliautinis intervalas
Laiko galvą	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Apsiverčia nuo nugaros ant šono	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Sėdi savarankiškai ne mažiau 30 sekundžių	16/33 (48,5)	14,3	(8,3; 18,3)

* buvo pateikta informacija, kad gydytojo vertinimo metu tyrimo pradžioje 3 pacientai galėjo laikyti galvą.

Vienas pacientas (3 %) iki 18 mėnesių amžiaus pasiekė šiuos motorinio vystymosi tikslus: gebėjimą ropoti, stovėti su pagalba, stovėti savarankiškai, vaikščioti su pagalba ir vaikščioti vienam.

Iš 33 į tyrimą įtrauktų pacientų 24 pacientai (72,7 %) pasiekė CHOP-INTEND balą ≥ 40 , 14 pacientų (42,4 %) pasiekė CHOP-INTEND balą ≥ 50 , o 3 pacientai (9,1 %) pasiekė CHOP-INTEND balą ≥ 58 (žr. 3 pav.). Pacientai, sergantys I tipo negydoma SRA beveik niekada nepasiekia CHOP-INTEND balo ≥ 40 .

3 pav. CHOP-INTEND motorinės funkcijos balai tyrime CL-302 (veiksmingumo vertinimo populiacija; N = 33)*



*Pastaba. Vienam pacientui (---▲---) 7-ąjį mėnesį programiniu būdu suskaičiuotas bendrasis balas (bendrasis balas = 3) vertinamas kaip negaliojantis. Visos skalės dalys nebuvo įvertintos balais, todėl bendrasis balas turėtų būti vertinamas kaip nesantis (t. y. nesuskaičiuotas).

AVXS-101-CL-101 I fazės tyrimas pacientams, sergantiems I tipo SRA

Tyrimo CL-303 metu stebimus tyrimų rezultatus patvirtina AVXS-101-CL-101 tyrimas (CL-101 tyrimas). Tai yra I fazės tyrimas su sergančiais I tipo SRA pacientais, kurio metu onasemnogenas abeparovokas buvo skiriamas kaip vienkartinė intraveninė infuzija dvylikai pacientų, kurių svoris buvo nuo 3,6 kg iki 8,4 kg (nuo 0,9 iki 7,9 mėnesio amžiaus). Sulaukus 14 mėnesių amžiaus nei vienam gydytam pacientui nebuvo stebėta jokių įvykių; t. y. jie išgyveno be nuolatinės plaučių ventiliacijos, lyginant su 25 % atvejų natūralios ligos eigos pacientų grupėje. Tyrimo pabaigoje (po dozės skyrimo praėjus 24 mėnesiams) nei vienam gydytam pacientui nebuvo įvykių, lyginant su mažiau negu 8 % atvejų natūralios ligos eigos pacientų grupėje, žr. 1 pav.

Kontrolinio patikrinimo metu, po dozės skyrimo praėjus 24 mėnesiams, dešimt iš 12 pacientų galėjo sėdėti be kito asmens pagalbos ≥ 10 sekundžių, 9 pacientai be pagalbos galėjo sėdėti ≥ 30 sekundžių ir 2 pacientai galėjo savarankiškai stovėti ir vaikščioti. Vienas iš 12 pacientų negalėjo išlaikyti galvos kaip maksimalaus pasiekto motorinio vystymosi tikslo prieš sulaukdamas 24 mėnesių amžiaus. Dešimties iš dvylikos tyrime CL-101 dalyvavusių pacientų būklė toliau stebima ilgalaikiame tyrime (iki 6,6 metų po dozės skyrimo), ir 2021 m. gegužės 23 d. duomenimis, visi 10 pacientų buvo gyvi ir be nuolatinės ventiliacijos poreikio. Visi pacientai išlaikė savo pasiekto motorinio vystymosi tikslo lygį ar pasiekė aukštesnį naują tikslą, kai jau gali sėdėti su parama, padedant kitam asmeniui atsistoti ir patys vaikščioti. Penki iš 10 pacientų tam tikru ilgalaikio tyrimo metu kartu vartojo nusinerseną arba risdiplamą. Todėl veiksmingumo palaikymo ir tikslų pasiekimo negalima sieti tik su onasemnogeno abeparovoko vartojimu visiems pacientams. Stovėjimo su pagalba tikslą naujai pasiekė 2 pacientai, kuriems nebuvo skiriama nusinerseno arba risdiplamo anksčiau nei buvo pasiektas šis tikslas.

AVXS-101-CL-304 III fazės tyrimas pacientams, sergantiems SRA iki simptomų pasireiškimo

CL-304 tyrimas yra tarptautinis, III fazės, atviras, vienos grupės, vienos dozės tyrimas, kurio metu onasemnogeno abeparovoko buvo suleista į veną naujagimiams pacientams, kurių amžius iki 6 savaičių, vaistinio preparato skiriant iki simptomų pasireiškimo, kai pacientams nustatytos 2 (1 kohorta, n = 14) ar 3 (2 kohorta, n = 15) SMN2 kopijos.

1 kohorta

14 gydytų pacientų su 2 *SMN2* kopijomis būklė buvo stebima iki 18 mėnesių amžiaus. Visi pacientai išgyveno be numatytyjų įvykių iki ≥ 14 mėnesių amžiaus be taikomos nuolatinės dirbtinės ventiliacijos.

Visi 14 pacientų bet kurio tyrimo vizito metu iki pat 18 mėnesių amžiaus vizito galėjo be pagalbos sėdėti mažiausiai 30 sekundžių (tai buvo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis), kai jų amžius buvo nuo 5,7 iki 11,8 mėnesio, o 11 iš šių 14 pacientų pradėjo savarankiškai sėdėti iki 279-osios amžiaus dienos ar pasiekus šį amžių, tai buvo 99 procentilis šio vystymosi tikslo vertinime. Devyni pacientai pasiekė savarankiško vaikščiojimo tikslą (64,3 %). Visi 14 pacientų pasiekė CHOP-INTEND balą ≥ 58 bet kurio tyrimo vizito metu iki pat 18 mėnesių amžiaus vizito. Klinikinio tyrimo metu nė vienam pacientui neprireikė pagalbinių dirbtinės ventiliacijos ar pagalbinių maitinimo priemonių.

2 kohorta

15 gydytų pacientų su 3 *SMN2* kopijomis būklė buvo stebima iki 24 mėnesių amžiaus. Visi pacientai išgyveno be numatytyjų įvykių iki 24 mėnesių amžiaus be taikomos nuolatinės dirbtinės ventiliacijos.

Visi 15 pacientų galėjo patys stovėti be pagalbos iš šalies mažiausiai 3 sekundes (tai buvo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis), kai jų amžius buvo nuo 9,5 iki 18,3 mėnesio, o 14 iš šių 15 pacientų pradėjo stovėti be pagalbos iki 514-osios amžiaus dienos ar pasiekus šį amžių, tai buvo 99 procentilis šio vystymosi tikslo vertinime. Keturiolika pacientų (93,3 %) galėjo savarankiškai žengti mažiausiai penkis žingsnius. Visi 15 pacientų bet kurio tyrimo vizito metu iki pat 24 mėnesių amžiaus vizito pasiekė Bayley-III didžiosios ir smulkiosios motorikos skalės (angl. *Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests*) įvertinimo balą ≥ 4 su 2 standartiniais nuokrypiais nuo pagal amžių nustatyto vidurkio. Klinikinio tyrimo metu nė vienam pacientui neprireikė pagalbinių dirbtinės ventiliacijos ar pagalbinių maitinimo priemonių.

Onasemnogenas abeparvovekas nebuvo tirtas klinikiniuose tyrimuose pacientams, turintiems bialelinę *SMN1* geno mutaciją ir tik vieną *SMN2* kopiją.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti onasemnogeno abeparvoveko tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant spinalinę raumenų atrofiją pagal registruotą indikaciją (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Buvo atlikti onasemnogeno abeparvoveko vektoriaus išsiskyrimo tyrimai, kuriuose buvo vertinamas vektoriaus pasišalinimas iš organizmo su seilėmis, šlapimu ir išmatomis.

Onasemnogeno abeparvoveko buvo aptinkama po infuzijos paimtuose išsiskyrimo mėginiuose. Visų pirma onasemnogenas abeparvovekas buvo šalinamas su išmatomis, didžioji jo dalis pasišalino per 30 dienų po dozės suleidimo.

Biologinis pasiskirstymas buvo vertinamas 2 pacientams, mirusiems atitinkamai praėjus 5,7 mėnesio ir 1,7 mėnesio po $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogeno abeparvoveko dozės infuzijos. Abu atvejai parodė, kad didžiausias vektoriaus DNR kiekis buvo rastas kepenyse. Vektoriaus DNR taip pat buvo rasta blužnyje, širdyje, kasoje, kirkšnies limfmazgis, skeleto raumenyse, periferiniuose nervuose, inkstuose, plaučiuose, žarnyne, lytinėse liaukose, nugaros smegenyse, galvos smegenyse ir užkrūčio liaukoje. Imuninis dažymas, skirtas SMN baltymui aptikti, parodė generalizuotą SMN ekspresiją nugaros smegenų motoriniuose neuronuose, galvos smegenų neuronuose ir glijos ląstelėse bei širdyje, kepenyse, skeleto raumenyse ir kituose vertintuose audiniuose.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Po vaistinio preparato suleidimo pelėms naujagimiams į veną, vektorius plačiai pasiskirstė visame organizme, o didžiausias vektoriaus DNR kiekis buvo nustatytas širdyje, kepenyse, plaučiuose ir skeleto raumenyse. Transgeno mRNR ekspresijos pobūdis buvo panašus. Po vaistinio preparato suleidimo į veną nežmoginių primatų jaunikliams, vektorius plačiai pasiskirstė visame organizme, o vėliau buvo aptinkama transgeno mRNR ekspresija; didžiausios vektoriaus DNR ir transgeno mRNR koncentracijos turėjo tendenciją susidaryti kepenyse, raumenyse ir širdyje. Abejū rūšių gyvūnų organizmuose vektoriaus DNR ir transgeno mRNR buvo aptinkama nugaros smegenyse, galvos smegenyse ir lytinėse liaukose.

Pagrindiniuose 3 mėnesių trukmės su pelėmis atliktuose toksinio poveikio tyrimuose pagrindiniai toksinio poveikio organai taikiniai buvo širdis ir kepenys. Su onasemnogeno abeparoveko vartojimu susiję radiniai, aptikti širdies skilveliuose, parodė su doze susijusius uždegimo, edemos ir fibrozės požymius. Prieširdžiuose buvo stebimi uždegimo, trombozės, miokardo degeneracijos / nekrozės ir fibroplazijos požymiai. Onasemnogeno abeparoveko koncentracija, kai nepasireiškia nepageidaujamo poveikio (angl. *No Adverse Effect Level*, NoAEL), tyrimuose su pelėmis nebuvo nustatyta, nes skilvelių miokardo uždegimas / edema / fibrozė ir prieširdžių uždegimo požymiai jau buvo stebimi paskyrus mažiausią dozę ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Ši dozė laikoma didžiausia toleruojama doze ir maždaug 1,4 karto viršija rekomenduojamą klinikinę dozę. Su onasemnogeno abeparoveko vartojimu susijęs pelių mirštamumas daugeliu atvejų buvo siejamas su prieširdžių tromboze, kuri buvo stebima paskyrus $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg dozę. Kitiems gyvūnams mirštamumo priežastis nebuvo nustatyta, tačiau šių gyvūnų širdies mėginiuose buvo aptikta mikroskopinių degeneracijos / regeneracijos požymių.

Pelių kepenyse aptikti radiniai rodė hepatoceliulinės hipertrofijos, Kupferio ląstelių aktyvacijos ir pasklidusių hepatoceliulinės nekrozės elementų požymius. Ilgalaikio toksinio poveikio tyrimų duomenimis, kai nežmoginių primatų jaunikliams onasemnogeno abeparoveko buvo suleista į veną ir į povoratinklinę ertmę (tokiu būdu vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti), kepenyse aptikti radiniai, įskaitant pavienių hepatocitų nekrozę ir ovalinių ląstelių hiperplaziją, buvo iš dalies (vaistinio preparato suleidus į veną) ar visiškai (vaistinio preparato suleidus į povoratinklinę ertmę) grįžtami.

6 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimo, atlikto su nežmoginių primatų jaunikliais, metu suleidus vieną klinikoje rekomenduojamą onasemnogeno abeparoveko dozę į veną (kartu skiriant kortikosteroidų arba jų neskiriant) pasireiškė ūminė nuo minimalios iki nežymios apimties mononuklearinių ląstelių uždegiminė reakcija ir neuronų degeneracija užpakalinių nervinių šaknelių mazguose ir trišakio nervo mazguose, o taip pat aksonų degeneracija ir (arba) gliozė nugaros smegenyse. Po 6 mėnesių šie neprogresuojantys radiniai trišakio nervo mazguose visiškai išnyko, o užpakalinių nervinių šaknelių mazguose ir nugaros smegenyse iš dalies sumažėjo (sumažėjo jų išplitimas ir [arba] sunkumas). Onasemnogeno abeparoveko nežmoginių primatų jaunikliais suleidus į povoratinklinę ertmę (tokiu būdu vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti), pastebėtų šių ūminių neprogresuojančių radinių intensyvumas buvo minimalaus iki vidutinio, o po 12 mėnesių šie radiniai iš dalies ar visiškai išnyko. Šie nežmoginiams primatams pastebėti radiniai nekoreliavo su klinikiniais stebėjimais, todėl jų klinikinė reikšmė žmonėms nežinoma.

Su onasemnogeno abeparoveku nebuvo atlikta genotoksiškumo, kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trometaminas
Magnio chloridas
Natrio chloridas
Poloksameras 188
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3. Tinkamumo laikas

2 metai

Po atšildymo

Po atšildymo vaistinio preparato užšaldyti pakartotinai negalima, jį galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje 14 dienų.

Po viso dozės tūrio pritraukimo į švirkštą infuziją reikia atlikti per 8 valandas. Jei per 8 valandas infuzija neatliekama, švirkštą su jame esančiu vektoriumi reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (≤ -60 °C).

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iškart gavus vaistinį preparatą.

Laikyti gamintojo dėžutėje.

Atitirpinto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Gavimo datą reikia pažymėti ant gamintojo dėžutės prieš preparatą įdedant į šaldytuvą.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Onasemnogenas abeparvovekas tiekiamas flakone (10 ml polimerinis Crystal Zenith) su kamščiu (20 mm chlorobutilo guma) ir sandarikliu (aliuminis, nuplėšiamas) su spalvotu dangteliu (plastiko). Tiekiami du skirtingi flakonų užpildymo tūriai – 5,5 ml arba 8,3 ml.

Onasemnogeno abeparvoveko dozė ir tikslus flakonų skaičius, kurio reikia vienam pacientui, apskaičiuojami pagal paciento svorį (žr. 4.2 skyrių ir 6 lentelę toliau).

6 lentelė. Dėžutės / rinkinio formos

Paciento svoris (kg)	5,5 ml flakonas^a	8,3 ml flakonas^b	Flakonų skaičius dėžutėje
2,6–3,0	0	2	2
3,1–3,5	2	1	3
3,6–4,0	1	2	3
4,1–4,5	0	3	3
4,6–5,0	2	2	4
5,1–5,5	1	3	4
5,6–6,0	0	4	4
6,1–6,5	2	3	5
6,6–7,0	1	4	5
7,1–7,5	0	5	5
7,6–8,0	2	4	6
8,1–8,5	1	5	6
8,6–9,0	0	6	6
9,1–9,5	2	5	7
9,6–10,0	1	6	7
10,1–10,5	0	7	7
10,6–11,0	2	6	8
11,1–11,5	1	7	8
11,6–12,0	0	8	8
12,1–12,5	2	7	9
12,6–13,0	1	8	9
13,1–13,5	0	9	9
13,6–14,0	2	8	10
14,1–14,5	1	9	10
14,6–15,0	0	10	10
15,1–15,5	2	9	11
15,6–16,0	1	10	11
16,1–16,5	0	11	11
16,6–17,0	2	10	12
17,1–17,5	1	11	12
17,6–18,0	0	12	12
18,1–18,5	2	11	13
18,6–19,0	1	12	13
19,1–19,5	0	13	13
19,6–20,0	2	12	14
20,1–20,5	1	13	14
20,6–21,0	0	14	14

^a Įprastinė flakone esanti koncentracija yra 2×10^{13} vg/ml, jame yra ne mažiau kaip 5,5 ml turinio, kurį galima ištraukti.

^b Įprastinė flakone esanti koncentracija yra 2×10^{13} vg/ml, jame yra ne mažiau kaip 8,3 ml turinio, kurį galima ištraukti.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakonų gavimas ir atšildymas

- Flakonai bus transportuojami užšaldyti ($\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$). Gautus flakonus reikia iškart laikyti šaldytuve $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, gamintojo dėžutėje. Gydomą onasemnogeno abeparovoką reikia pradėti per 14 dienų nuo flakonų gavimo.
- Flakonus prieš vartojimą reikia atšildyti. Onasemnogeno abeparovoko negalima vartoti neatšildžius.
- Pakuotėse, kuriose yra iki 9 flakonų, esantis vaistinis preparatas atšyla po maždaug 12 valandų laikymo šaldytuve. Pakuotėse, kuriose yra iki 14 flakonų, esantis vaistinis preparatas atšyla po maždaug 16 valandų laikymo šaldytuve. Kitu atveju, arba tada, kai reikia vartoti nedelsiant, atšildyti galima kambario temperatūroje.
- Pakuočių, kuriose yra iki 9 flakonų, atšildymas po užšaldymo trunka maždaug 4 valandas kambario temperatūroje ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$). Pakuočių, kuriose yra iki 14 flakonų, atšildymas po užšaldymo trunka maždaug 6 valandas kambario temperatūroje ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Prieš įtraukdami dozės tūrį į švirkštą po atšildymo preparatą švelniai pasukiokite. **NEKRATYKITE.**
- Šio vaistinio preparato vartoti negalima, jeigu po užšaldyto preparato atšildymo ir prieš suleidimą tirpale matomos dalelės ar pakito tirpalo spalva.
- Atšildžius, vaistinio preparato užšaldyti pakartotinai negalima.
- Atšildžius, onasemnogeną abeparovoką reikia kuo greičiau suleisti. Po viso dozės tūrio pritraukimo į švirkštą, infuziją reikia atlikti per 8 valandas. Jei per 8 valandas infuzija neatliekama, švirkštą su jame esančiu vektoriumi reikia išmesti.

Onasemnogeno abeparovoko leidimas pacientui

Prieš suleidami onasemnogeną abeparovoką, visą dozės tūrį sutraukite į švirkštą. Pašalinkite visus švirkšte matomus oro burbuliukus prieš atlikdami infuziją į veną per veninį kateterį.

Atsargumo priemonės, kurių reikia laikytis tvarkant ar šalinant vaistinį preparatą ir vengiant atsitiktinio jo poveikio

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų organizmų. Reikia laikytis tinkamų onasemnogeno abeparovoko tvarkymo, šalinimo ir atsitiktinio poveikio saugos reikalavimų.

- Onasemnogeno abeparovoko švirkštą reikia tvarkyti laikantis aseptikos reikalavimų steriliomis sąlygomis.
- Tvarkant arba leidžiant onasemnogeną abeparovoką reikia dėvėti asmens apsaugos priemones (įskaitant pirštines, apsauginius akinius, laboratorinį chalātą ir rankoves). Personalui negalima dirbti su onasemnogeno abeparovoku, jei odoje yra įpjovimų ar įdrėskimų.
- Visą išsiliejusią onasemnogeno abeparovoko medžiagą privaloma nuvalyti sugeriančiu marlės tamponu, o išsiliejimo vietą pirmiausia privaloma dezinfekuoti baliklio tirpalu, o po to alkoholyje suvilgytomis servetėlėmis. Visas valymo medžiagas privaloma sudėti į dvigubus maišelius ir tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo gairių.
- Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo gairių.
- Visas medžiagas, kurios galėtų liestis su onasemnogeno abeparovoku (pvz., flakoną, visas injekcijai naudojamas medžiagas, įskaitant sterilius apklotus ir adatas), privaloma tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo gairių.
- Reikia vengti atsitiktinio onasemnogeno abeparovoko poveikio. Patekus ant odos, paveiktą vietą reikia kruopščiai plauti muilu ir vandeniu mažiausiai 15 minučių. Patekus į akis, paveiktą vietą reikia kruopščiai praplauti vandeniu mažiausiai 15 minučių.

Atsikratymas

Gali pasireikšti laikinas onasemnogeno abeparvoveko atsikratymas, pirmiausia su kūno išskyromis. Globėjams ir pacientų šeimos nariams reikia patarti, kaip tinkamai tvarkyti paciento kūno skysčius ir išskyras laikantis šių nurodymų.

- Po gydymo onasemnogenu abeparvoveku reikia laikytis tinkamos rankų higienos reikalavimų (mūvėti apsaugines pirštines ir po to kruopščiai plauti rankas muilu ir tekančiu šiltu vandeniu arba naudoti alkoholio pagrindu pagamintą rankų dezinfekavimo priemonę) mažiausiai 1 mėnesį, jei bus tiesioginis kontaktas su paciento kūno skysčiais ir išskyromis.
- Vienkartinius vystyklius reikia įdėti į sandarius dvigubus plastikinius maišelius ir jas galima išmesti su buitinėmis atliekomis.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. gegužės 18 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. gegužės 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Novartis Gene Therapies, Inc.

2512 S. TriCenter Blvd

Durham

NC 27713

Jungtinės Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestraße 10

6336 Langkampfen

Austrija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Vokietija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdamas teikti Zolgensma kiekvienos valstybės narės rinkai registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, tiekimo būdus bei kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai bus tiekiamas Zolgensma, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, tikėtina, išrašys, išduos ir paskirs gydymą Zolgensma, bus pateikta tokia Sveikatos priežiūros specialisto informacinė pakuotė:

- Preparato charakteristikų santrauka (PCS);
- Sveikatos priežiūros specialisto vadovas.

Sveikatos priežiūros specialisto vadove turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- Prieš gydymo pradžią:
 - sveikatos priežiūros specialistas turi įvertinti paciento vakcinacijos kalendorių;
 - reikia informuoti paciento globėjus apie svarbiausias gydymo Zolgensma keliamas rizikas bei jų požymius ir simptomus, įskaitant TMA, kepenų nepakankamumo ir trombocitopenijos pasireiškimą; apie poreikį reguliariai atlikti kraujo tyrimus; apie kortikosteroidų vartojimo svarbą; pateikti praktines rekomendacijas dėl kūno išskyrų tvarkymo;
 - reikia informuoti paciento globėjus apie būtinybę prieš pradėdant skirti Zolgensma infuziją ir po jos imtis atidžių infekcijų prevencijos priemonių, jas stebėti ir gydyti;
 - pacientus reikia ištirti dėl AAV9 antikūnų.
- Infuzijos metu:
 - reikia įvertinti, ar bendroji paciento sveikatos būklė leidžia pradėti infuziją (pvz., ar išnyko infekcijos), ar reikėtų gydymą atidėti;
 - reikia įsitikinti, kad prieš pradėdant Zolgensma infuziją buvo pradėtas gydymas kortikosteroidais.
- Po infuzijos:
 - gydymą kortikosteroidais reikia tęsti mažiausiai 2 mėnesius; nereikėtų pradėti mažinti kortikosteroidų dozės, kol AST ir ALT aktyvumas nesumažėja iki mažesnių kaip $2 \times \text{VNR}$ reikšmių bei visi kiti rodmenys (pvz., bendrojo bilirubino kiekis) negrįžta iki normalių reikšmių;
 - reikia atidžiai ir reguliariai mažiausiai 3 mėnesius stebėti kiekvieno paciento būklę (atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus);
 - reikia nedelsiant ištirti pacientų, kuriems blogėja kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ir (arba) pasireiškia ūminės ligos požymių ar simptomų, būklę;
 - jeigu nestebima tinkamo atsako skiriant kortikosteroidų arba jeigu pacientui įtariama kepenų pažaida, sveikatos priežiūros specialistas turi nusiųsti pacientą vaikų gastroenterologo ar kepenų ligų specialisto konsultacijai;
 - įtarus TMA pasireiškimą, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visose valstybėse narėse, kurių rinkai bus tiekiamas Zolgensma, visiems pacientų, kuriems planuojama paskirti gydymą Zolgensma arba kurie jau gavo šį gydymą, globėjams būtų pateikta tokia Paciento informacinė pakuotė:

- Pakuotės lapelis;
- Globėjo informacinis vadovas.

Paciento informacinėje pakuotėje turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- Kas yra SRA.
- Kas yra Zolgensma ir kaip jis veikia.
- Zolgensma keliamos rizikos supratimas.
- Gydytas Zolgensma: svarbi informacija prieš paskiriant gydymą, infuzijos suleidimo dieną ir po gydymo, įskaitant nurodymus, kada reikia kreiptis medicininės pagalbos.
- Rekomenduojama, kad prieš pradėdant skirti gydymą Zolgensma bendroji pacientų sveikatos būklė būtų kliniškai stabili (pvz., būtų pakankamos hidratacija ir mitybos būklė, nebūtų infekcijų); priešingu atveju gydymą gali reikėti atidėti.
- Zolgensma gali didinti nenormalių kraujo krešulių susidarymo smulkiose kraujagyslėse (trombinės mikroangiopatijos pasireiškimo) riziką. Tokių atvejų paprastai pasireiškė per pirmąsias dvi savaites po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos. Trombinė mikroangiopatija yra sunki būklė ir gali lemti mirtį. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte tokių požymių ir simptomų kaip kraujosruvos, traukuliai ar sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis. Jūsų vaikui mažiausiai 3 mėnesius po gydymo reguliariai bus atliekami kraujo tyrimai, kad būtų nustatyta, ar nemažėja už kraujo krešėjimą atsakingų ląstelių (trombocitų) kiekis. Priklausomai nuo šių tyrimų rodmenų bei kitų požymių ir simptomų, gali reikėti atlikti ir kitus tyrimus.
- Skiriant Zolgensma gali sumažėti trombocitų kiekis kraujyje (pasireikšti trombocitopenija). Tokių atvejų paprastai pasireiškė per pirmąsias tris savaites po onasemnogeno abeparvoveko infuzijos. Galimi sumažėjusio trombocitų kiekio kraujyje požymiai, į kuriuos turėtumėte atkreipti dėmesį po to, kai Jūsų vaistui buvo suleista Zolgensma, yra tokie: nenormalus kraujosruvų susidarymas ar kraujavimo pasireiškimas. Kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūsų vaikui susižeidus pastebite tokius požymius, kaip greitesnis kraujosruvų susidarymas ar ilgesnis kraujavimas nei įprastai.
- Vartojant Zolgensma gali padidėti kepenyse gaminamų fermentų (ir organizme aptinkamų baltymų) aktyvumas kraujyje. Kai kuriais atvejais Zolgensma gali paveikti kepenų veiklą ir sukelti kepenų pažeidimą. Kepenų pažeidimas gali sukelti sunkių pasekmių, įskaitant kepenų nepakankamumą ir mirtį. Galimi jos požymiai, kuriuos turėtumėte stebėti po to, kai Jūsų vaikui buvo suleista šio vaisto, yra tokie: vėmimas, gelta (odos ar akių obuolių pageltimas) ar sumažėjęs budrumo lygis. Nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją, jeigu pastebėtumėte kokių nors simptomų, rodančių Jūsų vaiko kepenų pažeidimą. Prieš pradėdant gydymą Zolgensma Jūsų vaikui bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant patikrinti kepenų veiklą. Jūsų vaikui taip pat bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai mažiausiai 3 mėnesius po gydymo pabaigos kepenų fermentų aktyvumo padidėjimui stebėti. Priklausomai nuo šių tyrimų rodmenų bei kitų požymių ir simptomų, gali reikėti atlikti ir kitus tyrimus.
- Prieš pradėdant gydymą Zolgensma ir maždaug 2 mėnesius ar ilgiau po gydymo šiuo vaistu Jūsų vaikui bus skiriama kortikosteroidų, pavyzdžiui, prednizolono. Kortikosteroidais vadinami vaistai padės suvaldyti šalutinį Zolgensma poveikį, pavyzdžiui, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, kuris gali pasireikšti Jūsų vaikui po gydymo Zolgensma.
- Pasakykite gydytojui, jeigu prieš paskiriant gydymą Zolgensma arba po gydymo Jūsų vaikui pasireiškia vėmimas, kad užtikrintumėte, jog Jūsų vaikas tinkamai suvartojo kortikosteroidų dozę.
- Prieš skiriant gydymą Zolgensma arba po gydymo svarbu saugotis nuo infekcijų ir vengti tokių situacijų, kurios didina riziką Jūsų vaikui susirgti infekcinėmis ligomis. Paciento globėjai ir artimieji turi laikytis apsaugos nuo infekcijos perdavimo priemonių (pvz., rankų higienos, kosėjimo ir čiaudėjimo etiketo, riboti galimus kontaktus). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikui prieš pradėdant vaisto infuziją pasireiškė įtariamų infekcijos (pavyzdžiui, kvėpavimo infekcijos) požymių ar simptomų, tokių kaip kosulys, švokštimas, čiaudulys, sloga, gerklės skausmas ar karščiavimas, kadangi tokiu atveju infuziją gali reikėti atidėti, kol infekcijos požymiai neišnyks. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu tokių požymių ar simptomų pasireiškė po gydymo Zolgensma, kadangi tai gali sukelti medicininių komplikacijų, dėl kurių gali reikėti imtis neatidėliotinų medicininių priemonių.
- Kita svarbi informacija (paramos grupės, vietinės asociacijos).
- Gydytojo kontaktiniai duomenys.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
<p>Neintervencinis poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): Siekdamas toliau įvertinti ir kontekstualizuoti pacientų, kuriems diagnozuota SRA, rezultatus, įskaitant ilgalaikį Zolgensma saugumą ir veiksmingumą, registruotojas turėtų atlikti ir pateikti perspektyvaus stebėjimo registro AVXS-101-RG001 rezultatus pagal sutartą protokolą.</p>	<p>Galutinė tyrimo ataskaita: 2038 m.</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – BENDRAS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zolgensma 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml infuzinis tirpalas
onasemnogenas abeparvovekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra onasemnogeno abeparvoveko, atitinkančio 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra trometamino, magnio chlorido, natrio chlorido, poloksamero 188, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

8,3 ml flakonas x 2

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 1

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 2

8,3 ml flakonas x 3

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 2

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 3

8,3 ml flakonas x 4

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 3

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 4

8,3 ml flakonas x 5

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 4

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 5

8,3 ml flakonas x 6

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 5

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 6

8,3 ml flakonas x 7

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 6

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 7

8,3 ml flakonas x 8

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 7

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 8

8,3 ml flakonas x 9

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 8

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 9

8,3 ml flakonas x 10

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 9

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 10

8,3 ml flakonas x 11

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 10

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 11

8,3 ml flakonas x 12

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 11

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 12

8,3 ml flakonas x 13

5,5 ml flakonas x 2, 8,3 ml flakonas x 12

5,5 ml flakonas x 1, 8,3 ml flakonas x 13

8,3 ml flakonas x 14

5. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Leisti į veną

Tik vienkartiniam vartojimui

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Privaloma suvartoti per 14 dienų po gavimo

9. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą ≤ -60 °C temperatūroje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iškart gavus vaistą.

Laikyti gamintojo dėžutėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Nesunaudotus vaistus ar atliekas privaloma tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo gairių.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – KINTAMI DUOMENYS (pakavimo metu bus atspausdinti tiesiai ant išorinės dėžutės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zolgensma 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml infuzinis tirpalas
onaseknogenas abeparvovekas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

Paciento svoris (kg)

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

Gavimo data:

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zolgensma 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml infuzinis tirpalas
onasemnogenas abeparvovekas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5,5 ml
8,3 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zolgensma 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml infuzinis tirpalas onasemnogenas abeparvovekas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jūsų vaikui pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami Jūsų vaikui skirti šį vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zolgensma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui skiriant Zolgensma
3. Kaip skiriamas Zolgensma
4. Galimas šalutinis poveikis:
5. Kaip laikyti Zolgensma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zolgensma ir kam jis vartojamas

Kas yra Zolgensma

Zolgensma yra vaistų, vadinamų genų terapija, rūšis. Jame yra veiklioji medžiaga onasemnogenas abeparvovekas, kuriame yra žmogaus genetinės medžiagos.

Kam vartojamas Zolgensma

Zolgensma vartojamas retai, sunkiai paveldimai ligai spinalinei raumenų atrofijai (SRA) gydyti.

Kaip veikia Zolgensma

SRA pasireiškia, kai trūksta geno, kurio reikia būtinam baltymui, vadinamam „motoneurono išgyvenamumo“ (angl. *survival motor neuron*, SMN) baltymu, pagaminti arba kai šio geno versija yra nenormali. Dėl SMN baltymo trūkumo žūsta raumenis kontroliuojantys nervai (motoneuronai). Todėl silpnėja ir nyksta raumenys, kol, galiausiai, prarandamas gebėjimas judėti.

Šis vaistas veikia tiekdamas visiškai funkcionuojančią SMN geno kopiją, kuri padeda organizmui gaminti pakankamai SMN baltymo. Genas patenka į ląsteles, kur jo reikia, naudojant modifikuotą virusą, nesukeliantį ligos žmonėms.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui skiriant Zolgensma

Zolgensma vartoti **NEGALIMA**

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija onasemnogenui abeparvovekui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš gydymą Jūsų vaiko gydytojas atliks antikūnų nustatymo tyrimus, kad galėtų nuspręsti, ar šis vaistas tinkamas Jūsų vaikui.

Kepenų ligos

Prieš skiriant šį vaistą pasikalbėkite su savo vaiko gydytoju arba slaugytoju, jeigu Jūsų vaikas sirgo kokioms nors kepenų ligomis. Vartojant šio vaisto gali padidėti kepenų gaminamų fermentų (organizme aptinkamų baltymų) aktyvumas arba pasireikšti kepenų pažeidimas. Kepenų pažeidimas gali sukelti sunkių pasekmių, įskaitant kepenų nepakankamumą ir mirtį. Jūsų vaikui paskyrus šio vaisto, turite vaiką stebėti dėl galimo toliau nurodytų požymių pasireiškimo: vėmimo, geltos (odos ar akių obuolių pageltimo) ar sumažėjusio budrumo lygio (daugiau informacijos pateikiama 4 skyriuje). Nedelsdami pasakykite Jūsų vaiko gydytojui, jeigu pastebėtumėte Jūsų vaiko kepenų pažeidimą rodančių simptomų.

Prieš pradėdant gydymą Zolgensma Jūsų vaikui bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant patikrinti kepenų veiklą. Jūsų vaikui taip pat bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai mažiausiai 3 mėnesius po gydymo pabaigos kepenų fermentų aktyvumo padidėjimui stebėti.

Infekcija

Prieš arba po gydymo Zolgensma pasireiškianti infekcija (pvz., peršalimas, gripas arba bronchiolitas) gali sukelti sunkesnių komplikacijų. Paciento globėjai ir artimieji turi laikytis apsaugos nuo infekcijos perdavimo priemonių (pvz., rankų higienos, kosėjimo ir čiaudėjimo etiketo, riboti galimus kontaktus). Jūs turite stebėti dėl galimų infekcijos požymių pasireiškimo, pavyzdžiui, stebėti, ar neatsiranda kosėjimas, čiaudėjimas, sloga, gerklės skausmas arba karščiavimas. Nedelsdami pasakykite savo vaiko gydytojui, jeigu **prieš** gydymą Zolgensma arba **po jo** pastebėtumėte kokių nors Jūsų vaikui pasireiškiančių infekciją rodančių simptomų.

Reguliarūs kraujo tyrimai

Vartojant šio vaisto gali sumažėti trombocitų kiekis kraujyje (pasireikšti trombocitopenija). Po to, kai Jūsų vaikui paskiriamas Zolgensma, Jūs turite stebėti dėl galimų sumažėjusio trombocitų kiekio kraujyje požymių pasireiškimo, pavyzdžiui, stebėti, ar neatsiranda neįprastų kraujosruvų arba kraujavimo (daugiau informacijos žr. 4 skyriuje). Dauguma pranešimų apie sumažėjusį kraujo plokštelių kiekį buvo gauti per pirmąsias tris savaites po to kai Zolgensma buvo paskirtas vaikui.

Zolgensma gali sukelti širdies baltymo, vadinamo troponinu I, koncentracijos padidėjimą kraujyje; tai gali rodyti širdies pažeidimą. Po to, kai Jūsų vaikui paskiriamas šis vaistas, Jūs turite stebėti dėl galimų širdies sutrikimo požymių pasireiškimo, pavyzdžiui, stebėti, ar neatsiranda odos papilkėjimas ar pamėlynavimas, pasunkėjęs kvėpavimas, rankų ir kojų ar pilvo patinimas (daugiau informacijos žr. 4 skyriuje).

Prieš pradėdant gydymą Zolgensma Jūsų vaikui bus atliekamas kraujo tyrimas, kuriuo bus nustatomas kraujo ląstelių (įskaitant raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų) kiekis bei troponino I koncentracija. Taip pat bus atliekamas kraujo tyrimas kreatinino kiekiui nustatyti, kuris yra inkstų funkcijos rodiklis. Jūsų vaikui taip pat bus atliekami reguliarūs kraujo tyrimai tam tikrą laiką po gydymo pabaigos trombocitų kiekiui ir troponino I koncentracijai stebėti.

Nenormalus kraujo krešulių susidarymas mažose kraujagyslėse (trombinė mikroangiopatija)

Buvo gauta pranešimų apie pasireiškusių trombinės mikroangiopatijos atvejus, kurių paprastai pastebėta per pirmąsias dvi savaites po gydymo Zolgensma. Trombinė mikroangiopatija yra lydima raudonųjų kraujo ląstelių ir krešėjime dalyvaujančių ląstelių (trombocitų) kiekio sumažėjimo bei gali lemti mirtį. Šie kraujo krešuliai gali paveikti Jūsų vaiko inkstus. Gydytojas gali patikrinti Jūsų vaiko kraują (trombocitų kiekį) ir kraujospūdį. Galimi požymiai, į kuriuos turite atkreipti dėmesį po to, kai vaikui skiriama Zolgensma, yra lengvai atsiranandčios kraujosruvos, traukuliai (priepuoliai) ar sumažėjęs šlapimo kiekis (daugiau informacijos žr. 4 skyriuje). Kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jeigu Jūsų vaikui pasireiškia bet kuris iš šių požymių.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Po to, kai Jūsų vaistui paskiriamas Zolgensma, jis negalės būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donoru. Taip yra todėl, kad Zolgensma yra genų terapijos vaistas.

Kiti vaistai ir Zolgensma

Pasakykite savo vaiko gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.

Prednizolonas

Kaip gydymo Zolgensma dalis maždaug 2 mėnesius ar ilgiau Jūsų vaikui taip pat bus skiriama kortikosteroidų, pavyzdžiui, prednizolono (taip pat žr. 3 skyrių). Šie kortikosteroidai padės valdyti galimą kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, kuris gali pasireikšti Jūsų vaikui po to, kai jam bus paskirtas Zolgensma.

Skiepijimai

Kortikosteroidai gali paveikti organizmo imuninę (apsaugos) sistemą, **todėl Jūsų vaiko gydytojas gali nuspręsti atidėti kai kuriuos skiepijimus**, kol Jūsų vaikui skiriamas gydymas kortikosteroidais. Jeigu turite kokių nors klausimų, pasikalbėkite su savo vaiko gydytoju arba slaugytoju.

Zolgensma sudėtyje yra natrio

Viename šio vaisto ml yra 4,6 mg natrio, tai atitinka 0,23 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Kiekviename 5,5 ml flakone yra 25,3 mg natrio, o kiekviename 8,3 ml flakone yra 38,2 mg natrio.

Papildoma informacija tėvams / globėjui

Pažengusi SRA

Zolgensma gali išgelbėti gyvybingus motorinius neuronus, tačiau negali išgelbėti negyvų motorinių neuronų. Vaikai, kuriems reiškiasi mažiau sunkūs SRA simptomai (tokie kaip refleksų nebuvimas ar sumažėjęs raumenų tonusas) gali turėti pakankamai gyvybingų motorinių neuronų, kad gydymas Zolgensma jiems būtų reikšmingai naudingas. Zolgensma negali būti toks pat veiksmingas vaikams, kuriems pasireiškia sunkus raumenų silpnumas ar paralyžius, kvėpavimo problemos arba kurie negali praryti, arba vaikams, kuriems yra reikšmingų apsigimimų (tokių kaip širdies defektai), įskaitant pacientus, sergančius 0 tipo SRA, nes tokiu atveju gali būti ribota pagerėjimo galimybė po gydymo Zolgensma. Jūsų vaiko gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui reikia vartoti šį vaistą.

Navikų susidarymo rizika dėl galimo vaisto įsiterpimo į DNR

Kai kurie vaistai, tokie kaip Zolgensma, gali įsiterpti į žmogaus organizmo ląstelių DNR. Dėl Zolgensma poveikio pobūdžio šis vaistas gali prisidėti prie padidėjusios navikų susidarymo rizikos. Turėtumėte tai aptarti su Jūsų vaiko gydytoju. Vaikui nustačius naviką, Jūsų vaiko gydytojas gali paimti mėginių tolesniam ištyrimui.

Higieninė priežiūra

Veikliąją Zolgensma medžiagą organizmas tam tikrą laiką gali šalinti su Jūsų vaiko kūno išskyromis (tai vadinama vaisto atsikratymu). Tėvai ir globėjai turi laikytis geros rankų higienos reikalavimų iki 1 mėnesio po Zolgensma skyrimo. Mūvėkite apsaugines pirštines, kai tiesiogiai liečiatės su vaiko kūno skysčiais ar išskyromis, ir po to kruopščiai nusiplaukite rankas muilu po tekančiu šiltu vandeniu arba naudokite alkoholio pagrindu pagamintą rankų dezinfekavimo priemonę. Nešvarioms sauskelnėms ir kitoms atliekoms išmesti reikia naudoti dvigubus maišelius. Vienkartinės sauskelnės galima išmesti ir su buitinėmis atliekomis.

Privalote ir toliau laikytis šių nurodymų ne mažiau kaip 1 mėnesį po Jūsų vaiko gydymo Zolgensma. Jeigu turite kokių nors klausimų, pasikalbėkite su savo vaiko gydytoju arba slaugytoju.

3. Kaip skiriamas Zolgensma

Zolgensma skirs gydytojas arba slaugytojas, kurie yra išmokyti valdyti Jūsų vaiko būklę.

Gydytojas nustatys, koks Zolgensma kiekis bus skiriamas Jūsų vaikui, atsižvelgdamas į Jūsų vaiko kūno svorį. Zolgensma skiriamas maždaug 1 valandos trukmės vienos infuzijos (lašelinės) į veną būdu.

Zolgensma bus skiriamas Jūsų vaikui tik VIENĄ kartą.

Jūsų vaikui taip pat bus skiriama geriamojo prednizolono (ar kito kortikosteroido), pradėdant likus 24 valandoms iki skiriant Zolgensma. Kortikosteroido dozė taip pat priklausys nuo Jūsų vaiko svorio. Jūsų vaiko gydytojas nustatys, kokią bendrąją dozę skirti.

Jūsų vaikui bus skiriamas gydymas kortikosteroidu kasdien maždaug 2 mėnesius po Zolgensma dozės vartojimo arba kol Jūsų vaikui kepenų fermentų aktyvumas sumažės iki priimtino lygmens. Gydytojas pamažu mažins skiriamo kortikosteroido dozę, kol gydymas galės būti visiškai nutrauktas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo vaiko gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis:

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jeigu Jūsų vaikui pasireiškia bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujosruvos ar kraujavimai ilgiau nei įprastai, jeigu Jūsų vaikas buvo sužeistas – tai gali būti pernelyg mažo trombocitų skaičiaus kraujyje požymis;
- pilkšva arba melsva odos spalva, pasunkėjęs kvėpavimas (pvz., greitas kvėpavimas ar dusulys), rankų ir kojų arba pilvo patinimas – tai gali būti širdies sutrikimų požymis.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- vėmimas, gelta (odos ar akių obuolių pageltimas) arba sumažėjęs budrumo lygis – tai gali būti kepenų pažaidos (įskaitant kepenų nepakankamumo) požymiai;
- lengvai atsirandančios kraujosruvos, traukuliai (priepuoliai), sumažėjęs šlapimo kiekis – tai gali būti trombinės mikroangiopatijos požymiai.

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškia bet koks kitas šalutinis poveikis, pasikalbėkite su savo vaiko gydytoju arba slaugytoju. Toks poveikis gali būti:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėję kepenų fermentų aktyvumo rodmenys kraujo tyrime.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- vėmimas;
- karščiavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo vaiko gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zolgensma

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Toliau pateikiama informacija skirta sveikatos priežiūros specialistams, kurie paruoš ir suleis šio vaisto.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas naudoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Flakonai bus transportuojami užšaldyti (–60 °C ar žemesnėje temperatūroje).

Gautus flakonus reikia iškart laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, gamintojo dėžutėje. Gydymą Zolgensma reikia pradėti per 14 dienų nuo flakonų gavimo.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų, skirtų biologinių atliekų tvarkymui. Kadangi šio vaisto suleis gydytojas, jis bus atsakingas už tinkamą šio vaisto tvarkymą. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zolgensma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra onasemnogenas abeparvovekas. Kiekviename flakone yra onasemnogeno abeparvoveko, jo nominalioji koncentracija 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra trometaminas, magnio chloridas, natrio chloridas, poloksameras 188, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) ir vanduo injekcijoms.

Zolgensma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zolgensma yra skaidrus ar šiek tiek matinis, bespalvis ar šviesiai balkšvas infuzinis tirpalas.

Zolgensma turi būti tiekiamas flakonuose, kuriuose yra minimalus arba 5,5 ml, arba 8,3 ml užpildymo tūris. Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekvienoje dėžutėje yra 2–14 flakonų.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu: prieš vartojimą žr. Preparato charakteristikų santrauką (PCS).

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų organizmų. Vadovaukitės vietinėmis gairėmis, taikomomis biologinių atliekų tvarkymui.

Tvarkymas

- Zolgensma reikia tvarkyti laikantis aseptikos reikalavimų steriliomis sąlygomis.
- Tvarkant arba leidžiant Zolgensma reikia dėvėti asmens apsaugos priemones (įskaitant pirštines, apsauginius akinius, laboratorinį chalata ir rankoves). Personalui negalima dirbti su Zolgensma, jei odoje yra įpjovimų ar įdrėskimų.
- Visą išsiliejusią Zolgensma medžiagą privaloma nuvalyti sugeriančiu marlės tamponu, o išsiliejimo vietą pirmiausia privaloma dezinfekuoti baliklio tirpalu, o po to alkoholyje suvilgytomis servetėlėmis. Visas valymo medžiagas privaloma sudėti į dvigubus maišelius ir tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo gairių.
- Visos medžiagos, kurios galėtų liestis su Zolgensma (pvz., flakonas, visos injekcijai naudojamos medžiagos, įskaitant sterilius apklotus ir adatas) privaloma tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo gairių.

Atsitiktinis poveikis

Reikia vengti atsitiktinio Zolgensma poveikio.

Atsitiktinai patekus ant odos, paveiktą vietą reikia kruopščiai plauti muilu ir vandeniu mažiausiai 15 minučių. Atsitiktinai patekus į akis, paveiktą vietą reikia kruopščiai praplauti vandeniu mažiausiai 15 minučių.

Laikymas

Flakonai bus transportuojami užšaldyti ($-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ar žemesnėje temperatūroje). Gautus flakonus reikia iškart laikyti šaldytuve $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, gamintojo dėžutėje. Gydytą Zolgensma reikia pradėti per 14 dienų nuo flakonų atsiėmimo. Gavimo datą reikia pažymėti ant gamintojo dėžutės prieš vaistinį preparatą įdedant į šaldytuvą.

Ruošimas

Flakonus prieš vartojimą reikia atšildyti:

- pakuotėms, kuriose yra iki 9 flakonų – atšildykite per maždaug 12 valandų šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje) ar per 4 valandas kambario temperatūroje ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- pakuotėms, kuriose yra iki 14 flakonų – atšildykite per maždaug 16 valandų šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje) ar per 6 valandas kambario temperatūroje ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Zolgensma negalima vartoti neatšildžius.

Atšildžius, vaistinio preparato užšaldyti pakartotinai negalima.

Po atšildymo švelniai pasukiokite Zolgensma. NEkratykite.

Šio vaistinio preparato vartoti negalima, jeigu po užšaldyto vaistinio preparato atšildymo ir prieš suleidimą tirpale matomos dalelės ar pakito tirpalo spalva.

Atšildžius, Zolgensma reikia kuo greičiau suleisti.

Skirimas

Zolgensma pacientas skiriamas tik VIENĄ kartą.

Zolgensma dozė ir tikslus flakonų skaičius, kurio reikia vienam pacientui, apskaičiuojami pagal paciento svorį (žr. PCS 4.2 ir 6.5 skyrius).

Prieš skirdami Zolgensma, visą dozės tūrį sutraukite į švirkštą. Sutraukus dozės tūrį į švirkštą, ją privaloma suleisti per 8 valandas. Pašalinkite visus švirkšte matomus oro burbuliukus prieš atlikdami infuziją į veną per veninį kateterį. Rekomenduojama įvesti antrą („atsarginį“) kateterį tam atvejui, jei pirminis kateteris užsikimšęs.

Zolgensma turi būti leidžiamas švirkšto pompa kaip viena intraveninė lėta infuzija, trunkanti maždaug 60 minučių. Jis turi būti leidžiamas tik kaip intraveninė infuzija. Jo negalima leisti kaip greitos injekcijos ar smūginės infuzijos (boliuso) į veną. Užbaigus infuziją, infuzinę sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo gairių.

Zolgensma gali būti tam tikrą laiką šalinamas iš organizmo, pirmiausia su kūno išskyromis. Globėjams ir pacientų šeimos nariams reikia patarti, kaip tinkamai tvarkyti paciento kūno skysčius ir išskyras laikantis šių nurodymų.

- Po gydymo Zolgensma reikia laikytis tinkamos rankų higienos reikalavimų (mūvėti apsaugines pirštines ir po to kruopščiai plauti rankas muilu ir tekančiu šiltu vandeniu arba naudoti alkoholio pagrindu pagamintą rankų dezinfekavimo priemonę) mažiausiai 1 mėnesį, jei bus tiesioginis kontaktas su paciento kūno skysčiais ir išskyromis.
- Vienkartinius vystyklius reikia įdėti į sandarius dvigubus plastikinius maišelius ir jas galima išmesti su buitinėmis atliekomis.