

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Onasemnogenum abeparvecum je léčivá látka pro genovou terapii, která exprimuje lidský protein SMN (Survival Motor Neuron). Jde o vektor na bázi nereplikujícího rekombinantního adenoasociovaného viru sérotypu 9 (AAV9) obsahující cDNA lidského genu SMN pod kontrolou hybridového promotoru tvořeného cytomegalovirovým enhancerem a kuřecím β -aktinovým promotorem.

Onasemnogenum abeparvecum je produkován v lidských embryonálních ledvinových buňkách prostřednictvím rekombinantní DNA technologie.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

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

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mmol sodíku v 1 ml (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Po rozmrazení čirý až lehce neprůhledný bezbarvý až slabě bílý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zolgensma je indikována k léčbě

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Před podáním onasemnogen abeparvoveku je nutné provést základní laboratorní testy, do nichž patří:

- test na protilátky proti AAV9 za použití vhodně validovaného stanovení,
- testy jaterní funkce: alanin aminotransferáza (ALT), aspartát aminotransferáza (AST) a celkový bilirubin,
- počet trombocytů a
- troponin-I.

Při stanovení načasování léčby onasemnogen abeparvovekem je třeba vzít v úvahu potřebu pečlivého sledování jaterní funkce a hladiny trombocytů a troponinu I, jakož i nutnost léčby kortikoidy (viz bod 4.4).

V případě akutních nebo chronických a nekontrolovaných aktivních infekcí je třeba léčbu odložit, dokud infekce neodezní nebo se nedostane pod kontrolu (viz body 4.2 a 4.4 imunomodulační režim).

Dávkování

Pouze k aplikaci jediné dávky formou intravenózní infuze.

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

V tabulce 1 jsou uvedeny doporučené dávky pro pacienty o hmotnosti 2,6 až 21,0 kg.

Tabulka 1 Doporučené dávkování dle tělesné hmotnosti pacienta

Rozsah hmotnosti pacienta (kg)	Dávka (vg)	Celkový objem dávky ^a (ml)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,1 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	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	$1,36 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,44 \times 10^{15}$	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	$1,59 \times 10^{15}$	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 x 10 ¹⁵	101,8
18,6 – 19,0	2,09 x 10 ¹⁵	104,5
19,1 – 19,5	2,15 x 10 ¹⁵	107,3
19,6 – 20,0	2,20 x 10 ¹⁵	110,0
20,1 – 20,5	2,26 x 10 ¹⁵	112,8
20,6 – 21,0	2,31 x 10 ¹⁵	115,5

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

Imunomodulační režim

Po podání onasemnogen abeparvoveku se projeví imunitní odpověď na kapsid adenoidního virového vektoru sérotypu 9 (AAV9), viz bod 4.4. To může vést ke zvýšení hladiny jaterních transamináz či troponinu I nebo k poklesu počtu trombocytů (viz body 4.4 a 4.8). Doporučuje se imunitní odpověď tlumit, a to imunomodulačními kortikosteroidy. Pokud to bude možné, harmonogram vakcinace je třeba upravit tak, aby umožnil podávání kortikoidů před infuzí onasemnogen abeparvoveku a po ní (viz bod 4.5).

Před nasazením imunomodulačního režimu a podáním onasemnogen abeparvoveku je třeba zkontrolovat, zda pacient nejeví známky jakéhokoli aktivního infekčního onemocnění.

24 hodin před infuzí onasemnogen abeparvoveku se doporučuje nasadit imunomodulační režim podle dále uvedeného schématu (tabulka 2). Ošetřující lékař se – podle svého uvážení – může od těchto doporučení odchýlit (viz bod 4.4).

Tabulka 2 Imunomodulační režim před infuzí a po ní

Před infuzí	24 hodin před podáním onasemnogen abeparvoveku	Prednisolon perorálně 1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní)
Po infuzi	30 dnů (včetně dne podání onasemnogen abeparvoveku) a dále 28 dnů: <i>U pacientů bez významného nálezu (výsledek klinického vyšetření je normální a hodnoty celkového bilirubinu a ALT a AST jsou na konci 30denního období pod dvojnásobkem horní hranice normálu (ULN)):</i> nebo <i>U pacientů s abnormálními hodnotami i jaterní funkce po uplynutí 30 dní: pokračovat, dokud hodnoty AST a ALT neklesnou pod 2 × ULN a výsledky všech ostatních vyšetření se nevrátí do normálního rozmezí; dále pak postupné vysazování po dobu 28 dní.</i>	Postupné vysazování prednisolonu (nebo ekvivalentního přípravku), např. 2 týdny s dávkou 0,5 mg perorálního prednisolonu na kg a den a poté 2 týdny s dávkou 0,25 mg/kg/den Systémové kortikosteroidy (ekvivalentní 1 mg prednisolonu p.o. na kg a den)
Hladinu jaterních transamináz je třeba sledovat nejméně 3 měsíce po infuzi onasemnogen abeparvoveku (viz bod 4.4)		

Pokud pacienti přiměřeně nereagují na ekvivalent perorálně podávaného prednisolonu 1 mg/kg a den, poraďte se s odborníky.

Pokud lékař použije namísto prednisolonu jiný kortikosteroid, je třeba po 30 dnech dle potřeby použít podobná opatření pro snížení dávky.

Specifické skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost onasemnogen abeparvoeku nebyla ověřována u pacientů s poruchou funkcí ledvin a terapii onasemnogen abeparvoekem je třeba pečlivě zvážit. Není vhodné zvažovat úpravu dávky.

Porucha funkce jater

Onasemnogen abeparvoek nebyl u pacientů s poruchou funkce jater hodnocen. Jeho infuze není vhodná, pokud není zvýšený bilirubin dán novorozeneckou žloutenkou. Podávání u těchto pacientů proto pečlivě zvažte (viz body 4.4 a 4.8). Není vhodné zvažovat úpravu dávky.

Genotyp OSMN1/ISMN2

U pacientů s bíalelickou mutací genu SMN1 a jedinou kopií genu SMN2 není vhodné zvažovat úpravy dávky (viz bod 5.1).

Protilátky proti AAV9

U pacientů s výchozím titrem anti-AAV9 protilátek nad 1:50 není vhodné zvažovat úpravy dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost onasemnogen abeparvoeku u předčasně narozených novorozenců do dosažení plného gestačního věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání onasemnogen abeparvoeku je třeba pečlivě zvážit, protože průvodní léčba kortikoidy může nepříznivě ovlivnit vývoj nervového systému.

S léčbou pacientů starších dvou let nebo s hmotností nad 13,5 kg jsou jen omezené zkušenosti. Bezpečnost a účinnost onasemnogen abeparvoeku u těchto pacientů nebyla dosud stanovena. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodu 5.1. Není vhodné zvažovat úpravu dávky (viz tabulka 1).

Způsob podání

Intravenózní podání

Onasemnogen abeparvoek se podává formou jednorázové intravenózní infuze. Podávejte formou pomalé infuze stříkačkovou pumpou přibližně 60 minut. Nikdy neaplikujte jako nitrožilní injekci nebo bolus.

V případě blokády v primárním katétru se doporučuje zavést sekundární ("záložní") katétr. Po dokončení infuze se má linka propláchnout fyziologickým roztokem.

Návod k naředění přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6

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

Při přípravě nebo podání onasemnogen abeparvoeku je nutno používat osobní ochranné prostředky (rukavice, bezpečnostní brýle a laboratorní plášť), viz bod 6.6. Návod k přípravě, manipulaci, postupu při náhodné expozici, likvidaci léčivého přípravku a náležitě likvidaci tělesného odpadu je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Dřívější protilátky proti AAV9

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

Pokročilá SMA

SMA způsobuje progresivní a nevratné poškození motorických neuronů, přínos onasemnogen abeparoveku u symptomatických pacientů proto závisí na stupni zátěže dané onemocněním v době léčby, přičemž časnější léčba může mít vyšší přínos. U pacientů s rozvinutými symptomy SMA genová substituční terapie nezajistí stejný vývoj hrubé motoriky jako u zdravých dětí stejného věku, může však být – v závislosti na stádiu nemoci v době léčby – klinicky prospěšná (viz bod 5.1). Ošetřující lékař musí počítat s tím, že terapeutický přínos je významně nižší u pacientů s těžkou svalovou slabostí a respiračním selháním, pacientů na trvalé ventilaci či pacientů neschopných polykat.

Přínos a riziko u pacientů s pokročilou SMA, kteří jsou na trvalé ventilaci a neprospívají, nebyly stanoveny.

Imunogenicitá

Po infuzi onasemnogen abeparoveku se projeví imunitní odpověď na kapsid adenoidního virového vektoru sérotypu 9 (AAV9), viz bod 4.2. Její součástí bude tvorba protilátek proti tomuto kapsidu (navzdory imunomodulačnímu režimu doporučenému v bodě 4.2) a imunitní odpověď zprostředkovaná T buňkami.

V klinickém programu onasemnogen abeparoveku byl hlášen výskyt systémové imunitní odpovědi včetně imunitně podmíněné hepatotoxicity; ten může vyžadovat úpravu imunomodulačního režimu, tj. jeho prodloužení nebo zvýšení dávky. Podrobné informace najdete v odstavcích o poškození jater a imunomodulačním režimu v bodu 4.2 Imunomodulační režim.

Poškození jater

- Podání vektoru AAV může způsobit zvýšení hladiny transamináz, což může být závažným nálezem.
- Došlo k akutnímu a závažnému poškození jater (viz bod 4.8).
- U pacientů se stávajícím poškozením jater nebo jejich akutní virovou infekcí může být vyšší riziko poškození jater.
- Před infuzí je třeba jaterní funkci všech pacientů posoudit klinickým vyšetřením a laboratorními testy (tj. na jaterní aminotransferázy AST a ALT a celkový bilirubin (viz bod 4.2)).
- K eliminaci možného zvýšení hladiny transamináz je třeba před infuzí onasemnogen abeparoveku a po ní podat všem pacientům systémově kortikoidy (viz bod 4.2).
- Jaterní funkci je třeba sledovat nejméně 3 měsíce po infuzi.
- Rizika a přínosy infuze s onasemnogen abeparovekem při stávajícím poškození jater se mají důkladně zvážit proti rizikům neléčení pacienta.

Hodnoty AST/ALT/bilirubinu je třeba kontrolovat každý týden po dobu 30 dnů a pak každé dva týdny po dobu dalších 60 dnů po podání onasemnogen abeparoveku, až do úplného vysazení kortikoidu nebo dle potřeby déle. O snižování dávky prednisolonu se nemá uvažovat, dokud není hladina AST/ALT menší než 2x ULN.

Trombocytopenie

V klinických studiích s onasemnogen abeparovekem byl pozorován přechodný pokles trombocytů, který někdy splňoval kritéria trombocytopenie (viz bod 4.8). Nejnižší hodnoty počtu trombocytů se většinou objevily první týden po infuzi onasemnogen abeparoveku. Před infuzí onasemnogen abeparoveku je třeba stanovit počty trombocytů a toto měření opakovat v pravidelných intervalech,

první měsíc každý týden, druhý a třetí měsíc každý druhý týden – dokud se počty nevrátí na původní stav.

Zvýšení hladiny troponinu I

Po infuzi onasemnogen abeparveku bylo pozorováno zvýšení hladin srdečního troponinu I. Zvýšené hladiny troponinu I, které pozorujeme u některých pacientů, mohou znamenat potenciální poškození tkáně myokardu. Na základě těchto zjištění a pozorované srdeční toxicity u myši mají být hladiny troponinu I sledovány před infuzí onasemnogen abeparveku a alespoň tři měsíce poté, nebo dokud se hladiny nevrátí do normálního rozmezí obvyklého pro pacienty s SMA. Podle potřeby zvažte konzultaci s kardiologem.

Imunomodulační režim

Imunomodulační léčbu nelze zahájit v době aktivní infekce, ať už akutní (např. respirační infekce nebo akutní hepatitidy) nebo chronické, která není pod kontrolou, např. chronické aktivní hepatitidy B (viz body 4.2 a 4.4).

Imunomodulační režim (viz bod 4.2) může také ovlivnit imunitní odpověď organismu na souběžné (respirační) infekce a tím průběh takové infekce zhoršit. Dále je doporučeno opatrné načasování onasemnogen abeparveku v přítomnosti prodromů nebo ustupujícího virového onemocnění. Doporučuje se zvýšená pozornost ve smyslu diagnostiky a aktivní léčby virové respirační infekce. V sezóně se doporučuje průběžná profylaktická léčba, která infekcím respiračním syncytiálním virem (RSV) zabrání. Pokud to bude možné, harmonogram vakcinace je třeba upravit tak, aby umožnil podávání kortikoidů před infuzí onasemnogen abeparveku a po ní (viz bod 4.5).

Ošetřující lékař si musí být vědom rizika adrenální insuficience daného dlouhodobějším podáváním kortikosteroidů, což může mít vliv na navrhovaný imunomodulační režim.

Vylučování virového vektoru

Dochází k dočasnému vylučování onasemnogen abeparveku, primárně v tělesných odpadech. Ošetřovatele a rodiny pacientů je třeba následujícím způsobem poučit o správném zacházení se stolicí pacienta.

- při přímém kontaktu s tělesným odpadem pacienta je třeba dodržovat správnou hygienu rukou, a to nejméně měsíc po léčbě onasemnogen abeparvekem.
- Jednorázové pleny lze uzavřít do dvou plastových sáčků a vyhodit do komunálního odpadu.

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Zkušenosti s užíváním onasemnogen abeparveku u pacientů užívajících hepatotoxické léky nebo konzumujících hepatotoxické látky jsou omezené. Bezpečnost onasemnogen abeparveku u těchto pacientů nebyla dosud stanovena.

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

Očkování

Pokud to bude možné, harmonogram vakcinace je třeba upravit tak, aby umožnil podávání kortikoidů před infuzí onasemnogen abeparveku a po ní (viz body 4.2 a 4.4). Doporučuje se sezónní profylaxe RSV (viz bod 4.4.). Pacientům léčeným kortikoidy v dávce způsobující imunosupresi (tj ≥ 2 týdny

dávky 20 mg nebo 2 mg/kg tělesné hmotnosti prednisonu denně nebo ekvivalent) nemají být podávány některé živé vakcíny, například MMR a varicella.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Humánní data o použití během těhotenství a kojení nejsou k dispozici a studie fertility a reprodukční studie u zvířat nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenou nežádoucí reakcí po podání bylo přechodné zvýšení hladin transamináz (12,4 %) a zvracení (8,2 %), viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Tabulka 3 Tabulkový seznam nežádoucích účinků onasemnogen abeparoveku

Nežádoucí účinky podle třídy orgánových systémů a preferované terminologie MedDRA SOC/PT včetně četnosti	
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Trombocytopenie
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Pyrexie
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšené hladiny transaminázy
Časté	Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy, zvýšená hladina troponinu I

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy jater a žlučových cest

Zvýšení hladiny transamináz o více než dvojnásobek ULN bylo hlášeno až u 12 % pacientů léčených doporučenou dávkou a bylo považováno za související se studií. Dva pacienti měli hodnotu AST a ALT zvýšenou $> 20 \times$ ULN (jeden z těchto pacientů měl virovou infekci). Tito pacienti byli klinicky asymptomaticí, neměli žloutenku nebo klinicky významné zvýšení bilirubinu a nespĺňovali kritéria Hyova zákona. Zvýšení sérových transamináz ustoupilo při léčbě prednisolonem (viz body 4.2 a 4.4) a pacienti se zotavili bez klinických následků.

Případ akutního a vážného poškození jater při podávání onasemnogen abeparoveku byl hlášen mimo klinické hodnocení. Pacient pokračoval s léčbou nusinersenem a měl zvýšení AST a ALT $> 3 \times$ ULN před léčbou onasemnogen abeparovekem. Pacient se zotavil na dodatečné steroidní terapii.

Přechodná trombocytopenie

Přechodný pokles průměrného počtu trombocytů (o 4,1 % od výchozí hodnoty) byl pozorován v různých časech po podání přípravku, obvykle však vymizel během dvou týdnů. Pokles počtu trombocytů byl výraznější během prvního týdne léčby. U žádných pacientů se tento pokles neprojevil klinickými příznaky (viz bod 4.4).

Zvýšení hladiny troponinu I

Po infuzi onasemnogen abeparoveku bylo pozorováno zvýšení hladiny srdečního troponinu I (3,1 %), a to až o 0,2 ug/l. V programu klinického hodnocení nebyly po podání onasemnogen abeparoveku pozorovány žádné klinicky zjevné srdeční problémy (viz bod 4.4).

Imunogenicita

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

V klinické studii AVXS-101-CL-101 byl proveden u 16 pacientů screening titru protilátek proti AAV9: 13 mělo titry menší než 1:50 a bylo zařazeno do studie. Tři pacienti měli titry vyšší než 1:50, dva z nich byli opakovaně testováni po ukončení kojení s titry menšími než 1:50 a oba byli zařazeni do studie. Neexistují žádné informace, zda je u matek se séropozitivním nálezem protilátek proti AAV9 třeba omezit kojení. Všichni pacienti měli před léčbou onasemnogen abeparovekem titer protilátek proti AAV9 na úrovni 1:50 nebo menší a následně vykázali očekávané zvýšení titerů na minimálně 1:102400 až do více než 1:819200.

Detekce tvorby protilátek je vysoce závislá na sensitivitě a specifitě analýzy. Pozorovaná incidence pozitivita protilátek (zahrnujících neutralizační protilátky) v analýze může být dále ovlivněna různými faktory, včetně metodologie analýzy, manipulací se vzorky, časováním sběru vzorků, souběžně podávanými léčivými přípravky a základním onemocněním. V klinických studiích byly měřeny léčebné titry protilátek AAV9 před a po genové terapii (viz bod 4.4).

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Další přípravky na poruchy muskuloskeletálního systému,, ATC kód: M09AX09

Mechanismus účinku

Onasemnogen abeparvovek je genová terapie navržena pro zavedení funkční kopie genu přežití motoneuronu (*SMN1*) do transdukčních buněk k řešení monogenní základní příčiny choroby. Očekává se, že pokud bude zajištěn alternativní zdroj pro expresi SMN proteinů v motorických neuronech, podpoří se přežití a funkce motorických neuronů vedoucích nervové signály.

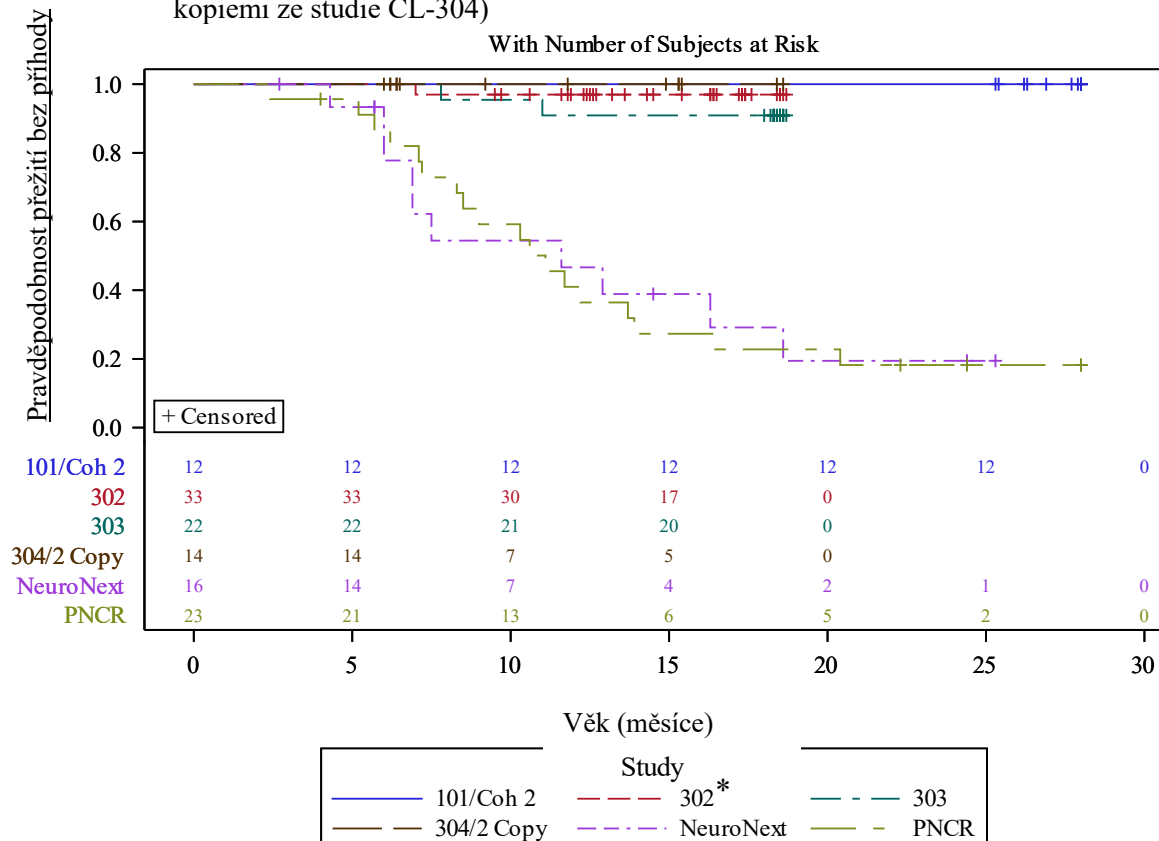
Onasemnogen abeparvovek je nereplikující se rekombinantní AAV vektor, který využívá kapsid viru AAV9 k zavedení stabilního a plně funkčního lidského transgenu SMN. Byla prokázána schopnost kapsidu AAV9 přestupovat přes hematoencefalickou bariéru a přenášet se přes motorické neurony. Gen SMN1 přítomný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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

AVXS-101-CL-303 (studie 303) je otevřená studie s jednou větví a dávkou, v níž je intravenózně podáván onasemnogen abeparvovek v terapeutické dávce ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Zařazeno bylo 22 pacientů s SMA 1. typu a dvěma kopiemi SMN2. Věk pacientů při podání se pohyboval v rozmezí 0,5 až 5,9 měsíců. Ze 22 zařazených pacientů ze studie tři předčasně odstoupili, z čehož u dvou došlo k příhodě (úmrťi nebo trvalé ventilaci), což znamená 90,9% (95% CI: 79,7%, 100,0%) přežití bez příhody (pacient je živ a bez trvalé ventilace) ve věku 14 měsíců, viz obrázek. 1.

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



Product-limit Survival Estimates With Number of Subjects at risk	Limitní odhady přežití s přípravkem s počtem ohrožených pacientů
Censored	Cenzorováno
Study	Studie
Study-303	Studie 303

PNCR = Pediatrický neuromuskulární klinický výzkum, skupina bez intervence

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

* AVXS-101-CL-302 je probíhající multicentrická, otevřená a jednoramenná jednodávková studie fáze III ověřující léčbu AVXS-101 (genovou substituční terapii) u pacientů s SMA 1. typu s 1 nebo 2 kopiemi genu SMN2; je podobná studii AVXS-101-CL-303. Průměrný věk pacientů v době studie činil v době uzavěrky dat (31. prosince 2019) 10,62 měsíce, rozsah byl 1,8-15,4 měsíce.

U 14 pacientů ve studii CL-303, kteří dosáhli sledovaného milníku (nezávislé sezení po dobu nejméně 30 sekund), byl medián věku, kdy k tomu poprvé došlo, 12,5 měsíce (rozmezí 9,2 až 18,6 měsíce). U 13 pacientů bylo dosažení tohoto milníku hlášeno při návštěvě v 18 měsících (jeden z primárních cílových parametrů, $p < 0,0001$). Jeden pacient tohoto milníku dosáhl ve věku 16 měsíců, nebylo to však potvrzeno při návštěvě v 18. měsíci. Dosažení sledovaných milníků (potvrzených na videu) u pacientů ve studii CL-303 je shrnuto v tabulce 4. U tří pacientů (13,6 %) nebylo dosaženo žádných motorických milníků, u šesti (27,2 %) bylo před závěrečnou návštěvou ve studii (v 18 měsících věku) dosaženo ovládnání hlavy, což byl maximální motorický milník.

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

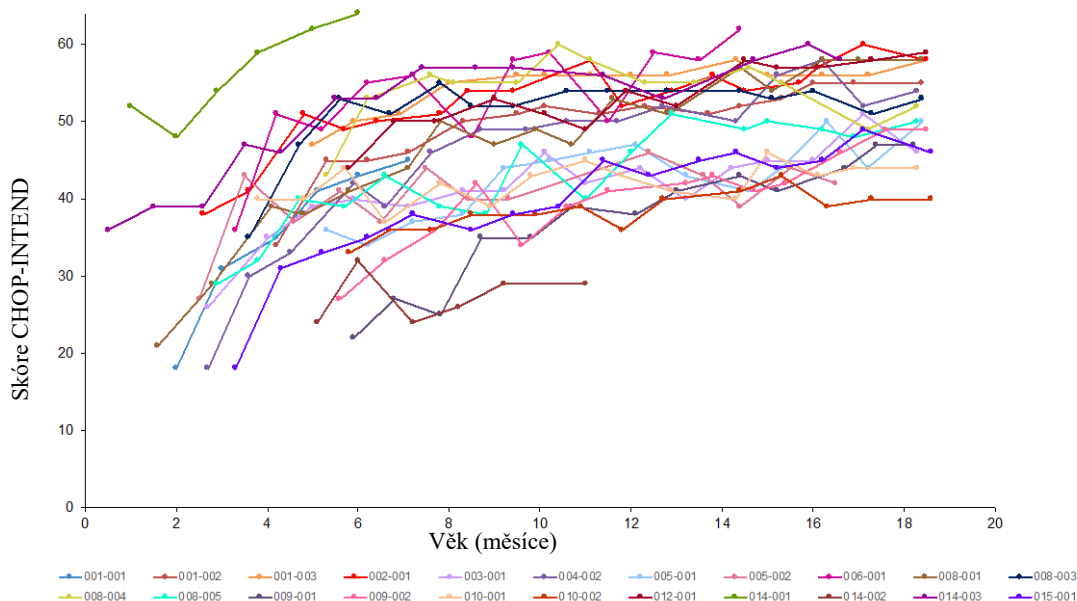
Milník zdokumentovaný na videu	Počet pacientů, kteří dosáhli milníku n/N (%)	Medián věku do dosažení milníku (měsíce)	95% interval spolehlivosti
Ovládnání hlavy	17/20 (85)	6,8	(4,77; 7,17)
Převalení ze zad na bok	13/22 (59)	11,5	(7,77; 14,53)
Sezení bez opory po dobu 30 sekund (Bayley)	14/22 (64)	12,5	(10,17; 15,20)
Sezení bez opory nejméně 10 sekund (WHO)	14/22 (64)	13,9	(11,00; 16,17)

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

Jeden pacient (4,5 %) dokázal také s pomocí chodit ve věku 12,9 měsíce. Na základě poznatků o přirozeném vývoji choroby by se u pacientů splňujících vstupní kritéria studie neočekávalo, že budou schopni sedět bez opory.

Zlepšení motorických funkcí bylo také pozorováno na skóre CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), viz obrázek 2. Dvacet jedna pacientů (95,5 %) dosáhlo skóre CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 (64 %) dosáhlo skóre CHOP-INTEND ≥ 50 a 5 pacientů (23 %) dosáhlo skóre CHOP-INTEND ≥ 60 . Pacienti s neléčenou SMA 1. typu téměř nikdy nedosáhnou skóre CHOP-INTEND ≥ 40 . Dosažení motorického milníku bylo u některých pacientů pozorováno i přes stagnaci skóre CHOP-INTEND. Žádná jasná korelace mezi tímto skóre a dosažením motorických milníků nebyla pozorována.

Obrázek 2 Skóre CHOP-INTEND u motorické funkce, studie 303



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

Výsledky pozorované ve studii 303 byly podpořeny daty ze studie AVXS-101-CL-101 (studie fáze I u SMA 1. typu, studie 101), ve které byl onasemnogen abeparvovek podáván formou jednorázové intravenózní infuze 12 pacientům s hmotností 2,6 až 8,5 kg (věk 0,9 až 7,9 měsíce). Ve věku 14 měsíců byli všichni léčeni pacienti bez příhod, tj. přežívali bez trvalé ventilace, naproti tomu v historické kohortě bez intervence jen 25 %. Na konci studie (24 měsíců po podání přípravku) byli všichni léčeni pacienti bez příhod, oproti méně než 8 % v historické neintervenční kohortě, viz obrázek 1.

Po 24 měsících po podání přípravku bylo 10 z 12 pacientů schopno sedět bez opory po ≥ 10 sekund, 9 pacientů po ≥ 30 sekund a 2 pacienti byli schopni bez pomoci stát a chodit. U jednoho z 12 pacientů nebylo před dosažením věku 24 měsíců dosaženo ovládnání hlavy jako maximálního motorického milníku. Deset ze dvanácti pacientů ze studie CL-101, kterým byla podána navrhovaná terapeutická dávka onasemnogen abeparvoveku, je i nadále sledováno v dlouhodobé studii (po dobu až 5,7 let po podání) a u všech zůstaly zachovány všechny dříve dosažené milníky, nebo bylo dokonce dosaženo milníků nových: sezení s oporou, stání s pomocí a samostatná chůze. Čtyři z 10 pacientů podstoupili v některé fázi dlouhodobé studie souběžnou léčbu nusinersenem. Dlouhodobě prospěšný účinek a dosažení milníků proto nelze u všech pacientů připisovat pouze onasemnogen abeparvoveku. Milníku stání s pomocí bylo nově dosaženo u dvou pacientů, kteří nedostávali nusinersen.

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

Studie CL-304 je probíhající, globální studie fáze III, otevřená, multicentrická, s jedním ramenem a jednou dávkou AVXS-101 intravenózně podanou presymptomatickým novorozencům ve věku max. šesti týdnů se dvěma (kohorta 1, n=14) nebo třemi (kohorta 2, n=15) kopiemi genu SMN2.

Kohorta 1

V době poslední návštěvy před 31. prosincem 2019 byli léčeni pacienti se 2 kopiemi SMN2 ve věku 6 až 18,6 měsíce a do studie byli zapojeni v průměru 10,5 měsíce (rozmezí 5,1 až 18,0 měsíce). Všichni pacienti byli naživu a bez trvalé ventilace.

Osm pacientů zvládalo nezávislé sezení po dobu nejméně 30 sekund, ve věku v rozmezí 6,4 až 11,8 měsíce, přičemž 7 z 8 (87,5 %) zvládlo nezávislé sezení před dovršením 9,2 měsíců, což je 99. percentil tohoto milníku. Čtyři pacienti (28,6 %) dosáhli milníku samostatné chůze. 12 pacientů (85,7 %) dosáhlo v době uzávěrky dat k 31. prosinci 2019 skóre CHOP-INTEND ≥ 60 .

Kohorta 2

V době poslední návštěvy před 31. prosincem 2019 byli léčeni pacienti se 3 kopiemi SMN2 ve věku 3,3 až 15,1 měsíce a do studie byli zapojeni v průměru 8,74 měsíce (rozmezí 2 až 13,9 měsíce). Všichni pacienti byli naživu a bez trvalé ventilace. Z 10 pacientů se 3 kopiemi SMN2 bylo 15 schopno sedět bez opory nejméně 30 sekund, 4 byli schopni stát sami bez opory nejméně 3 sekundy a 2 pacienti ušli sami nejméně pět kroků.

Doba sledování je příliš krátká k posouzení vývoje pacientů léčených přípravkem AVXS-101 ve srovnání s přirozeným vývojem u pacientů se 3 kopiemi SMN2, kteří mají heterogenní klinickou prezentaci. V tomto okamžiku proto nelze vyvodit žádné konečné závěry o přínosu u této populace pacientů.

Podání onasemnogen abeparvoveku nebylo v klinických studiích ověřováno u pacientů s bi-allelickou mutací genu SMN1 a pouze jednou kopií SMN2.

Pacienti se 3 kopiemi SMN2, kteří dosud nedosáhli vývojového milníku, použitého jako primární ukazatel kohorty 2 (samostatné stání bez opory nejméně tři sekundy) byli ve věku 6,4 až 13,6 měsíce. Věk těchto pacientů je stále v normálním rozmezí vzhledem k těmto milníkům, a proto se předpokládá, že si tyto dovednosti mohou vyvinout v pozdější fázi studie.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. „podmíněného schválení“. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byly však provedeny studie vylučování vektoru onasemnogen abeparvoveku, které hodnotily množství vektoru eliminovaného z těla prostřednictvím slin, moči a stolice.

Onasemnogen abeparvovek byl po infuzi detekovatelný ve vzorcích exkretů. Clearance onasemnogen abeparvoveku byla primárně prostřednictvím stolice a většina byla odstraněna během 30 dnů po podání dávky. Koncentrace onasemnogen abeparvoveku v moči a slinách byla 0,1 % až 0,01 % iničiální koncentrace v těle v den 1 po infuzi a následně poklesla.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po intravenózním podání novorozným myším byly vektor a transgen široce distribuovány s nejvyšší expresí obecně pozorovanou v srdci a v játrech a s významnou expresí v mozku a míše. V pivotních toxikologických studiích u myši v délce 3 měsíce byly hlavním cílem orgánové toxicity srdce a játra. Nález související s onasemnogen abeparvovekem v srdečních komorách zahrnovaly na dávce závislý zánět, otok a fibrózu a v síních na dávce závislý zánět, trombózu, degeneraci myokardu/nekrózu a fibroplazii. Nález v játrech zahrnovaly hepatocelulární hypertrofii, aktivaci Kupfferových buněk a rozptýlené hepatocelulární nekrózy. U myši nebyla pro onasemnogen abeparvovek identifikována hladina NoAEL (No Adverse Effect Level), protože zánět myokardu/otok/fibróza a zánět síní byly pozorovány při nejnižší dávce ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Tato dávka je považována za maximální tolerovanou dávku a představuje asi 1,4násobek doporučené klinické dávky onasemnogen abeparvoveku. Úhyn myši po podání onasemnogen abeparvoveku byl většinou způsoben síňovou trombózou, k níž docházelo při dávce $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Příčina úhynu ostatních zvířat nebyla stanovena, byla však u nich zjištěna mikroskopická degenerace a regenerace v srdečním svalu.

Studie genotoxicity, karcinogenicity a reprodukční toxicity nebyly u přípravku onasemnogen abeparvovek provedeny.

V toxikologické studii provedené u mladých a dospělých nehumánních primátů došlo po jednorázovém intratekálním podání (v poloze Trendelenburg) 3×10^{13} vg/zvíře (medián dávky $1,08 \times 10^{13}$ vg/kg) onasemnogen abeparvoveku (bez podání kortikoidů) k minimálnímu až výraznému mononukleárnímu (primárně lymfocytovému) zánětu gangliových buněk v některých dorzálních kořenech nervů (na všech kontrolovaných úrovních míchy), doprovázenému satelitózou a nekrózou až úplným vymizením nervových buněk, vzácně s mineralizací. Klinická závažnost těchto nálezů není zatím známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

1 rok

Po rozmrazení

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

Po natažení objemu dávky do injekční stříkačky je nutné během 8 hodin provést aplikaci infuze. Zlikvidujte injekční stříkačku obsahující vektor, pokud nebude aplikován během osmihodinového časového intervalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

Uchovávejte v původním obalu.

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

Před uložením přípravku do chladničky je třeba na původní krabičce vyznačit datum příjmu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Onasemnogenum abeparvecum se dodává v injekční lahvičce (10 ml polymer Crystal Zenith) se zátkou z chlorobutylové pryže (20 mm) a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem se zbarveným plastovým víčkem ve dvou různých velikostech objemu injekční lahvičky, 5,5 ml nebo 8,3 ml.

Dávka onasemnogenum abeparvecum a přesný počet injekčních lahviček nutných pro každého pacienta se vypočítá dle hmotnosti pacienta (viz bod 4.2 a tab 5 dále).

Tabulka 5 Konfigurace krabiček/souprav

Hmotnost pacienta (kg)	Injekční lahvička 5,5 ml ^a	Injekční lahvička 8,3 ml ^b	Celkový počet injekčních lahviček v jednom balení
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7

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

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Je třeba dodržovat příslušné pokyny pro manipulaci, náhodnou expozici a likvidaci onasemnogenum abeparvecum:

- S injekční stříkačkou s onasemnogenum abeparvecum je třeba pracovat asepticky, za sterilních podmínek.
- Při podání onasemnogenum abeparvecum nebo manipulaci s ním je nutno používat osobní ochranné prostředky (rukavice, bezpečnostní brýle, laboratorní plášť, ochranné rukávy). Personál s přípravkem nesmí pracovat, pokud má porušenou pokožku.
- Rozlitý přípravek je nutno otřít gázovými tampóny a potřísněné místo dezinfikovat chlorovým roztokem a následně ubrousit s alkoholem. Veškerý materiál použitý při čištění je nutno vložit do dvou odpadních sáčků a zlikvidovat podle místních směrnic zařízení pro manipulaci s biologickým odpadem.
- Všechny materiály, které mohly přijít do styku s léčivým přípravkem (tj. injekční lahvička, veškeré materiály použité k podání injekce včetně sterilních roušek a jehel) musí být zlikvidovány v souladu s místními směrnicemi pro manipulaci s biologickým odpadem.

- Dbejte, aby nedošlo k náhodné expozici léčivému přípravku. Při zasažení pokožky je postižené místo nutno důkladně čistit mýdlem a vodou po dobu nejméně 15 minut. Při zasažení očí je postižené místo nutno důkladně vyplachovat vodou po dobu nejméně 15 minut.

Příjem a rozmrazování injekčních lahviček

- Lahvičky se mají převážet zmražené (≤ -60 °C). Po obdržení je třeba okamžitě injekční lahvičky uložit do chladničky (2 až 8 °C) a to v původním obalu. Léčba onasemnogenum abeparvecum se má zahájit během 14 dnů od přijetí injekčních lahviček.
- Injekční lahvičky je třeba před použitím rozmrazit. Nepoužívejte přípravek, pokud nebyl rozmrazen.
- V baleních obsahujících až 9 injekčních lahviček přípravek rozmrzne přibližně po 12 hodinách v chladničce. V baleních obsahujících až 14 injekčních lahviček přípravek rozmrzne přibližně po 16 hodinách v chladničce. Pokud je přípravek zapotřebí okamžitě, rozmrazení lze provést při pokojové teplotě.
- U balení obsahujících až 9 injekčních lahviček dojde k rozmrazení přibližně po 4 hodinách při pokojové teplotě (20 až 25 °C). U balení obsahujících až 14 injekčních lahviček dojde k rozmrazení přibližně po 6 hodinách při pokojové teplotě (20 až 25 °C)
- Před natažením dávky do stříkačky rozmrazeným přípravkem jemně zakružte. LAHVIČKOU NETŘESTE.
- Tento lék nepoužívejte, pokud si všimnete nějakých částic nebo změn barvy, jakmile byl zmrazený produkt rozmrazen a před jeho podáním.
- Po rozmrazení se nesmí léčivý přípravek znovu zmrazovat.
- Po rozmrazení se má onasemnogenum abeparvecum co nejdříve podat. Po natažení objemu dávky do injekční stříkačky je třeba během 8 hodin provést aplikaci. Zlikvidujte injekční stříkačku obsahující vektor, pokud nebude aplikován během osmihodinového časového rámce.

Podávání onasemnogenum abeparvecum pacientovi

- Pro podání onasemnogenum abeparvecum natáhněte celý objem dávky do injekční stříkačky. Před intravenózní infuzí odstraňte veškerý vzduch z injekční stříkačky a připravte infuzní vak pomocí žilního katétru zavedeného do periferní žíly na končetině pacienta.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními směrnicemi o manipulaci s biologickým odpadem.

Může dojít k dočasnému vylučování onasemnogenum abeparvecum, primárně tělesnými odpady. Ošetřovatele a rodiny pacientů je třeba následujícím způsobem poučit o správném zacházení s tělesnými tekutinami a stolicí pacienta:

- Je třeba dodržovat zásady správné hygieny rukou (nošení ochranných rukavic a důkladné umytí rukou po manipulaci, a to teplou tekoucí vodou a mýdlem, nebo dezinfekčním prostředkem na bázi alkoholu), pokud se dostanete do přímého kontaktu s tělesnými tekutinami a tělesným odpadem pacienta během minimálně 1 měsíce od léčby onasemnogenum abeparvecum.
- Jednorázové pleny je nutno uzavřít do dvou plastových sáčků a pak je možné vyhazovat do domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AveXis EU Limited
 Block B, The Crescent Building
 Northwood, Santry
 Dublin 9
 D09 C6X8
 Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

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

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

AveXis, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
Spojené státy americké

Jméno a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

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

Popis	Termín splnění:
Neintervenční poregistrační studie účinnosti (PAES): K další charakterizaci a zajištění kontextu k výsledkům u pacientů s diagnózou SMA, včetně údajů o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Zolgensma, by měl MAH – v souladu s rozhodnutím protokolem – realizovat prospektivní observační registr AVXS-101-RG-001 a předložit jeho výsledky.	Průběžné zprávy mají být předkládány každoročně při obnovení povolení. Závěrečná zpráva ze studie 2038.
Žadatel by měl provést další posouzení specifikací konečného přípravku, až budou k dispozici informace k hlavním a klíčovým vedlejším ukazatelům od dalších pacientů se 2 kopiemi SMN2 (tj. po dokončení studie CL-302 a léčby kohorty 1 ve studii CL-304). Na základě tohoto hodnocení má být stanoveno, zda je nutné zpřísnit limity propouštěcích specifikací přípravku, aby se zlepšila konzistence šarží a zajistil optimální klinický výsledek.	Prosinec 2021, s dokončením studie CL-302 a kohorty 1 ve studii CL-304

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle článku 14a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění:
Poregistrační studie účinnosti (PAES): MAH by měl předložit finální data ze studie AVXS-101-CL-303, aby bylo možno potvrdit účinnost, bezpečnost a tolerovatelnost jedné dávky přípravku Zolgensma u pacientů mladších šesti měsíců se spinální svalovou atrofií 1. typu a 1–2 kopiemi genu SMN2.	Konečné výsledky: Při prvním ročním prodloužení
Poregistrační studie účinnosti (PAES) MAH by měl předložit průběžná a finální data ze studie AVXS-101-CL-302, aby bylo možno potvrdit účinnost, bezpečnost a tolerovatelnost jedné dávky přípravku Zolgensma u pacientů mladších šesti měsíců se spinální svalovou atrofií 1. typu a 1–2 kopiemi genu SMN2.	Předběžné výsledky: při každém ročním prodloužení Konečné výsledky Srpen 2021
Poregistrační studie účinnosti (PAES) MAH by měl předložit průběžná a finální data ze studie AVXS-101-CL-304, aby bylo možno potvrdit účinnost, bezpečnost a tolerovatelnost jedné dávky přípravku Zolgensma u pacientů (ne starších šesti týdnů v době léčby) s geneticky diagnostikovanou a presymptomatickou SMA s bíalelickou delecí SMN1 a 2-3 kopiemi genu SMN2.	Předběžné výsledky: při každém ročním prodloužení Konečné výsledky Srpen 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ZEVNÍ KRABIČKA – GENERICKÉ OZNAČENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

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

8,3ml injekční lahvička x 12
5,5ml injekční lahvička x 2, 8,3ml injekční lahvička x 11
5,5ml injekční lahvička x 1, 8,3ml injekční lahvička x 12
8,3ml injekční lahvička x 13
5,5ml injekční lahvička x 2, 8,3ml injekční lahvička x 12
5,5ml injekční lahvička x 1, 8,3ml injekční lahvička x 13
8,3ml injekční lahvička x 14

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
K jednorázovému použití.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Nutno použít do 14 dnů od obdržení.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené při teplotě ≤ -60 °C.
Uchovávejte v chladničce (2-8 °C) okamžitě po přijetí.
Uchovávejte v původním obalu.

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

Tento lék obsahuje geneticky modifikované organismy.
Nepoužitý lék a odpadní materiál je nutno zlikvidovat v souladu s místními směrnicemi o nakládání s biologickým odpadem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AveXis EU Limited
Block B, The Crescent Building
Northwood, Santry
Dublin 9
D09 C6X8
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**KRABIČKA – PROMĚNNÉ ÚDAJE (k přímému vytištění na krabičku v době balení)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

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

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

EU/1/20/1443/032 – 5,5ml injekční lahvička x 2, 8,3ml injekční lahvička x 11
EU/1/20/1443/033 – 5,5ml injekční lahvička x 1, 8,3ml injekční lahvička x 12
EU/1/20/1443/034 – 8,3ml injekční lahvička x 13
EU/1/20/1443/035 – 5,5ml injekční lahvička x 2, 8,3ml injekční lahvička x 12
EU/1/20/1443/036 – 5,5ml injekční lahvička x 1, 8,3ml injekční lahvička x 13
EU/1/20/1443/037 – 8,3ml injekční lahvička x 14

6. JINÉ

Hmotnost pacienta

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

Datum přijetí:

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5,5 ml
8,3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Zolgensma 2 × 10¹³ genomů vektoru/ml infuzní roztok onasemnogenum abeparvovecum

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

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě dostane tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Zolgensma a k čemu se používá

Co je přípravek Zolgensma

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

K čemu se přípravek Zolgensma používá

Zolgensma se používá k léčbě závažného a vzácného dědičného onemocnění malých dětí, označovaného jako „spinální svalová atrofie“ (SMA - spinal muscular atrophy).

Jak působí přípravek Zolgensma

SMA propukne, pokud chybí gen potřebný k produkci důležitého proteinu SMN (Survival Motor Neuron), nebo je vadný. Nedostatek tohoto proteinu způsobuje odumírání nervů, které ovládají svaly (motorických neuronů). To vede k tomu, že jsou svaly slabé a mizí a pacient postupně přestává být schopen pohybu.

Zolgensma účinkuje tak, že zajistí plně funkční gen SMN, takže tělo dokáže produkovat dostatek proteinu SMN. Gen je dopraven do buněk, kde je zapotřebí, pomocí upraveného viru, který nezpůsobuje onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začne Vaše dítě přípravek Zolgensma užívat

Nepoužívejte přípravek Zolgensma

Vašemu dítěti se **nesmí podávat** přípravek Zolgensma, pokud je alergické na onasemnogen abeparvovek nebo jakoukoliv další složku tohoto léku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Lékař dítěte provede před léčbou testy na protilátky a posoudí, zda je přípravek pro dítě vhodný.

Jaterní problémy

Promluvte si s lékařem svého dítěte nebo se sestrou předtím, než vaše dítě dostane tento lék, pokud má nebo mělo jakékoliv problémy s játry. Přípravek Zolgensma může vyvolat imunitní odpověď, a tak způsobovat zvýšení enzymů produkovaných v játrech.

Před podáním přípravku Zolgensma absolvuje dítě krevní testy k ověření jaterní funkce. Dále bude na pravidelné krevní testy docházet každé tři měsíce po podání, k ověření, zda nedochází ke zvýšení hladiny jaterních enzymů.

Infekce dýchacích cest

Pokud u vašeho dítěte dojde k virové infekci dýchacích cest (např. nachlazení, chřipka nebo zánět dolních úseků dýchacích cest) před nebo po léčbě přípravkem Zolgensma, mohlo by to vést k jiným závažnějším komplikacím. Příznaky možné virové infekce dýchacích cest, které je třeba sledovat, zahrnují kašel, dušnost, kýchání, rýmu, bolesti v krku nebo horečku. Informujte okamžitě lékaře vašeho dítěte, pokud si všimnete, že se u vašeho dítěte objeví tyto příznaky.

Běžné krevní testy

Přípravek Zolgensma může snižovat počet krevních destiček (trombocytopenie). Možné příznaky nízkého počtu krevních destiček, které je třeba sledovat po podání přípravku Zolgensma vašemu dítěti, zahrnují abnormální vznik modřin nebo krvácení (viz bod 4, kde je uvedeno více informací).

Přípravek Zolgensma může způsobovat zvýšené hladiny srdečního / kardiospecifického proteinu označovaného jako „troponin I“, který může znamenat poškození srdce. Možné příznaky, které je třeba sledovat poté, co vaše dítě dostane přípravek Zolgensma, zahrnují světle šedou nebo modrou barvu kůže, problémy s dýcháním, otok končetin nebo břicha (viz bod 4, kde je uvedeno více informací).

Před podáním přípravku Zolgensma absolvuje dítě krevní testy ke kontrole počtu krevních destiček a hladiny troponinu I. Dítě bude v období po léčbě také absolvovat pravidelné krevní testy ke sledování počtů krevních destiček a hladiny troponinu I.

Další léčivé přípravky a Zolgensma

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

Prednisolon

Vaše dítě bude také po určitou dobu užívat ještě další lék, prednisolon (viz také bod 3) jako součást léčby přípravkem Zolgensma. Jedná se o tzv. kortikosteroid, který pomáhá řešit jakékoliv potenciální zvýšení jaterních enzymů, které by se u vašeho dítěte mohlo po podání přípravku Zolgensma objevit. O podání tohoto přípravku nebo jiného kortikoidu rozhodne lékař dítěte.

Očkování

Vzhledem k tomu, že kortikosteroid může ovlivnit imunitní systém těla, **lékař vašeho dítěte může rozhodnout o oddálení podání jakýchkoliv očkování** vašemu dítěti při podávání prednisolonu nebo jiného kortikosteroidu. Promluvte si s lékařem vašeho dítěte nebo sestrou, pokud máte nějaké dotazy.

Přípravek Zolgensma obsahuje sodík

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

Další informace pro rodiče a poskytovatele péče

Pokročilá SMA

Zolgensma může zachránit životaschopné motorické neurony, nezachrání však ty odumřelé. Děti s méně závažnými příznaky SMA (např. chybějící reflexy nebo snížené svalové napětí) mohou mít dostatek živých motorických neuronů, a tak jim léčba přípravkem Zolgensma může významně prospět. Zolgensma nebude tak dobře účinkovat u dětí se silnou svalovou slabostí nebo paralýzou, dýchacími problémy nebo těžkou vývojovou vadou, např. srdeční (včetně pacientů s SMA typu 0), protože tyto potíže brání ve větším zlepšení. O podání tohoto přípravku rozhodne lékař dítěte.

Hygienická péče

Léčivá látka přípravku Zolgensma se může dočasně vylučovat prostřednictvím tělesného odpadu vašeho dítěte. Rodiče a pečovatelé musí dbát na správnou hygienu rukou jeden měsíc po podání přípravku dítěti. Při přímém kontaktu s tělesnými tekutinami nebo odpadními látkami dítěte je nutno nosit ochranné rukavice a následně si důkladně umýt ruce mýdlem a teplou tekoucí vodou nebo dezinfekčním prostředkem na bázi alkoholu. K likvidaci znečištěných pln a jiného odpadu používejte vždy dva sáčky. Jednorázové pleny je možné i nadále vyhazovat do domácího odpadu.

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

3. Jak se přípravek Zolgensma podává

Přípravek Zolgensma bude vašemu dítěti podávat lékař nebo sestra vyškolení v léčbě jeho onemocnění.

Množství přípravku, které vaše dítě dostane, stanoví lékař podle jeho hmotnosti. Dávka se měří ve speciálních jednotkách (tzv. genomech vektoru).

Doporučená dávka je $1,1 \times 10^{14}$ genomů vektoru/kg tělesné hmotnosti. Přípravek bude dítěti podáván do žíly, a to v jedné infuzi (pomalým kapáním po dobu přibližně 1 hodiny).

Přípravek Zolgensma se má podávat vašemu dítěti pouze JEDNOU.

Vaše dítě bude také užívat prednisolon nebo jiný kortikosteroid (ústí), s čímž začne 24 hodin před podáním přípravku Zolgensma. Dávka kortikosteroidu závisí také na hmotnosti dítěte. Doporučená dávka je 1 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Celkovou dávku stanoví lékař.

Dítě bude kortikosteroidy dostávat denně, přibližně po 2 měsíce po podání přípravku Zolgensma nebo dokud se zvýšené hladiny jaterních enzymů nevrátí na přijatelnou úroveň. Dávka kortikosteroidu podaná vašemu dítěti bude pomalu snížena, dokud nebude možné léčbu zcela zastavit. Lékař dítěte vysvětlí, kdy a jak tuto léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku Zolgensma nebo prednisolonu, zeptejte se lékaře nebo sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

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

Vyhleďte urgentní lékařskou péči, pokud se u Vašeho dítěte rozvine jakýkoliv z následujících nežádoucích vedlejších účinků (tyto se mohou objevit často, tzn. mohly by postihnout až 1 z 10 osob):

- modřiny nebo krvácení po delší dobu, než je obvyklé, pokud došlo k poranění vašeho dítěte – toto mohou být příznaky sníženého počtu krevních destiček.
- světle šedá nebo modrá barva kůže, potíže s dýcháním (např. rychlé dýchání, dušnost), otok končetin nebo břicha – to mohou být příznaky možných problémů se srdcem.

Promluvte si s lékařem svého dítěte nebo se sestrou, pokud se u vašeho dítěte vyvinou jakékoliv jiné vedlejší účinky. Patří k nim:

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

- nárůst hladiny jaterních enzymů (transamináz) v krevních testech;

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- nárůst hladiny jaterních enzymů (aspartát aminotransferáza, alaninaminotransferáza) v krevních testech;
- zvracení.
- horečka;

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Zolgensma uchovávat

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

Lahvičky se mají převážet zmražené (při teplotě -60 °C nebo nižší).

Po obdržení je třeba okamžitě injekční lahvičky uložit do chladničky (2 až 8 °C), a to v původním obalu. Léčba přípravkem Zolgensma se má zahájit během 14 dnů od přijetí injekčních lahviček.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zolgensma obsahuje

- Účinná látka je onasemnogenum abeparvecum. Jedna injekční lahvička obsahuje onasemnogenum abeparvecum s nominální koncentrací 2×10^{13} vg/ml.
- Dalšími složkami jsou trometamol, chlorid hořečnatý, chlorid sodný, poloxamer 188, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), voda pro injekci.

Jak Zolgensma vypadá a co obsahuje toto balení

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

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

Každá krabička bude obsahovat 2 až 14 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

AveXis EU Limited

Block B, The Crescent Building
Northwood, Santry
Dublin 9
D09 C6X8
Irsko
Tel: +351 30 88 00 322

Výrobce

Almac Pharma Services Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD
Irsko

Pro jakékoliv další informace o tomto léčivém přípravku kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

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

Manipulace

- S přípravkem Zolgensma je třeba manipulovat asepticky a za sterilních podmínek.
- Při manipulaci nebo podání přípravku Zolgensma je nutno používat osobní ochranné prostředky (rukavice, bezpečnostní brýle, laboratorní plášť, ochranné rukávy). Personál s přípravkem nesmí pracovat, pokud má porušenou pokožku.
- Rozlitý přípravek je nutno otřít gázovými tampóny a potřísněné místo dezinfikovat chlorovým roztokem a následně ubrousit s alkoholem. Veškerý materiál použitý při čištění je nutno vložit do dvou odpadních sáčků a zlikvidovat v souladu s místními směrnicemi pro nakládání s biologickým odpadem d.
- Všechny materiály, které mohly přijít do styku s přípravkem (tj. injekční lahvička, veškeré materiály použité k podání injekce včetně sterilních roušek a jehel) musí být zlikvidovány v souladu s místními směrnicemi pro nakládání s biologickým odpadem.

Náhodná expozice

Dbejte, aby nedošlo k náhodné expozici přípravku Zolgensma.

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

Uchování

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

Příprava

Injekční lahvičky je třeba před použitím rozmrazit,

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

Nepoužívejte přípravek Zolgensma, pokud nebyl rozmrazen.

Rozmrazený léčivý přípravek nelze znovu zmrazit.

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

Tento lék nepoužívejte, pokud si všimnete nějakých částic nebo změn barvy, jakmile byl zmrazený produkt rozmrazen a před jeho podáním.

Po rozmrazení se má přípravek Zolgensma co nejdříve podat.

Podávání

Přípravek Zolgensma se má podávat pacientům pouze **JEDNOU**.

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

Pro podání přípravku Zolgensma natáhněte celý objem dávky do injekční stříkačky. Po natažení dávky do stříkačky je tuto nutno podat do osmi hodin. Stříkačku odvzdušněte a připravte infuzní vak před podáním pacientovi nitrožilní infuzí pomocí žilního katétru. V případě blokády v primárním katétru se doporučuje zavést sekundární („záložní“) katétr.

Přípravek Zolgensma se podává formou jediné pomalé intravenózní (nitrožilní) infuze stříkačkovou pumpou přibližně 60 minut. Musí se podávat pouze intravenózní infuzí. Nesmí se podávat jako rychlá intravenózní injekce nebo bolus. Po dokončení infuze se má linka propláchnout fyziologickým roztokem.

Likvidace

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

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

- Je nutné dodržovat zásady správné hygieny rukou (nošení ochranných rukavic a důkladné umytí rukou po manipulaci, a to teplou tekoucí vodou a mýdlem, nebo dezinfekčním prostředkem na bázi alkoholu) pokud se dostanete do přímého kontaktu s tělesnými tekutinami a odpadem pacienta po minimálně 1 měsíc od léčby přípravkem Zolgensma.
- Jednorázové pleny je nutno uzavřít do dvou plastových sáčků a pak je možné vyházovat do domácího odpadu.

PŘÍLOHA IV

**ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNĚNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmíněná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.