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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

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

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

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mmol sodu w mililitrze.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.
Przejrzysty do lekko nieprzezroczystego, bezbarwny do lekko białego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zolgensma jest wskazany do stosowania w leczeniu:
- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy, SMA*) 5q z biallelliczną mutacją genu *SMN1* i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub
- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z biallelliczną mutacją genu *SMN1* i z nie więcej niż 3 kopiami genu *SMN2*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

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

Dawkowanie

Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym.

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

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

Tabela 1 Zalecane dawkowanie według masy ciała pacjenta

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Dawka (vg)	Całkowita objętość dawki [a] (ml)
2,6 – 3,0	$3{,}3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3{,}9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4{,}4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5{,}0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5{,}5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6{,}1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6{,}6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7{,}2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7{,}7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8{,}3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8{,}8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9{,}4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9{,}9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1{,}05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1{,}10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1{,}16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1{,}21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1{,}27 \times 10^{15}$	63,3

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

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

Schemat leczenia immunomodulującego

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

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

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

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

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

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

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

<u>*Szczególne grupy pacjentów*</u>

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

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

Genotypy 0SMN1/1SMN2
Nie należy rozważać dostosowania dawkowania u pacjentów z bialleliczną mutacją genu *SMN1* i tylko jedną kopią genu *SMN2* (patrz punkt 5.1).

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

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

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

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

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

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

Toksyczne działania na wątrobę
Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym na ogół objawia się zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT. Po zastosowaniu onasemnogenu abeparwowek, typowo w ciągu 2 miesięcy od podania infuzji i pomimo zastosowania kortykosteroidów przed i po infuzji, zgłaszano występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby i ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadków śmiertelnych. Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym może wymagać dostosowania schematu leczenia

immunomodulującego, w tym dłuższego czasu trwania leczenia, zwiększenia dawki lub wydłużenia okresu zmniejszania dawki kortykosteroidu (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Usuwanie z organizmu
Może wystąpić tymczasowe usuwanie onasemnogenu abeparwowek, głównie z wydalinami. Należy przekazać opiekunom i rodzinie pacjenta następujące instrukcje dotyczące odpowiedniego postępowania z płynami ustrojowymi i wydalinami pacjenta:
- należy przestrzegać prawidłowej higieny rąk podczas bezpośredniego kontaktu z wydalinami pacjenta przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu onasemnogenem abeparwowek;
- jednorazowe pieluchy należy zamykać szczelnie w podwójnych plastikowych torbach i można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki (patrz punkt 5.2).

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych dotyczących stosowania u ludzi w okresie ciąży lub karmienia piersią i nie przeprowadzono badań wpływu na płodność i zdolności rozrodcze u zwierząt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Onasemnogen abeparwowek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Tabela 3 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących po podaniu onasemnogenu abeparwowek

Działania niepożądane według MedDRA/grup układowo-narządowych/zalecanej terminologii i częstość występowania	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	małopłytkowość[1)]
Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa[2)3)]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Toksyczne działania na wątrobę[4)]
Niezbyt często	ostra niewydolność wątroby[2)3)]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Gorączka
Niezbyt często	Reakcje związane z infuzją
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych[5)]
Często	zwiększenie stężenia troponiny[6)]

[1)] Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.
[2)] Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane poza badaniami klinicznymi przed wprowadzeniem produktu do obrotu, w tym w okresie po wprowadzeniu do obrotu.
[3)] W tym przypadki śmiertelne.
[4)] Toksyczne działania na wątrobę obejmują stłuszczenie wątroby i hipertransaminazemię.
[5)] Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia amoniaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie wyników prób czynnościowych wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.
[6)] Zwiększenie stężenia troponiny obejmuje zwiększenie stężenia troponiny, zwiększenie stężenia troponiny T i zwiększenie stężenia troponiny I (zgłaszane poza badaniami klinicznymi, w tym po wprowadzeniu produktu do obrotu).

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

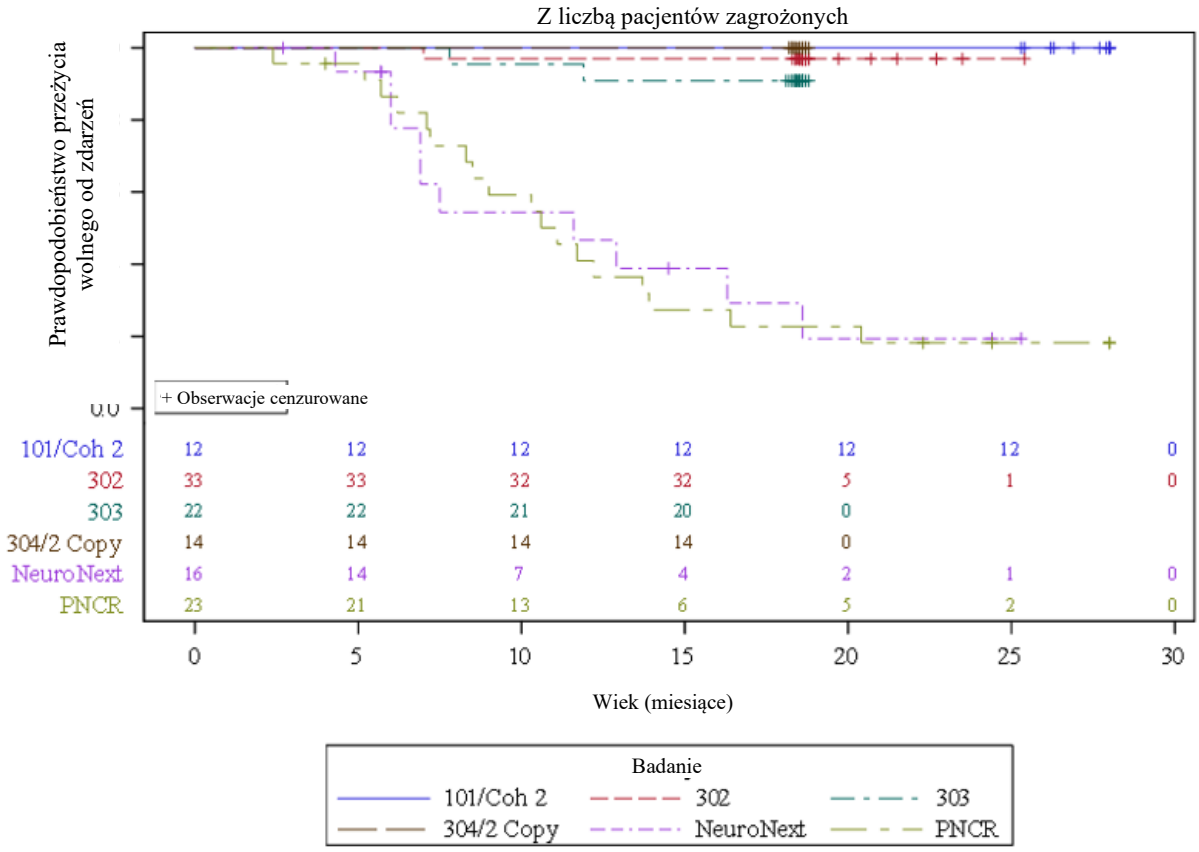
Badanie AVXS-101-CL-303, badanie III fazy u pacjentów z SMA typu 1

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

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

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

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



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

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

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

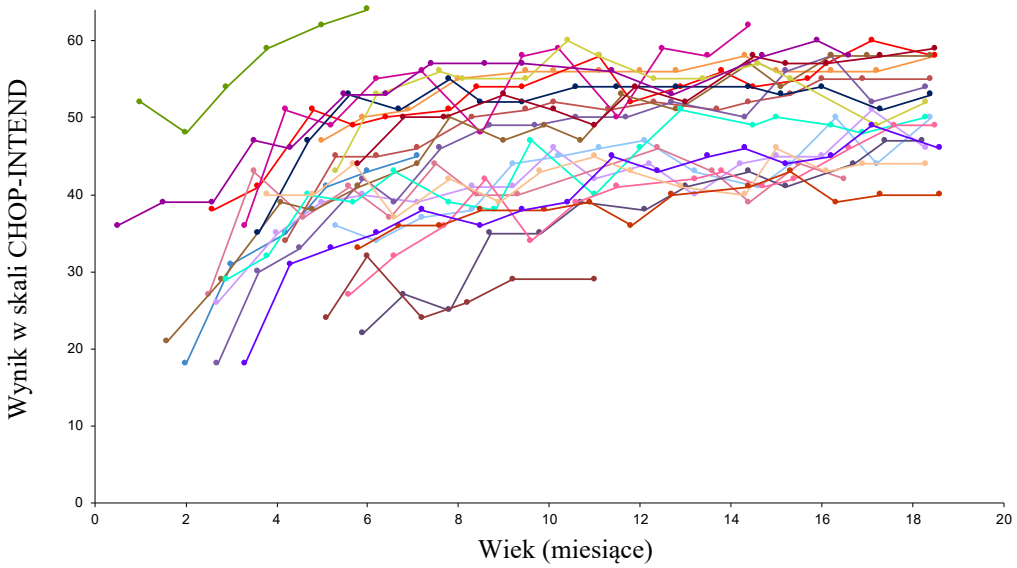
Etap kluczowy udokumentowany nagraniem wideo	Liczba pacjentów, którzy osiągnęli etap kluczowy n/N (%)	Mediana wieku do osiągnięcia etapu kluczowego (miesiące)	95% przedział ufności
Kontrola głowy	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Przewrót z pleców na boki	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Siedzenie bez podparcia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

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

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

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

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



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

Badanie AVXS-101-CL-302 (badanie CL-302) jest otwartym, jednoramiennym badaniem fazy 3 z pojedynczą dawką dożylnego podawania onasemnogenu abeparwowek w dawce terapeutycznej

($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Do badania włączono 33 pacjentów z SMA typu 1 i 2 kopiami *SMN2*. Przed leczeniem onasemnogenem abeparwowek u 9 pacjentów (27,3%) zgłaszano wspomaganie wentylacji, a u 9 pacjentów (27,3%) zgłaszano wspomaganie karmienia. Średni wynik CHOP INTEND u 33 pacjentów na początku badania wynosił 27,9 (zakres od 14 do 55). Średni wiek 33 pacjentów w momencie leczenia wynosił 4,1 miesiąca (zakres od 1,8 do 6,0 miesięcy).

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

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

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

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

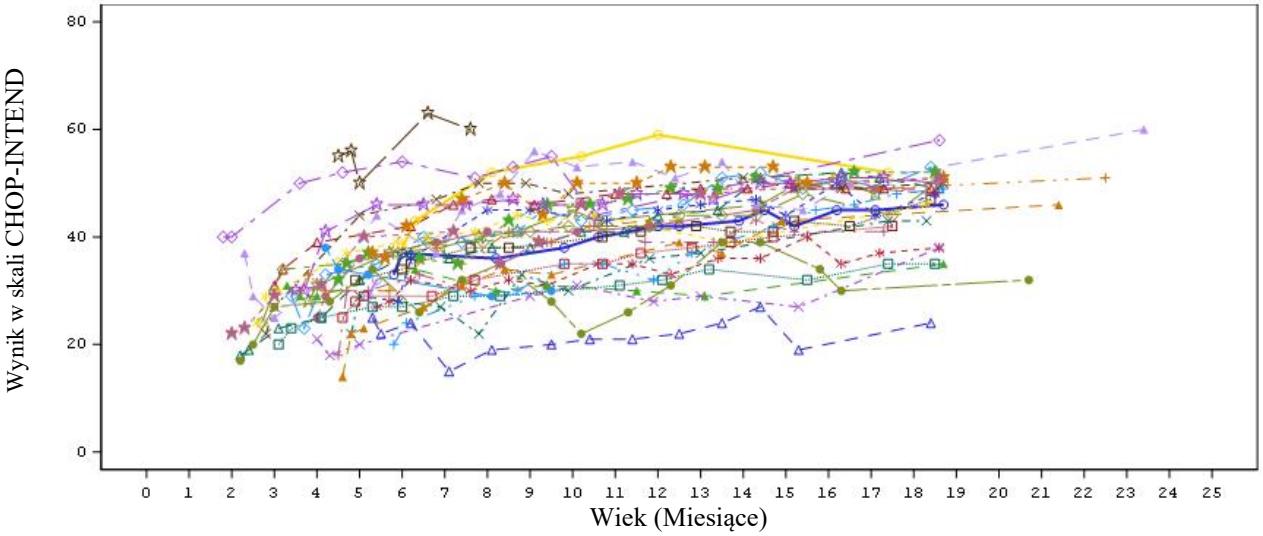
Kamienie milowe udokumentowane nagraniami wideo	Liczba pacjentów, którzy osiągnęli kamień milowy n/N (%)	Mediana wieku do osiągnięcia kamienia milowego (miesiące)	95% przedział ufności
Kontrola głowy	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Przekręcanie się z pleców na boki	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Siedzenie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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Kohorta 1
14 pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2* zostało poddanych obserwacji do osiągnięcia wieku 18 miesięcy. Wszyscy pacjenci przeżyli bez zdarzeń do wieku ≥ 14 miesięcy bez stałej wentylacji.

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

Kohorta 2
15 pacjentów z 3 kopiami genu *SMN2* zostało poddanych obserwacji do osiągnięcia wieku 24 miesięcy. Wszyscy pacjenci przeżyli i byli wolni od zdarzeń do wieku 24 miesięcy bez stałej wentylacji.

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

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności przeprowadzonym u młodych zwierząt z rzędu naczelnych podanie pojedynczej klinicznie zalecanej dawki dożylnej onasemnogenu abeparwowek z leczeniem

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

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości ani wpływu na rozród i rozwój potomstwa po podaniu onasemnogenu abeparwowek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym (≤ -60°C).
Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) natychmiast po otrzymaniu.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.
Przed umieszczeniem produktu w lodówce, na oryginalnym opakowaniu należy zapisać datę otrzymania produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Tabela 6 Konfiguracje opakowań/zestawów

Masa ciała pacjenta (kg)	Fiolka 5,5 ml[a]	Fiolka 8,3 ml[b]	Całkowita liczba fiolek w opakowaniu
2,6 – 3,0	0	2	2
3,1 – 3,5	2	1	3
3,6 – 4,0	1	2	3
4,1 – 4,5	0	3	3
4,6 – 5,0	2	2	4
5,1 – 5,5	1	3	4
5,6 – 6,0	0	4	4
6,1 – 6,5	2	3	5
6,6 – 7,0	1	4	5
7,1 – 7,5	0	5	5
7,6 – 8,0	2	4	6
8,1 – 8,5	1	5	6
8,6 – 9,0	0	6	6
9,1 – 9,5	2	5	7
9,6 – 10,0	1	6	7
10,1 – 10,5	0	7	7
10,6 – 11,0	2	6	8
11,1 – 11,5	1	7	8
11,6 – 12,0	0	8	8
12,1 – 12,5	2	7	9
12,6 – 13,0	1	8	9
13,1 – 13,5	0	9	9
13,6 – 14,0	2	8	10
14,1 – 14,5	1	9	10
14,6 – 15,0	0	10	10
15,1 – 15,5	2	9	11
15,6 – 16,0	1	10	11
16,1 – 16,5	0	11	11
16,6 – 17,0	2	10	12
17,1 – 17,5	1	11	12
17,6 – 18,0	0	12	12
18,1 – 18,5	2	11	13
18,6 – 19,0	1	12	13
19,1 – 19,5	0	13	13
19,6 – 20,0	2	12	14
20,1 – 20,5	1	13	14
20,6 – 21,0	0	14	14

[a] Fiolka ma stężenie nominalne 2×10^{13} vg/ml i zawiera objętość do pobrania nie mniejszą niż 5,5 ml.

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

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

Rozmrażanie fiolek z onasemnogenem abeparwowek

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

Podawanie onasemnogenu abeparwowek pacjentowi

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

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

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

- Strzykawkę z onasemnogenem abeparwowek należy przygotowywać z zachowaniem zasad aseptyki w warunkach jałowych.
- Podczas przygotowywania lub podawania onasemnogenu abeparwowek należy zakładać środki ochrony osobistej (w tym rękawiczki ochronne, okulary ochronne, fartuch laboratoryjny i rękawy). Personel ze skaleczeniami lub zadrapaniami na skórze nie powinien pracować z onasemnogenem abeparwowek.
- W przypadku rozlania onasemnogenu abeparwowek, produkt należy wytrzeć chłonnym gazikiem, a obszar rozlania należy zdezynfekować roztworem środka dezynfekującego, a następnie chusteczkami nasączonymi alkoholem. Wszelkie materiały wykorzystane do sprzątnięcia rozlanego produktu należy zapakować w dwie torby i usunąć zgodnie z lokalnymi zasadami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

- Wszelkie materiały, które mogły wejść w kontakt z onasemnogenem abeparwowek (np. fiolka, wszelkie materiały użyte do wykonania wstrzyknięcia, w tym jałowe serwety i igły) należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.
- Należy unikać przypadkowego narażenia na onasemnogen abeparwowek. W przypadku zetknięcia się produktu ze skórą, obszar skóry należy dokładnie myć mydłem i wodą przez co najmniej 15 minut. W przypadku zetknięcia się produktu z oczami, należy je dokładnie płukać wodą przez co najmniej 15 minut.

Usuwanie z organizmu

Może wystąpić tymczasowe usuwanie onasemnogenu abeparwowek, głównie z wydalinami. Należy przekazać opiekunom i rodzinie pacjenta następujące instrukcje dotyczące odpowiedniego postępowania z płynami ustrojowymi i wydalinami pacjenta:
- należy przestrzegać prawidłowej higieny rąk (zakładanie rękawiczek ochronnych i dokładne mycie rąk mydłem i ciepłą bieżącą wodą lub stosowanie środka odkażającego do rąk na bazie alkoholu) podczas bezpośredniego kontaktu z płynami ustrojowymi i wydalinami pacjenta przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu onasemnogenem abeparwowek;
- jednorazowe pieluchy należy zamykać szczelnie w podwójnych plastikowych torbach i można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1443/001
EU/1/20/1443/002
EU/1/20/1443/003
EU/1/20/1443/004
EU/1/20/1443/005
EU/1/20/1443/006
EU/1/20/1443/007
EU/1/20/1443/008
EU/1/20/1443/009
EU/1/20/1443/010
EU/1/20/1443/011
EU/1/20/1443/012
EU/1/20/1443/013
EU/1/20/1443/014
EU/1/20/1443/015
EU/1/20/1443/016
EU/1/20/1443/017
EU/1/20/1443/018
EU/1/20/1443/019
EU/1/20/1443/020
EU/1/20/1443/021
EU/1/20/1443/022
EU/1/20/1443/023

EU/1/20/1443/024
EU/1/20/1443/025
EU/1/20/1443/026
EU/1/20/1443/027
EU/1/20/1443/028
EU/1/20/1443/029
EU/1/20/1443/030
EU/1/20/1443/031
EU/1/20/1443/032
EU/1/20/1443/033
EU/1/20/1443/034
EU/1/20/1443/035
EU/1/20/1443/036
EU/1/20/1443/037

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 maja 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2025

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