

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ 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 abeparwówek 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 abeparwówek wytwarzany jest w komórkach nerki płodu ludzkiego metodą rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy mililitr zawiera onasemnogen abeparwówek 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 (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Po rozmrożeniu jest to 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 bialleliczną mutacją genu *SMN1* i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub
- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną 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 abeparwówek należy wykonać wyjściowe badania laboratoryjne obejmujące:

- badanie wartości przeciwciał AAV9 przy użyciu odpowiednio zweryfikowanego badania;
- badanie czynności wątroby: aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST) oraz bilirubina całkowita;
- liczbę płytek krwi; oraz
- stężenie troponiny I.

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

W przypadku ostrych lub przewlekłych niepoddających się leczeniu aktywnych zakażeń, leczenie należy odroczyć do czasu ustąpienia zakażenia lub kontrolowania zakażenia leczeniem (patrz podpunkty 4.2 i 4.4 Schemat leczenia immunomodulującego).

Dawkowanie

Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym.

Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwówek. 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
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

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Dawka (vg)	Całkowita objętość dawki ^a (ml)
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 abeparwówek wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd wektora wirusowego związanego z adenowirusami serotypu 9 (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 abeparwówek i po jego podaniu (patrz punkt 4.5).

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

Na 24 godziny przed wlewem onasemnogenu abeparwówek zaleca się rozpoczęcie leczenia immunomodulującego zgodnie z poniższym schematem (patrz Tabela 2). Decyzję o odstępstwach od tych zaleceń podejmuje lekarz prowadzący leczenie według własnego uznania (patrz punkt 4.4).

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

Przed podaniem wlewu	24 godziny przed podaniem onasemnogenu abeparwówek	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną innego kortykosteroidu)
Po podaniu wlewu	30 dni (wliczając dzień podania onasemnogenu abeparwówek)	Prednizolon doustnie 1 mg/kg mc. na dobę (lub dawkę równoważną innego kortykosteroidu)
	Następnie przez 28 dni: <i>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:</i> lub <i>u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami w badaniach czynności wątroby po 30 dniach leczenia: kontynuować</i>	Stopniowo zmniejszać dawkę prednizolonu (lub dawkę równoważną innego kortykosteroidu), 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

	<p>podawanie, do czasu, gdy aktywność AST i ALT spadnie do poziomu mniejszego niż $2 \times$ górna granica normy oraz do czasu, gdy wyniki wszelkich innych badań powrócą do wartości w granicach normy, a następnie zmniejszać dawkę przez 28 dni.</p>	<p>podawanemu prednizolonowi 1 mg/kg mc. na dobę)</p>
<p>Aktywność aminotransferaz wątrobowych należy monitorować przez co najmniej 3 miesiące po wlewie onasemnogenu abeparwówek (patrz punkt 4.4)</p>		

W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi u pacjenta na zastosowanie innego kortykosteroidu w dawce równoważnej 1 mg/kg mc. na dobę doustnie podawanego prednizolonu, należy skonsultować to ze specjalistą (specjalistami).

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.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Onasemnogenu abeparwówek nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Onasemnogenu abeparwówek nie należy podawać, chyba że zwiększone stężenie bilirubiny związane jest z żółtaczką noworodków. Leczenie onasemnogenem abeparwówek 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 abeparwówek u wcześniaków przed osiągnięciem wieku zgodnego z planowanym terminem porodu. Dane nie są dostępne. Podanie onasemnogenu abeparwówek 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 abeparwówek 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 abeparwówek 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 soli fizjologicznej.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podawaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera organizm modyfikowany genetycznie. Podczas przygotowywania lub podawania onasemnogenu abeparwówek należy zakładać środki ochrony osobistej (w tym rękawiczki ochronne, okulary ochronne, fartuch laboratoryjny i rękawy) (patrz punkt 6.6). Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, postępowania z produktem, przypadkowego narażenia na produkt i usuwania produktu, w tym instrukcja dotycząca odpowiedniego postępowania z wydaliniami, 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 abeparwówek. Ponowne badanie można przeprowadzić, jeśli miano przeciwciał AAV9 wynosiło powyżej 1:50. Dotychczas nie wiadomo, czy onasemnogen abeparwówek 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 abeparwówek 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 abeparwówek u pacjentów z zaawansowaną postacią SMA, pacjentów utrzymywanych przy życiu poprzez stałą wentylację oraz pacjentów niemających zdolności do normalnego rozwoju.

Immunogenność

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd wektora adenowirusowego serotypu 9 (AAV9), w tym tworzenie się przeciwciał przeciw kapsydowi AAV9, pomimo stosowania schematu leczenia immunomodulującego zalecanego w punkcie 4.2, oraz odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów T.

W badaniu klinicznym z zastosowaniem onasemnogenu abeparwówek zgłaszano przypadki ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej, w tym hepatotoksyczność zależną od układu odpornościowego, co może wymagać dostosowania schematu leczenia immunomodulacyjnego, w tym wydłużenia leczenia lub zwiększenia dawki. Informacje dotyczące schematu leczenia immunomodulującego, patrz punkt 4.2, oraz podpunkty „Uszkodzenie wątroby” i „Schemat leczenia immunomodulacyjnego” poniżej.

Uszkodzenie wątroby

- Podanie wektora AAV może powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz, co może być poważne.
- Zgłaszano występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8).
- U pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby lub ostrym wirusowym zapaleniem wątroby istnieje zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby.
- Przed podaniem wlewu u wszystkich pacjentów należy ocenić czynność wątroby w badaniu klinicznym oraz badaniach laboratoryjnych (np. aktywność aminotransferazy wątrobowej AST i ALT oraz wartość bilirubiny całkowitej (patrz punkt 4.2)).
- W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa zwiększenia aktywności aminotransferaz, przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek i po jego podaniu należy zastosować u pacjenta leczenie kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 4.2).
- Należy monitorować czynność wątroby przez co najmniej 3 miesiące po wlewie.
- Należy przeprowadzić ostrożną ocenę stosunku korzyści do ryzyka wlewu onasemnogenu abeparwówek w przypadku istniejącego wcześniej uszkodzenia wątroby, wobec ryzyka wynikającego z nieleczenia pacjenta.

Wartości AST/ALT/bilirubiny należy sprawdzać co tydzień przez 30 dni i co dwa tygodnie przez kolejne 60 dni po podaniu onasemnogenu abeparwówek do czasu zakończenia okresu zmniejszania dawki kortykosteroidu, lub w razie potrzeby dłużej. Nie należy rozpoczynać zmniejszania dawki prednizolonu do czasu, gdy wartości AST/ALT nie będą mniejsze niż $2 \times$ górna granica normy.

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych z zastosowaniem onasemnogenu abeparwówek 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 abeparwówek. Przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek należy sprawdzić liczbę płytek krwi, a po jego podaniu należy monitorować ją regularnie, najpierw co tydzień przez pierwszy miesiąc, a następnie co dwa tygodnie w drugim i trzecim miesiącu, do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości początkowej.

Zwiększone stężenie troponiny I

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I. 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 abeparwówek i monitorować przez co najmniej 3 miesiące po wlewie onasemnogenu abeparwówek lub do czasu powrotu tych wartości do normy u pacjentów z SMA. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację z kardiologiem.

Schemat leczenia immunomodulującego

Leczenia immunomodulującego 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) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Schemat leczenia immunomodulującego (patrz punkt 4.2) może również wpływać na odpowiedź immunologiczną na jednoczesne zakażenia (układu oddechowego), co potencjalnie może prowadzić do cięższego przebiegu klinicznego zakażenia występującego w tym samym czasie. Zaleca się zachowanie dodatkowej ostrożności w odniesieniu do czasu podania onasemnogenu abeparwówek w przypadku występowania zwiastunów zakażenia lub w okresie rekonwalescencji po zakażeniu (wirusowym). Zaleca się zachowanie wzmożonej czujności podczas rozpoznawania i aktywnego leczenia (wirusowych) zakażeń układu oddechowego. 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 abeparwówek i po jego podaniu (patrz punkt 4.5).

Lekarz prowadzący leczenie powinien brać pod uwagę możliwość niedoczynności kory nadnerczy związanej z długotrwałym leczeniem kortykosteroidem, co może wpłynąć na proponowany schemat leczenia immunomodulującego.

Usuwanie z organizmu

Może wystąpić tymczasowe usuwanie onasemnogenu abeparwówek, głównie z wydaliniami. Należy przekazać opiekunom i rodzinie pacjenta następujące instrukcje dotyczące odpowiedniego postępowania z płynami ustrojowymi i wydaliniami pacjenta:

- należy przestrzegać prawidłowej higieny rąk podczas bezpośredniego kontaktu z wydaliniami pacjenta przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu onasemnogenem abeparwówek;
- jednorazowe pieluchy należy zamykać szczelnie w podwójnych plastikowych torbach i można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.

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 fiołka o objętości 5,5 ml zawiera 25,3 mg sodu, a każda fiołka 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 abeparwówek u pacjentów otrzymujących leki o działaniu hepatotoksycznym lub stosujących substancje o działaniu hepatotoksycznym jest ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania onasemnogenu abeparwówek 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 abeparwówek 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 obsługiwanie maszyn

Onasemnogen abeparwówek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu było przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (12,4%) i wymioty (8,2%), patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące po podaniu onasemnogenu abeparwówek u wszystkich pacjentów leczonych wlewami dożylnymi, 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), 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 abeparwówek

Działania niepożądane według MedDRA/grup układowo-narządowych/zalecanej terminologii i częstość występowania	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	małopłytkowość
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	gorączka
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia troponiny I

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zwiększoną aktywność aminotransferaz $> 2 \times$ górna granica normy zgłoszono u 12% pacjentów leczonych zalecaną dawką i uznano za związaną z badanym lekiem. U dwóch pacjentów wartości AST i ALT przewyższały > 20 -krotnie górną granicę normy (jeden z tych pacjentów miał infekcję wirusową). U tych pacjentów nie występowały objawy kliniczne, nie wykazano u nich cech żółtaczki, nie wystąpiło u nich klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny ani nie spełniali oni kryteriów reguły *Hy's Law*. Zwiększone wartości aminotransferaz w surowicy krwi ustąpiły po zastosowaniu leczenia prednizolonem (patrz punkt 4.2 i 4.4) i pacjenci powrócili do zdrowia bez następstw klinicznych.

Poza badaniami klinicznymi, odnotowano przypadek ostrego i ciężkiego uszkodzenia wątroby po zastosowaniu onasemnogenu abeparwówek u pacjenta, który kontynuował leczenie nusinersenem i który miał zwiększone wartości AST i ALT powyżej trzykrotności górnej granicy normy przed leczeniem onasemnogenem abeparwówek. U tego pacjenta objawy ustąpiły po zastosowaniu dodatkowej terapii steroidami.

Przemijająca małopłytkowość

W różnych punktach czasowych po podaniu dawki obserwowano przemijające zmniejszenie średniej liczby płytek krwi w porównaniu do wartości początkowych (4,1%), która wracała do normalnego poziomu w ciągu dwóch tygodni. Zmniejszenie liczby płytek krwi było bardziej nasilone w pierwszym tygodniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy kliniczne związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi (patrz punkt 4.4).

Zwiększone stężenie troponiny I

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I do 0,2 µg/l (3,1%). W programie badań klinicznych nie obserwowano żadnego klinicznie widocznego wpływu na serce po podaniu onasemnogenu abeparwówek (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 abeparwówek 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 abeparwówek, a następnie stwierdzono u nich oczekiwany 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 abeparwówek 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

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 abeparwówek. 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 abeparwówek 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.

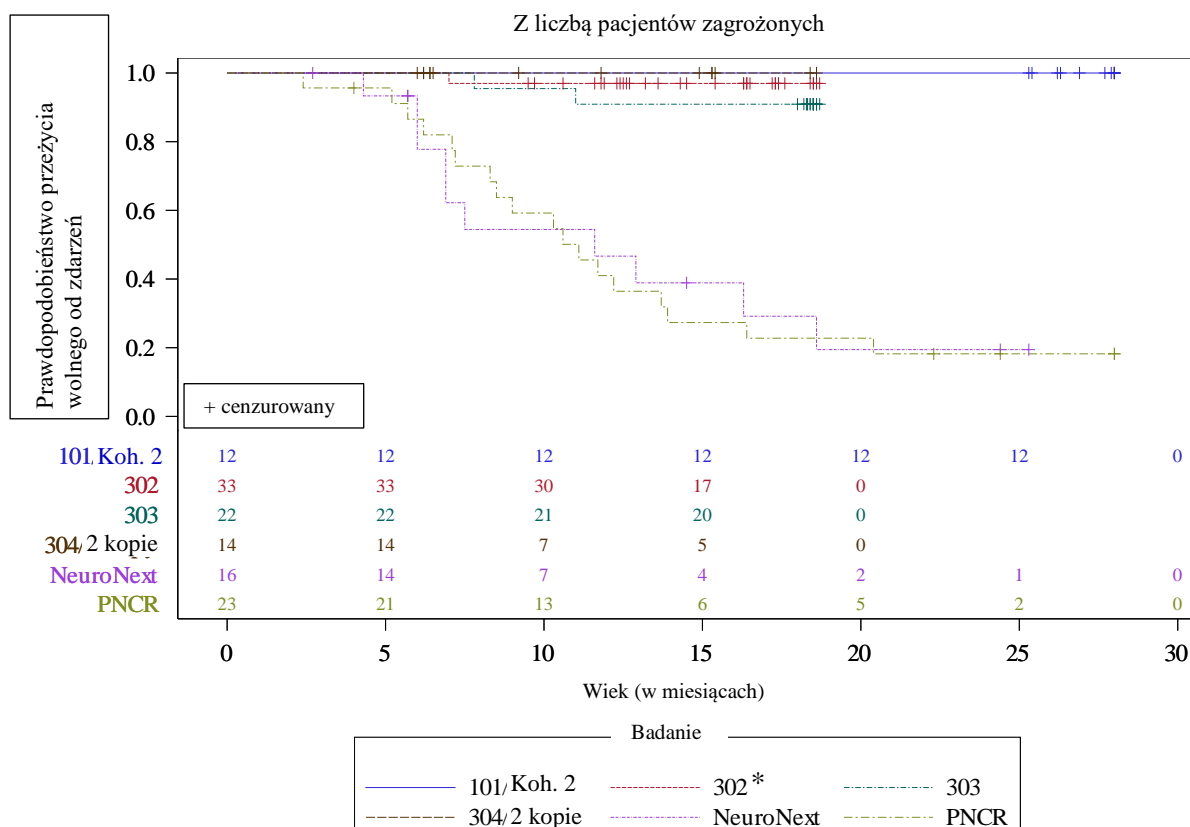
Onasemnogen abeparwówek jest niereplikującym rekombinowanym wektorem AAV, który wykorzystuje kapsyd AAV9 do dostarczania stabilnego i w pełni funkcjonującego ludzkiego transgenu *SMN*. Wykazano możliwość przedostawania się kapsydu AAV9 przez barierę krew-mózg i transdukowania neuronów ruchowych. Gen *SMN1* zawarty w onasemnogenie abeparwówek jest stworzony by utrzymywać się w postaci episomalnej DNA w jądrze komórek transdukowanych i oczekuje się, że będzie stabilnie ulegał długotrwałej ekspresji w komórkach pomiototycznych. Nie jest wiadomo, aby virus 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 abeparwówek. Do badania włączono 22 pacjentów z SMA typu 1 i dwiema kopiami *SMN2*. Wiek pacjentów w chwili podania produktu wynosił od 0,5 do 5,9 miesięcy. Z 22 pacjentów włączonych do badania, 3 pacjentów przerwało udział 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 abeparwówek (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*)

* AVXS-101-CL-302 jest trwającym wieloośrodkowym otwartym badaniem fazy III z jedną grupą oceniającym zastosowanie pojedynczej dawki AVXS-101 (genowa terapia zastępcza) u pacjentów z SMA typu 1 z 1 lub 2 kopiami genu *SMN2* podobnym do badania AVXS-101-CL-303. Średni wiek pacjentów w badaniu w dniu zamknięcia bazy danych 31 grudnia 2019 r. wynosił 10,62 miesiące (zakres: 1,8 do 15,4 miesiące).

W przypadku 14 pacjentów w Badaniu CL-303, którzy osiągnęli kluczowy etap samodzielnego siedzenia przez co najmniej 30 sekund, mediana wieku osiągnięcia tego etapu kluczowego po raz pierwszy wynosiła 12,5 miesiąca (zakres: 9,2 do 18,6 miesiące). U trzynastu pacjentów 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 6 pacjentów (27,2%) 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 303

Etap kluczowy udokumentowany nagraniem wideo	Liczba pacjentów, którzy osiągnęli etap kluczowy n/N (%)	Mediana wieku do osiągnięcia etapu kluczowego (miesiące)	95% przedział ufności

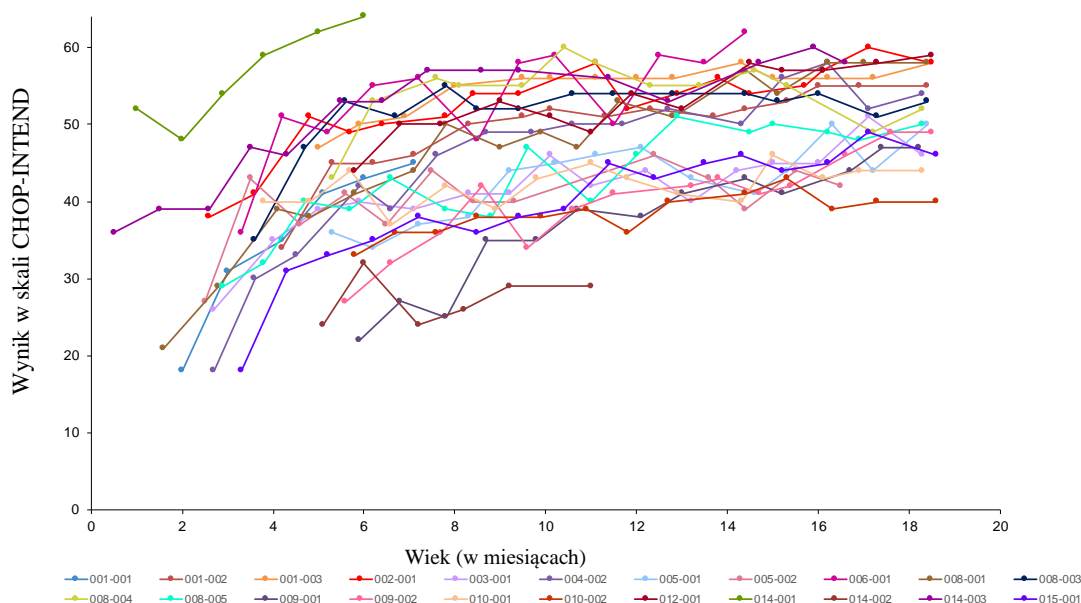
Kontrola głowy	17/20* (85)	6,8	(4,77; 7,17)
Przewrót z pleców na boki	13/22 (59)	11,5	(7,77; 14,53)
Siedzenie bez podparcia przez 30 sekund (Bayley)	14/22 (64)	12,5	(10,17; 15,20)
Siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund (WHO)	14/22 (64)	13,9	(11,00; 16,17)

* 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.

Poprawę sprawności ruchowej zaobserwowano również w ocenach przy użyciu skali do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowanej przez szpital dziecięcy w Filadelfii (ang. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND*), patrz Rycina 2. Dwudziestu jeden pacjentów (95,5%) uzyskało wynik ≥ 40 w skali CHOP-INTEND, 14 pacjentów (64%) uzyskało wynik ≥ 50 w skali CHOP-INTEND, a 5 pacjentów (23%) uzyskało wynik ≥ 60 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



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

Wyniki uzyskane w Badaniu 303 są poparte wynikami z badania AVXS-101-CL-101 (badanie I fazy u pacjentów z SMA typu 1, Badanie CL-101), w którym onasemnogen abeparawokę był podawany jako pojedynczy wlew dożylny u 12 pacjentów o masie ciała od 2,6 kg do 8,5 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, którzy otrzymali proponowaną dawkę terapeutyczną onasemnogenu abeparwówek nadal pozostaje pod kontrolą w badaniu długoterminowym (przez okres do 5,7 lat po podaniu dawki), przy czym wszyscy obserwowani pacjenci utrzymali osiągnięte wcześniej etapy kluczowe lub nawet osiągnęli nowe etapy kluczowe, w tym siedzenie z podparciem, stanie z pomocą i samodzielne chodzenie. Czterech z 10 pacjentów otrzymało jednoczesne leczenie nusinersenem w którymś momencie podczas badania długoterminowego. W związku z tym, utrzymanie skuteczności i osiągnięcie etapów kluczowych nie można w pełni przypisywać leczeniu onasemnogenem abeparwówek u wszystkich pacjentów. Etap kluczowy stania z pomocą był nowym etapem osiągniętym u 2 pacjentów, którzy nie otrzymywali nusinersenu.

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

Badanie CL-304 jest trwającym, globalnym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem III fazy z jedną grupą oceniającym zastosowanie pojedynczej dawki dożylniej AVXS-101 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

W czasie ostatniej wizyty w badaniu przed 31 grudnia 2019 r., pacjenci z 2 kopiami genu *SMN2*, którzy otrzymali leczenie byli w wieku od 6 miesięcy do 18,6 miesięcy i brali udział w badaniu średnio przez okres 10,5 miesięcy (zakres: 5,1 do 18,0 miesięcy). Wszyscy pacjenci przeżyli i byli wolni od stałej wentylacji.

Ośmiu pacjentów było w stanie siedzieć samodzielnie przez co najmniej 30 sekund, w wieku od 6,4 do 11,8 miesięcy, przy czym 7 z 8 tych pacjentów (87,5%) było w stanie siedzieć samodzielnie przed ukończeniem 9,2 miesięcy, czyli 99. percentyl dla osiągnięcia tego etapu kluczowego. Czterech pacjentów było w stanie chodzić samodzielnie (28,6%). Dwunastu pacjentów (85,7%) uzyskało wynik ≥ 60 w skali CHOP-INTEND według danych z dnia zamknięcia bazy danych w dniu 31 grudnia 2019 r.

Kohorta 2

W czasie ostatniej wizyty w badaniu przed 31 grudnia 2019 r., pacjenci z 3 kopiami genu *SMN2*, którzy otrzymali leczenie byli w wieku od 3,3 miesięcy do 15,1 miesięcy i brali udział w badaniu średnio od 8,74 miesięcy (zakres: 2 do 13,9 miesięcy). Wszyscy pacjenci przeżyli i byli wolni od stałej wentylacji.

Dziesięciu z 15 pacjentów było w stanie siedzieć bez podparcia przez co najmniej 30 sekund, 4 pacjentów było w stanie stać samodzielnie bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy, a 2 pacjentów było w stanie przejść samodzielnie co najmniej 5 kroków.

Okres obserwacji jest zbyt krótki, aby móc ocenić rozwój pacjentów leczonych AVXS-101 w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z 3 kopiami genu *SMN2*, u których występuje niejednorodny obraz kliniczny choroby. W związku z tym, w chwili obecnej nie można wysunąć zdecydowanych wniosków dotyczących korzyści z leczenia w tej populacji pacjentów.

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

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu

nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań onasemnogenu abeparwówek 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 abeparwówek dotyczące wydalania wektora oceniające ilość wektora wydalaną z organizmu ze śliną, moczem i kałem.

Onasemnogen abeparwówek wykrywano w próbkach pobranych w celu oceny wydalania po podaniu wlewu. Klirens onasemnogenu abeparwówek odbywał się głównie z kałem i większość produktu była wydalona w ciągu 30 dni po podaniu dawki. Stężenie onasemnogenu abeparwówek w moczu i ślinie wynosiło od 0,1% do 0,01% początkowego stężenia w organizmie w Dniu 1 po wlewie i następnie zmniejszało się.

Biodystrybucję oceniano u 2 pacjentów, którzy zmarli odpowiednio 5,7 miesięcy i 1,7 miesiąca po wlewie onasemnogenu abeparwówek w dawce $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. U obydwu przypadkach wykazano, że największe stężenie wektora DNA znajdowało się w wątrobie. Wektor DNA wykryto także w śledzionie, sercu, trzustce, węzle chłonny pachwinowym, mięśniach szkieletowych, nerwach obwodowych, nerce, płucu, jelitach, 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 i transgen podlegały szerokiej dystrybucji, przy czym największą ekspresję obserwowano zazwyczaj w sercu i wątrobie, a znaczącą ekspresję w mózgu i rdzeniu kręgowym. W głównych badaniach toksyczności u myszy trwających 3 miesiące głównymi narządami docelowymi były serce i wątroba. Objawy związane z onasemnogenem abeparwówek 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. Objawy wykryte w wątrobie obejmowały przerost komórek wątrobowych, aktywację komórek Kupffera i rozsianą martwicę komórek wątrobowych. Nie określono poziomu niewywołującego dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *No Adverse Effect Level, NoAEL*) onasemnogenu abeparwówek 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 abeparwówek 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.

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości ani wpływu na rozród onasemnogenu abeparwówek.

W badaniu toksyczności przeprowadzonym u młodych dorosłych zwierząt z rzędu naczelnych podanie pojedynczej dawki 3×10^{13} vg/NHP (średnia dawka $1,08 \times 10^{13}$ vg/kg mc.) onasemnogenu abeparwówek wewnątrzoponowo, w pozycji Trendelenburga, bez leczenia kortykosteroidami, prowadziło do minimalnego lub znacznego zapalenia komórek jednojądrzastych (głównie limfocytów) w niektórych obszarach grzbietowej części jąder podstawnych na wszystkich badanych poziomach rdzenia kręgowego, z satelitozą neuronów, martwicą neuronów lub całkowitym zanikiem neuronów z rzadko występującą mineralizacją. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

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

1 rok

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 ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).

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

Dawkę onasemnogenu abeparwerek oraz dokładną liczbę fiolek potrzebnych dla danego pacjenta oblicza się na podstawie masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2 i Tabela 5 poniżej).

Tabela 5 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

Masa ciała pacjenta (kg)	Fiolka 5,5 ml ^a	Fiolka 8,3 ml ^b	Całkowita liczba fiolek w opakowaniu
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

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

- Strzykawkę z onasemnogenem abeparwówek należy przygotowywać z zachowaniem zasad aseptyki w warunkach jałowych.

- Podczas przygotowywania lub podawania onasemnogenu abeparwówek 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 abeparwówek.
- W przypadku rozlania onasemnogenu abeparwówek, 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 materiały, które mogły wejść w kontakt z onasemnogenem abeparwówek (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 abeparwówek. 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.

Rozmrażanie fiolek z onasemnogenem abeparwówek

- Fiolki będą przewożone w stanie zamrożonym ($\leq -60^{\circ}\text{C}$). Po otrzymaniu, fiolki należy natychmiast przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C w oryginalnym opakowaniu. Leczenie onasemnogenem abeparwówek należy rozpocząć w ciągu 14 dni od otrzymania fiolek.
- Przed użyciem, fiolki należy rozmrozić. Nie stosować onasemnogenu abeparwówek 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 onasemnogenu abeparwówek 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 abeparwówek pacjentowi

W celu podania onasemnogenu abeparwówek należy pobrać całą objętość dawki do strzykawki. Usunąć powietrze ze strzykawki i przygotować worek infuzyjny. Podawać we wlewie dożylnym przez cewnik dożylny.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z odpadami biologicznymi.

Może wystąpić tymczasowe usuwanie onasemnogenu abeparwówek, głównie z wydaliniami. Należy przekazać opiekunom i rodzinie pacjenta następujące instrukcje dotyczące odpowiedniego postępowania z płynami ustrojowymi i wydaliniami 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 wydaliniami pacjenta przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu onasemnogenem abeparwovek;

- 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 Gene Therapies EU Limited
Block B, The Crescent Building
Northwood, Santry
Dublin 9
D09 C6X8
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**

18 maja 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2020

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