

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genomov/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Onasemnogen abeparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki izraža humani protein za preživetje motoričnega nevrona (SMN – survival of motor neuron). Gre za nereplicirajoč se rekombinanten vektor na osnovi adenoasociacijskega virusa serotipa 9 (AAV9), ki vsebuje cDNK humanega gena *SMN* pod nadzorom hibridnega promotorja, sestavljenega iz ojačevalnika citomegalovirusa in piščančjega- β -aktina.

Onasemnogen abeparvovek se proizvaja v humanih zarodnih ledvičnih celicah s tehnologijo rekombinantne DNK.

2.2. Kakovostna in količinska sestava

En ml vsebuje onasemnogen abeparvovek v nazivni koncentraciji 2×10^{13} vektorskih genomov (vg). Prostornina, ki se odvzame iz posamezne vial, je najmanj 5,5 ml ali 8,3 ml. Skupno število vial in kombinacija polnilnih prostornin v vsakem končnem pakiranju se prilagodi zahtevam za odmerjanje pri posameznih bolnikih glede na njihovo telesno maso (glejte poglavji 4.2 in 6.5).

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,2 mmol natrija na mililiter.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra do rahlo motna in brezbarvna do belkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zolgensma je indicirano za zdravljenje:

- bolnikov s spinalno mišično atrofijo (SMA) 5q z bialelno mutacijo v genu *SMN1* in klinično diagnozo SMA tipa 1 ali
- bolnikov s SMA 5q z bialelno mutacijo v genu *SMN1* in do tremi kopijami gena *SMN2*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora uvesti in izvajati v kliničnih centrih in pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v zdravljenju bolnikov s SMA.

Pred dajanjem onasemnogen abeparvoveka je treba opraviti izhodiščno laboratorijsko testiranje, vključno, a ne omejeno na naslednje teste:

- določanje protiteles proti AAV9 z ustrezno validiranim testom,
- delovanje jeter: alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), skupni bilirubin, albumin, protrombinski čas, parcialni tromboplastinski čas (PTČ) in mednarodno umerjeno razmerje ((INR - international normalised ratio),
- kreatinin,
- hemogram (kompletna krvna slika vključno z vrednostjo hemoglobina in številom trombocitov) in
- troponin-I.

Pri določitvi časa zdravljenja z onasemnogen abeparvovekom je treba upoštevati potrebo po natančnem spremljanju delovanja jeter in števila trombocitov po dajanju zdravila ter potrebe po kortikosteroidnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Zaradi povečanega tveganja za resen sistemski imunski odziv je priporočeno, da so bolniki pred prejemom infuzije onasemnogen abeparvoveka klinično stabilni kar zadeva splošno zdravstveno stanje (npr. glede hidriranosti, prehranskega statusa in odsotnosti okužbe). V primeru akutnih ali kroničnih neobvladanih aktivnih okužb je treba zdravljenje odložiti, dokler se okužbe ne razreši in bolnik ni klinično stabilen (glejte podpoglavji 4.2 'Imunomodulacijski režim' in 4.4 'Sistemski imunski odziv').

Odmerjanje

Samo za intravensko infundiranje v enkratnem odmerku.

Bolniki bodo prejeli nazivni odmerek $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvoveka. Skupni volumen se določi na podlagi bolnikove telesne mase.

V preglednici 1 je navedeno priporočeno odmerjanje za bolnike, ki tehtajo od 2,6 kg do 21,0 kg.

Preglednica 1 Priporočeno odmerjanje na podlagi bolnikove telesne mase

Razpon bolnikove telesne mase (kg)	Odmerek (vg)	Skupna prostornina odmerka ^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

Razpon bolnikove telesne mase (kg)	Odmerek (vg)	Skupna prostornina odmerka ^a (ml)
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 OPOMBA: Število vial v kompletu in število potrebnih kompletov je odvisno od bolnikove telesne mase. Prostornino odmerka se izračuna z uporabo zgornje meje razpona bolnikove telesne mase.

Imunomodulacijski režim

Po dajanju onasemnogen abeparvoveka se sproži imunski odziv na kapsido AAV9 (glejte poglavje 4.4). To lahko vodi do zvišanja ravni jetrnih aminotransferaz, troponina I ali znižanja števila trombocitov (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Za omilitev imunskega odziva se priporoča imunomodulacijo s kortikosteroidi. Kadar je to izvedljivo, je treba bolnikov urnik cepljenja prilagoditi tako, da sočasno dobiva kortikosteroid pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka in po njej (glejte poglavje 4.5).

Pred uvedbo imunomodulacijskega režima in pred dajanjem onasemnogen abeparvoveka je treba bolnika preveriti glede znakov in simptomov aktivne nalezljive bolezni katere koli narave.

Priporočljivo je, da se 24 ur pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka uvede imunomodulacijski režim po spodnji shemi (glejte preglednico 2). Če se bolniki kadarkoli v času zdravljenja ne odzovejo ustrezno na učinkovino, enakovredno peroralnemu prednizolonu v odmerku 1 mg/kg/dan, je treba takoj razmisliti o posvetu s pediatrom gastroenterologom ali hepatologom in pretehtati možnost prilagoditve priporočenega imunomodulacijskega režima, kar vključuje povečanje odmerka, podaljšanje zdravljenja ali dolgotrajnejše postopno zmanjševanje odmerka kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Če bolnik zdravljenja s peroralnimi kortikosteroidi ne prenaša, je mogoče razmisliti o intravenskih kortikosteroidih v skladu s klinično prakso.

Preglednica 2 Imunomodulacijski režim pred infuzijo in po njej

Pred infuzijo	24 ^o ur pred onasemnogen abeparvovekom	prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ali enakovredno odmerjanje v primeru uporabe drugega kortikosteroida)
Po infuziji	30 dni (vključno z dnem dajanja onasemnogen abeparvoveka)	prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ali enakovredno odmerjanje v primeru uporabe drugega kortikosteroida)
	Nadaljnjih 28 dni: <i>pri bolnikih z neznačilnimi izvidi (normalen klinični pregled in skupni bilirubin in tisti z vrednostmi ALT in AST, nižjimi od $2 \times$ zgornje meje normalne vrednosti (ULN)) po 30 dneh:</i> ali <i>pri bolnikih z nepravilnostmi delovanja jeter po 30 dneh: nadaljevati, dokler vrednosti AST in ALT niso pod $2 \times$ ULN in dokler se tudi izvidi vseh preostalih ocen (npr. skupnega bilirubina) ne vrnejo v normalno območje, čemur sledi zmanjševanje odmerka v obdobju 28 dni ali dlje, če je potrebno.</i>	Odmerjanje sistemskih kortikosteroidov je treba zmanjševati postopno. Postopno zmanjševanje odmerka prednizolona (ali enakovredno zmanjševanje odmerka v primeru uporabe drugega kortikosteroida), npr. 2 tedna po 0,5 mg/kg/dan in nato 2 tedna po 0,25 mg/kg/dan prednizolona peroralno Sistemski kortikosteroidi (enakovredno peroralnemu prednizolonu v odmerku 1 mg/kg/dan) Odmerjanje sistemskih kortikosteroidov je treba zmanjševati postopno.

Delovanje jeter (ALT, AST, skupni bilirubin) je treba v rednih intervalih spremljati še najmanj 3 mesece po prejemu infuzije onasemnogen abeparvoveka (enkrat na teden v prvem mesecu in v celotnem poteku postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov, nato pa enkrat na dva tedna v mesecu, ki sledi) in ob drugih primerih v skladu s klinično prakso. Bolnike s poslabšanjem izvidov testov jetrne funkcije in/ali znaki ali simptomi akutne bolezni je treba takoj klinično pregledati in skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Če se zdravnik odloči za uporabo drugega kortikosteroida namesto prednizolona, je treba uporabiti podobno presojo in pristop ter po 30 dneh zdravljenja začeti ustrezno zmanjševati odmerek.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso ocenili varnosti in učinkovitosti onasemnogen abeparvoveka, zato je pri zdravljenju z onasemnogen abeparvovekom potrebna previdnost. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

V kliničnih študijah z onasemnogen abeparvovekom niso proučevali bolnikov z zvišanjem ravni ALT, AST, skupnega bilirubina na $>2 \times$ ULN (razen v primerih neonatalne zlatenice) ali bolnikov s pozitivnimi rezultati seroloških preiskav na hepatitis B ali hepatitis C. Zdravljenje bolnikov, ki imajo okvaro jeter, z onasemnogen abeparvovekom je treba skrbno pretehtati (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Genotip OSMN1/1SMN2

Pri bolnikih z bialelno mutacijo SMN1 in samo eno kopijo SMN2 prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.1).

Protitelesa proti AAV9

Pri bolnikih z izhodiščnimi titri protiteles proti AAV9, večjimi od 1 : 50, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost onasemnogen abeparvoveka pri nedonošenčkih, preden dosežejo polno gestacijsko starost, nista dokazani. Podatki niso na voljo. Dajanje onasemnogen abeparvoveka je treba skrbno pretehtati, ker lahko sočasno zdravljenje s kortikosteroidi negativno vpliva na nevrološki razvoj.

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov, starih 2 leti ali več ali s telesno maso nad 13,5 kg, so omejene. Varnost in učinkovitost onasemnogen abeparvoveka pri teh bolnikih nista dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so navedeni v poglavju 5.1. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte preglednico 1).

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Onasemnogen abeparvovek se daje v obliki intravenske infuzije enkratnega odmerka. Daje se s črpalko na brizgo v obliki enkratne intravenske infuzije s počasnim infundiranjem, ki traja približno 60 minut. Zdravila se ne sme dati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Priporočena je vstavev pomožnega (»rezervnega«) katetra za primer, če se glavni kateter zamaši. Po končanem infundiranju je treba linijo sprati z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjen organizem. Pri rokovanju z zdravilom ali dajanju zdravila morajo zdravstveni delavci upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (uporabo rokavic, zaščitnih očal, laboratorijske halje in narokavnikov) (glejte poglavje 6.6).

Podrobna navodila glede priprave in ravnanja z onasemnogen abeparvovekom, nenamerne izpostavljenosti in odlaganja, (vključno s pravilnim ravnanjem s telesnimi izločki), so v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Obstoječa imunost proti AAV9

Nastanek protiteles proti AAV9 je lahko posledica naravne izpostavljenosti. Opravljenih je bilo več študij o razširjenosti protiteles proti AAV9 v splošni populaciji, ki kažejo nizke stopnje predhodne izpostavljenosti AAV9 pri pediatrični populaciji. Bolnike je treba pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka testirati glede prisotnosti protiteles proti AAV9. Ponovno testiranje se lahko izvede, če so ugotovljeni titri protiteles proti AAV9 nad 1 : 50. Zaenkrat še ni znano ali pod kakšnimi pogoji lahko varno in učinkovito dajemo onasemnogen abeparvovek ob prisotnosti titrov protiteles proti AAV9 nad 1 : 50 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Napređovala SMA

Ker SMA povzroča napređujočo in nepopravljivo poškodbo motoričnih nevronov, je korist onasemnogen abeparvoveka pri simptomatskih bolnikih odvisna od stopnje bremena bolezni v času

zdravljenja, pri čemer lahko zgodnejše zdravljenje omogoča večje koristi. Čeprav bolniki z napredovalo simptomatsko SMA ne bodo dosegli enakega gibalnega razvoja kot neprizadeti zdravi vrstniki, lahko imajo klinično korist genskega nadomestnega zdravljenja, odvisno od napredovanja bolezni v času zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravnik, ki vodi zdravljenje, mora upoštevati, da je korist zdravljenja resno zmanjšana pri bolnikih z močno izraženo oslabelostjo mišic in dihalno odpovedjo, pri bolnikih na stalnem umetnem predihavanju in pri bolnikih, ki ne morejo požirati.

Profil razmerja med koristmi in tveganji onasemnogen abeparvoveka pri bolnikih z napredovalo SMA, ki se jih vzdržuje pri življenju s stalnim umetnim predihavanjem in nimajo možnosti za uspešen razvoj, ni ugotovljen.

Infuzijske in anafilaktične reakcije

Do infuzijskih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, je prihajalo med potekom in/ali kmalu po zaključku infundiranja onasemnogen abeparvoveka (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba skrbno spremljati glede kliničnih znakov in simptomov infuzijskih reakcij. Če pride do reakcije, je treba infundiranje prekiniti in bolniku nuditi potrebno zdravljenje. Na osnovi klinične ocene in standardne prakse je mogoče z odmerjanjem zdravila previdno nadaljevati.

Imunogenost

Po infuziji onasemnogen abeparvoveka se bo sprožil imunski odziv na kapsido AAV9, vključno z nastajanjem protiteles proti kapsidi AAV9 in imunskim odzivom, posredovanim s celicami T, kljub imunomodulacijskemu režimu, priporočenem v poglavju 4.2 (glejte tudi podpoglavje '*Sistemski imunski odziv*' spodaj).

Hepatotoksičnost

Imunsko posredovana hepatotoksičnost se večinoma kaže z zvišanjem ravni ALT in/ali AST. Pri uporabi onasemnogen abeparvoveka so poročali o resni akutni poškodbi jeter in akutni odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri, ki sta se običajno razvili v prvih dveh mesecih po prejemu infuzije kljub prejemanju kortikosteroidov pred infuzijo in po njej. Zaradi imunsko posredovane hepatotoksičnosti je morda potrebna prilagoditev imunomodulacijskega režima, vključno s podaljšanjem zdravljenja, povečanjem odmerka ali dolgotrajnejšim postopnim zmanjševanje odmerka kortikosteroidov (glejte poglavje 4.8).

- Pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter je treba skrbno pretehtati tveganja in koristi zdravljenja z onasemnogen abeparvovekom.
- Pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter ali akutno virusno okužbo jeter obstaja večje tveganje za resno akutno poškodbo jeter (glejte poglavje 4.2).
- Po podatkih majhne študije pri otrocih, ki so tehtali od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg in so bili stari približno 1,5 do 9 let, je bila pri teh bolnikih pogostnost zvišanja ravni AST/ALT (pri 23 od 24 bolnikov) večja kot v drugih študijah, v katere so bili vključeni bolniki, ki so tehtali $< 8,5$ kg (z zvišanjem ravni AST/ALT pri 31 od 99 bolnikov) (glejte poglavje 4.8).
- Uporaba vektorja AAV pogosto povzroči zvišanje vrednosti aminotransferaz.
- Pri uporabi onasemnogen abeparvoveka je prišlo do resne akutne poškodbe jeter in akutne odpovedi jeter. Poročali so o primerih akutne odpovedi jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).
- Pred infuzijo je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje jeter s kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami (glejte poglavje 4.2).
- Za omilitev morebitnih zvišanj ravni aminotransferaz je treba vsem bolnikom pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka in po njej dajati sistemski kortikosteroid (glejte poglavje 4.2).
- Delovanje jeter je treba v rednih intervalih spremljati še najmanj 3 mesece po infuziji in ob drugih primerih v skladu s klinično prakso (glejte poglavje 4.2).
- Bolnike s poslabšanjem izvidov testov jetrne funkcije in/ali znaki ali simptomi akutne bolezni je treba takoj klinično pregledati in skrbno spremljati.

- V primeru suma na poškodbo jeter se je priporočeno takoj posvetovati s pediatrom gastroenterologom ali hepatologom, prilagoditi odmerjanje po priporočenem imunomodulacijskem režimu in izvesti dodatne preiskave (npr. albumin, protrombinski čas, PTČ in INR).

V prvem mesecu po prejemu infuzije onasemnogen abeparvoveka in v celotnem poteku postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov je treba ocenjevati raven AST/ALT/celokupnega bilirubina 30 dni enkrat na teden. Postopno zmanjševanje odmerjanja prednizolona ne pride v poštev, dokler ravni AST/ALT niso nižje od $2 \times \text{ULN}$ in se rezultati vseh drugih preiskav (npr. skupni bilirubin) ne vrnejo v normalne okvire (glejte poglavje 4.2). Če je bolnik ob koncu obdobja postopnega zmanjševanja odmerjanja kortikosteroidov klinično stabilen in ima neznčilne izvide, je treba delovanje jeter še naprej spremljati vsaka dva tedna še en mesec.

Trombocitopenija

V kliničnih študijah onasemnogen abeparvoveka so opazili prehodna znižanja števila trombocitov, od katerih so nekatera izpolnjevala merila za trombocitopenijo. V večini primerov je bila vrednost trombocitov najnižja v prvem tednu po infuziji onasemnogen abeparvoveka.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih s številom trombocitov $<25 \times 10^9/l$, do česar je prišlo v treh tednih po odmerjanju zdravila.

Število trombocitov je treba preveriti pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka in ga nato natančno spremljati v prvih treh tednih po prejemu infuzije in redno tudi kasneje, prvi mesec najmanj enkrat na teden ter drugi in tretji mesec vsaka dva tedna, dokler se število trombocitov ne vrne na izhodiščno vrednost.

Po podatkih majhne študije pri otrocih, ki so tehtali od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg in so bili stari približno 1,5 do 9 let, je bila pri teh bolnikih pogostnost trombocitopenije (pri 20 od 24 bolnikov) večja kot v drugih študijah, v katere so bili vključeni bolniki, ki so tehtali $<8,5$ kg (s trombocitopenijo pri 22 od 99 bolnikov) (glejte poglavje 4.8).

Zvišana raven troponina-I

Po infuziji onasemnogen abeparvoveka so opazili zvišanja ravni srčnega troponina-I (glejte poglavje 4.8). Zvišana raven troponina-I, ki jo opažajo pri nekaterih bolnikih, lahko kaže na možno poškodbo miokardnega tkiva. Na podlagi teh ugotovitev in opažene kardiotoksičnosti pri miših je treba raven troponina-I izmeriti pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka in jo nato spremljati v skladu s kliničnimi indikacijami. Po potrebi razmislite o posvetu s kardiologom.

Trombotična mikroangiopatija

Pri uporabi onasemnogen abeparvoveka so poročali o več primerih trombotične mikroangiopatije (TMA), (glejte poglavje 4.8). Primeri trombotične mikroangiopatije so se večinoma razvili v prvih dveh tednih po prejemu infuzije onasemnogen abeparvoveka. Trombotična mikroangiopatija je akutna in življenjsko nevarna bolezen, za katero sta značilni trombocitopenija in mikroangiopatska hemolitična anemija. Poročali so tudi o smrtnih izidih. Opažali so tudi akutno okvaro ledvic. V nekaterih primerih so poročali o sočasni aktivaciji imunskega sistema (na primer okužbe ali cepljenje) (za informacije o izvajanju cepljenj glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Trombocitopenija je ključna manifestacija trombotične mikroangiopatije, zato je treba število trombocitov skrbno spremljati v prvih treh tednih po prejemu infuzije in redno tudi kasneje (glejte podpoglavje 'Trombocitopenija'). V primeru trombocitopenije je takoj potrebno začeti z nadaljnjim ocenjevanjem, ki vključuje diagnostične preiskave za odkrivanje hemolitične anemije in okvare ledvic. Če ima bolnik klinične znake, simptome ali laboratorijske izvide, ki pomenijo, da gre za trombotično mikroangiopatijo, se je treba takoj posvetovati s specialistom in trombotično mikroangiopatijo zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami. Negovalce je treba seznaniti z znaki in simptomi trombotične mikroangiopatije in jim naročiti, naj poiščejo nujno medicinsko pomoč, če pride do takih simptomov.

Sistemiški imunski odziv

Zaradi povečanega tveganja za resen sistemiški imunski odziv je priporočeno, da so bolniki pred prejemom infuzije onasemnogen abeparvoveka klinično stabilni kar zadeva splošno zdravstveno stanje (npr. glede hidriranosti, prehranskega statusa in odsotnosti okužbe). Zdravljenja se ne sme začeti v prisotnosti aktivnih okužb bodisi akutnih (kot so akutne respiratorne okužbe ali akutni hepatitis) bodisi neobvladanih kroničnih (kot je kronični aktivni hepatitis B), dokler okužba ne izzveni in bolnik ni klinično stabilen (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Imunomodulacijski režim (glejte poglavje 4.2) lahko vpliva tudi na imunski odziv proti sočasnim okužbam (npr. respiratornim), kar lahko povzroči resnejši klinični potek sočasne okužbe. Bolniki z okužbo niso smeli sodelovati v kliničnih študijah z onasemnogen abeparvovekom. Pred in po prejemu infuzije onasemnogen abeparvoveka se priporočata povečana previdnost in skrbnost pri preprečevanju, spremljanju in obvladovanju okužbe. Priporoča se sezonska profilaksa proti okužbi z virusom RSV, ki mora biti izvedena skladno z najnovejšimi smernicami. Kadar je to mogoče, je treba bolnikovo cepljenje prilagoditi tako, da je omogočena sočasna uporaba kortikosteroidov pred infuzijo onasemnogen abeparvoveka in po njej (glejte poglavje 4.5).

V primeru daljšega trajanja zdravljenja s kortikosteroidi ali uporabe večjega odmerka mora zdravnik, ki vodi zdravljenje, upoštevati možnost insuficience nadledvične žleze.

Tveganje za tumorogenost zaradi integracije vektorja

Zaradi integracije AAV vektorske DNK v genom obstaja teoretično tveganje za tumorogenezo.

Onasemnogen abeparvovek je narejen iz nereplicirajočega se AAV9 vektorja, katerega DNK ostane večinoma v episomski obliki. Z rekombinantnim virusom AAV je v redkih primerih mogoča naključna integracija vektorja v humano DNK. Klinični pomen posameznih integracijskih dogodkov ni znan, je pa sprejeto, da posamezni integracijski dogodki lahko prispevajo k povečanju tveganja za tumorogenost.

Zaenkrat niso poročali o nobenem primeru maligne bolezni v povezavi z zdravljenjem z onasemnogen abeparvovekom. V primeru razvoja tumorja se je treba obrniti na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za navodila glede odvzema vzorca bolnikovega tkiva za testiranje.

Izločanje

Začasno pride do izločanja onasemnogen abeparvoveka, v glavnem s telesnimi izločki. Bolnikovem skrbnikom in družinskim članom je treba posredovati naslednja navodila za pravilno ravnanje z bolnikovim blatom:

- ob neposrednem stiku z bolnikovimi telesnimi izločki je treba skrbeti za dobro higieno rok, kar je treba upoštevati še najmanj 1 mesec po bolnikovem zdravljenju z onasemnogen abeparvovekom.
- plenice za enkratno uporabo je treba zapreti v dvojne plastične vrečke; nato se jih sme zavreči med gospodinjske odpadke (glejte poglavje 5.2).

Darovanje krvi, organov, tkiv ali celic

Bolniki, ki prejmejo zdravilo Zolgensma, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 4,6 mg natrija na ml, kar je enako 0,23 % največjega dnevnega vnosa za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Ena viala s 5,5 ml vsebuje 25,3 mg natrija, ena viala s 8,3 ml pa 38,2 mg natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Izkušnje z uporabo onasemnogen abeparoveka pri bolnikih, ki prejemajo hepatotoksična zdravila ali uporabljajo hepatotoksične snovi, so omejene. Varnost onasemnogen abeparoveka pri teh bolnikih ni bila ugotovljena.

Izkušnje s sočasno uporabo zdravil za zdravljenje 5q SMA so omejene.

Cepiva

Kadar je to izvedljivo, je treba bolnikov urnik cepljenja prilagoditi tako, da se omogoči sočasno prejetje kortikosteroida pred infuzijo onasemnogen abeparoveka in po njej (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Priporoča se sezonska profilaksa proti okužbi z virusom RSV (glejte poglavje 4.4). Živih cepiv, kot so cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR) in noricam, se ne sme uporabiti pri bolnikih, ki dobivajo imunosupresivne odmerke steroidov (tj. ≥ 2 -tedensko vsakodnevno prejetje odmerka 20 mg ali 2 mg/kg telesne mase prednizolona ali enakovredne učinkovine).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Podatki o uporabi med nosečnostjo ali dojenjem pri ljudeh niso na voljo in študije plodnosti ali razmnoževanja pri živalih niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Onasemnogen abeparovek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost uporabe onasemnogen abeparoveka so ocenjevali pri 99 bolnikih, ki so prejeli onasemnogen abeparovek v priporočenem odmerku ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) v 5 odprtih kliničnih študijah. Najpogostejše poročani neželeni učinki po dajanju zdravila so bili zvišanje ravni jetrnih encimov (24,2 %), hepatotoksičnost (9,1 %), bruhanje (8,1 %), trombocitopenija (6,1 %), zvišana vrednost troponina (5,1 %) in pireksija (5,1 %) (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri vseh bolnikih, zdravljenih z intravensko infuzijo onasemnogen abeparoveka v priporočenem odmerku, in so vzročno povezani z zdravljenjem, so predstavljeni v preglednici 3. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih skladno s klasifikacijo in navedbo pogostnosti po MedDRA. Kategorije pogostosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Seznam neželenih učinkov onasemnogen abeparvoveka

Neželeni učinki, predstavljeni na podlagi organskih sistemov in prednostnih izrazov ter pogostnosti po MedDRA	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti	trombocitopenija ¹⁾
Občasni	trombotična mikroangiopatija ²⁾³⁾
Bolezni imunskega sistema	
Redki	anafilaktične reakcije
Bolezni prebavil	
Pogosti	bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	hepatotoksičnost ⁴⁾
Občasni	akutna odpoved jeter ²⁾³⁾
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	pireksija
Občasni	infuzijske reakcije
Preiskave	
Zelo pogosti	zvišanje ravni jetrnih encimov ⁵⁾
Pogosti	zvišana vrednost troponina ⁶⁾
¹⁾ trombocitopenija vključuje trombocitopenijo in znižano število trombocitov ²⁾ z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali izven predmarketinških kliničnih študij, tudi v obdobju trženja zdravila ³⁾ vključno s smrtnimi primeri ⁴⁾ hepatotoksičnost vključuje hepatično steatozo in hipertransaminazemijo ⁵⁾ zvišanje ravni jetrnih encimov vključuje: zvišanje ravni alanin-aminotransferaze, zvišanje ravni amonijaka, zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze, zvišanje ravni gama-glutamyltransferaze, zvišanje ravni jetrnih encimov, zvišanje vrednosti jetrnih testov in zvišanje ravni aminotransferaz ⁶⁾ zvišana vrednost troponina vključuje zvišano vrednost troponina, zvišano vrednost troponina-T in zvišano vrednost troponina-I (o katerih so poročali izven kliničnih študij, tudi v obdobju po prihodu zdravila na trg)	

Opis izbranih neželenih učinkov*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

V kliničnem razvojnem programu (glejte poglavje 5.1) so pri 31 % bolnikov, ki so se zdravili s priporočenim odmerkom, opažali zvišane ravni aminotransferaz $> 2 \times \text{ULN}$ (in v nekaj primerih $> 20 \times \text{ULN}$). Ti bolniki so bili klinično asimptomatski in pri nobenem od njih ni prišlo do klinično pomembnega zvišanja ravni bilirubina. Zvišanje ravni serumskih aminotransferaz se je običajno popravilo ob zdravljenju s prednizolonom, bolniki pa so okrevali brez kliničnih posledic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o otrocih, pri katerih so se znaki in simptomi akutne odpovedi jeter (npr. zlatenica, koagulopatija, encefalopatija) razvili običajno v 2 mesecih od prejema onasemnogen abeparvoveka kljub prejetemu kortikosteroidom pred infuzijo in po njej. Poročali so o primerih akutne odpovedi jeter s smrtnim izidom.

V študiji (COAV101A12306), ki je vključevala 24 otrok s telesno maso od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (ki so bili stari približno 1,5 do 9 let, med njimi jih je 21 prekinilo predhodno zdravljenje SMA), so zvišanje ravni aminotransferaz opazili pri 23 od 24 bolnikov. Bolniki so bili asimptomatski in niso imeli zvišane ravni bilirubina. Zvišanje ravni AST in ALT so obvladovali s kortikosteroidi, praviloma z dolgotrajno uporabo (v 26. tednu je 17 bolnikov še naprej prejelo prednizolon, v 52. tednu je prednizolon še vedno prejelo 6 bolnikov) in/ali visokimi odmerki.

Prehodna trombocitopenija

V kliničnem razvojnem programu (glejte poglavje 5.1) so po dajanju zdravila na več časovnih točkah opazili prehodno trombocitopenijo, ki je običajno izzvenela v dveh tednih. Znižanja števila

trombocitov so bila izrazitejša v prvem tednu zdravljenja. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o prehodnih znižanjih števila trombocitov do $<25 \times 10^9/l$ v treh tednih po odmerjanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

V študiji (COAV101A12306), ki je vključevala 24 otrok s telesno maso od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (ki so bili stari približno 1,5 do 9 let), so trombocitopenijo opazili pri 20 od 24 bolnikov.

Zvišanje ravni troponina-I

Po infuziji onasemnogen abeparvoveka so opazili zvišanja ravni srčnega troponina-I do 0,2 mcg/l. V programu kliničnih študij po uporabi onasemnogen abeparvoveka ni bilo klinično razvidnih kardioloških ugotovitev (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

V kliničnih študijah so izmerili titre protiteles proti AAV9 pred zdravljenjem in po njem (glejte poglavje 4.4).

Vsi bolniki, ki so prejeli onasemnogen abeparvovek, so imeli pred zdravljenjem titre protiteles proti AAV9 1 : 50 ali nižje. Povprečno povečanje titra protiteles proti AAV9 v primerjavi z izhodiščem so opazili pri vseh bolnikih na vseh časovnih točkah razen ene, pri titru protiteles proti peptidu AAV9, ki izraža normalen odziv na telesu nelasten virusni antigen. Nekateri bolniki so imeli titre protiteles proti AAV9, ki so presegali raven za kvantifikacijo, vendar pri večini teh bolnikov ni prišlo do pojava potencialno klinično pomembnih neželenih učinkov. Zato niso ugotovili povezave med visokimi titri protiteles proti AAV9 in možnostjo vpliva na neželene učinke ali parametre učinkovitosti.

V klinični študiji AVXS-101-CL-101 so pri 16 bolnikih opravili presejanje glede titra protiteles proti AAV9: Trinajst jih je imelo titre pod 1 : 50 in so bili vključeni v študijo. Trije bolniki so imeli titre nad 1 : 50, dva od njih pa sta ob ponovnem testiranju po prenehanju dojenja imela titre pod 1 : 50, zato sta bila vključena v študijo. Ni podatkov o tem, ali je treba dojenje omejiti pri materah, ki so morda seropozitivne na protitelesa proti AAV9. Pred zdravljenjem z onasemnogen abeparvovekom so vsi bolniki imeli titre protiteles proti AAV9, manjše ali enake 1 : 50, in so pozneje izkazali povečanje titrov protiteles proti AAV9 na najmanj 1 : 102 400 in do več kot 1 : 819 200.

Odkritje nastajanja protiteles je močno odvisno od občutljivosti in specifičnosti testa. Poleg tega lahko na opaženo incidenco pozitivnih rezultatov testa za protitelesa (vključno z nevtralizirajočimi protitelesi) vpliva več dejavnikov, med drugimi metodologija testa, ravnanje z vzorcem, čas odvzema vzorca, sočasno uporabljana zdravila in osnovna bolezen.

Noben bolnik, ki se je zdravil z onasemnogen abeparvovekom, ni pokazal imunskega odziva na transgen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij ni na voljo podatkov o prevelikem odmerjanju onasemnogen abeparvoveka. Priporoča se prilagoditev odmerka prednizolona ter natančno klinično opazovanje in spremljanje laboratorijskih parametrov (vključno s klinično kemijo in hematologijo), povezanih s sistemskim imunskim odzivom (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje motenj mišično-skeletnega sistema; oznaka ATC: M09AX09.

Mehanizem delovanja

Onasemnogen abeparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki je namenjeno uvedbi funkcionalne kopije gena za preživetje motoričnega nevrona (*SMN1*) v transducirane celice za obravnavo monogenskega glavnega vzroka bolezni. Pričakuje se, da bo zdravilo z zagotavljanjem alternativnega vira izražanja proteina SMN v motoričnih nevronih izboljšalo preživetje in delovanje transduciranih motoričnih nevronov.

Onasemnogen abeparvovek je nereplicirajoč se rekombinantni vektor AAV, ki uporablja kapsido AAV9 za uvedbo stabilnega, popolnoma funkcionalnega humanega transgena *SMN*. Dokazana je zmožnost kapside AAV9 za prehod skozi krvno-možgansko pregrado in transdukcijo motoričnih nevronov. Gen *SMN1*, ki je prisoten v onasemnogen abeparvoveku, je zasnovan tako, da se nahaja kot episomalna DNK v jedru transduciranih celic, in pričakuje se, da bo v post-mitotičnih celicah stabilno izražen dalj časa. Za virus AAV9 ni znano, da bi povzročal bolezni pri ljudeh. Transgen se uvede v tarčne celice kot samokomplementarna dvoverižna molekula. Izražanje transgena aktivira konstitutivni promotor (hibrid piščančjega β -aktina in ojačevalnika citomegalovirusa), kar ima za posledico stalno in trajno izražanje proteina SMN. Dokaz o mehanizmu delovanja podpirajo neklinične študije in podatki o biološki porazdelitvi pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

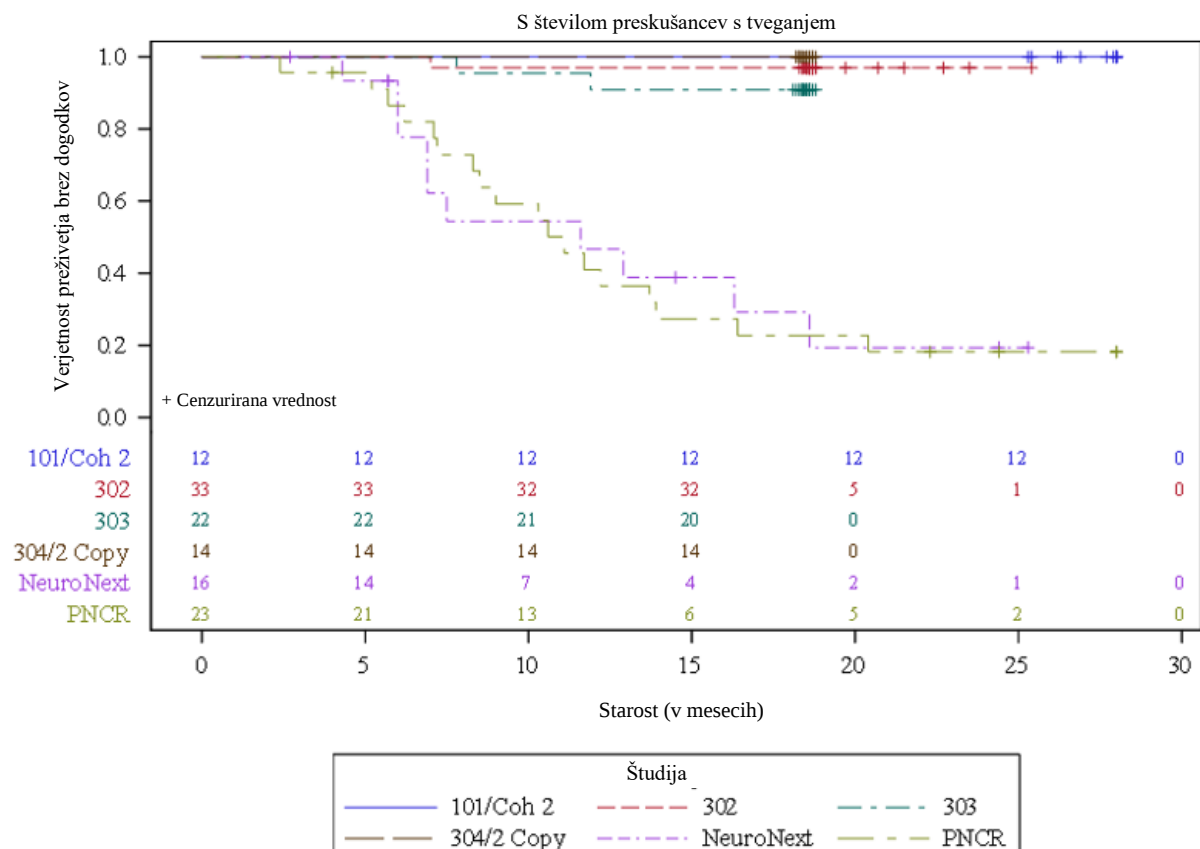
Študija 3. faze AVXS-101-CL-303 pri bolnikih s SMA tipa 1

AVXS-101-CL-303 (študija CL-303) je odprta, enoskupinska študija 3. faze z enim odmerkom, namenjena preučevanju intravenskega dajanja onasemnogen abeparvoveka v terapevtskem odmerku ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Vanjo se je vključilo dvaindvajset bolnikov s SMA tipa 1 in dvema kopijama *SMN2*. Pred zdravljenjem z onasemnogen abeparvovekom ni nobeden od 22 bolnikov potreboval podpore z neinvazivnim predihavanjem in vsi bolniki so bili lahko hranjeni izključno peroralno (kar pomeni, da niso potrebovali hranjenja, ki ni peroralno). Povprečna ocena pri testu živčnomišičnih motenj pri dojenčkih, razvitem v Otroški bolnišnici v Filadelfiji (CHOP INTEND-Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) ob izhodišču je bila 32,0 (od 18 do 52). Povprečna starost 22 bolnikov v času zdravljenja je bila 3,7 meseca (od 0,5 do 5,9 meseca).

Od 22 vključenih bolnikov jih je 21 preživel brez stalnega umetnega predihavanja (kar je preživetje brez dogodkov) do starosti $\geq 10,5$ meseca, 20 bolnikov je preživel do starosti ≥ 14 mesecev (sočasni primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti) in 20 bolnikov je preživel brez dogodkov do starosti 18 mesecev.

Trije bolniki niso zaključili študije, od teh je pri 2 bolnikih prišlo do dogodka (smrti ali stalnega umetnega predihavanja), kar je pripeljalo do 90,9-odstotnega (95 % IZ: 79,7 %; 100,0 %) preživetja brez dogodkov (preživetje brez stalnega umetnega predihavanja) pri 14 mesecih starosti; glejte sliko 1.

Slika 1 Čas (v mesecih) do smrti ali stalnega umetnega predihavanja, združeni podatki študij i.v. onasemnogen aberparvoveka (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304 - kohorta z 2 kopijama)



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research; kohorta z naravnim potekom bolezni

NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials; kohorta z naravnim potekom bolezni

Pri 14 bolnikih v študiji CL-303, ki so dosegli mejnik najmanj 30-sekundnega samostojnega sedenja pri kateremkoli obisku v študiji, je bila povprečna starost ob prvem dokazu tega mejnika 12,6 meseca (razpon: od 9,2 do 18,6 meseca). Ob pregledu pri 18 mesecu je bil mejnik najmanj 30-sekundnega samostojnega sedenja potrjen pri trinajstih bolnikih (59,1 %) (sočasni primarni opazovani dogodek, $p < 0,0001$). En bolnik je mejnik najmanj 30-sekundnega samostojnega sedenja dosegel pri 16 mesecih starosti, vendar ta mejnik ni bil potrjen ob pregledu pri 18 mesecu. Videodokumentirani razvojni mejniki za bolnike v študiji CL-303 so povzeti v Preglednici 4. Trije bolniki niso dosegli nobenega gibalnega mejnika (13,6 %), drugi trije bolniki (13,6 %) pa so dosegli nadzor glave kot največji gibalni mejnik pred zadnjim pregledom v študiji pri starosti 18 mesecev.

Preglednica 4 Mediani čas do videodokumentiranega dosežka motoričnih mejnikov v študiji CL-303

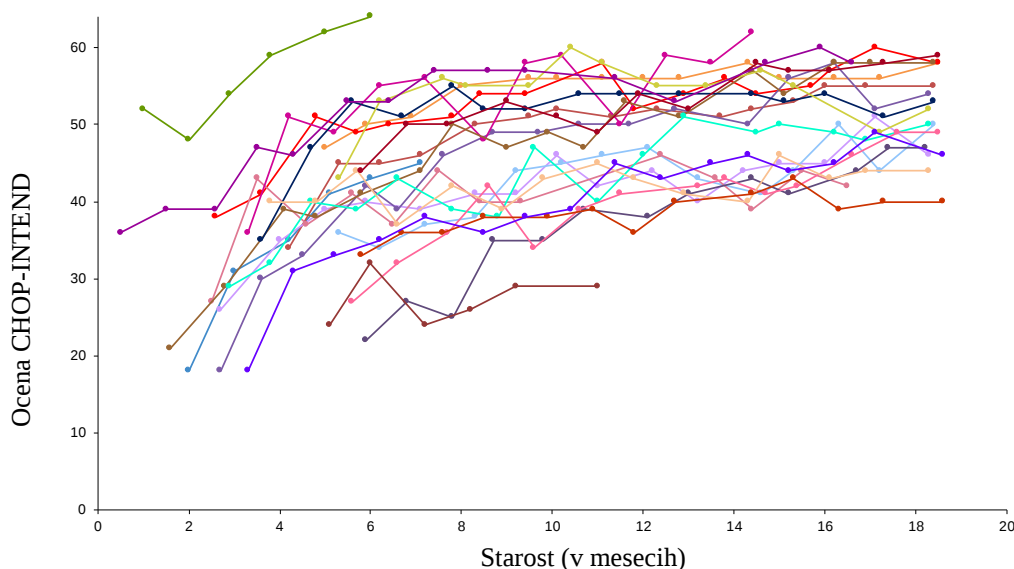
Videodokumentirani mejnik	Število bolnikov, ki so mejnik dosegli n/N (%)	Mediana starost ob dosežku mejnika (mesece)	95 % interval zaupanja
Nadzor glave	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Prevalitev s hrbta na bok	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
30-sekundno sedenje brez opore (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Najmanj 10-sekundno sedenje brez opore (SZO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* Po zdravnikovi oceni sta ob izhodišču dosegala nadzor glave 2 bolnika.

En bolnik (4,5 %) je pri starosti 12,9 meseca lahko hodil ob pomoči. Na podlagi naravnega poteka bolezni ni bilo pričakovati, da bodo bolniki, ki so ustrezali merilom za vključitev v študijo, dosegli zmožnost sedenja brez opore. Poleg tega 18 od 22 bolnikov pri starosti 18 mesecev pri dihanju ni potrebovalo podpore ventilatorja.

Opazili so tudi izboljšave motoričnih funkcij, izmerjene s testom CHOP-INTEND, glejte sliko 2. Enaindvajset bolnikov (95,5 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 bolnikov (63,6 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 50 in 9 bolnikov (40,9 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 58 . Bolniki z nezdravljeno SMA tipa 1 skoraj nikoli ne dosežejo ocene CHOP-INTEND ≥ 40 . Pri nekaterih bolnikih je bilo opaziti doseganje gibalnih mejnikov kljub temu, da se rezultat CHOP-INTEND ni več izboljševal. Jasne korelacije med rezultati CHOP-INTEND in doseženimi gibalnimi mejniki ni bilo.

Slika 2 Rezultati testa motoričnih funkcij CHOP-INTEND v študiji CL-303 (N=22)



Študija 3. faze AVXS-101-CL-302 pri bolnikih s SMA tipa 1

AVXS-101-CL-302 (študija CL-302) je odprta, enoskupinska študija 3. faze z enim odmerkom, namenjena preučevanju intravenskega dajanja onasemnogen abeparoveka v terapevtskem odmerku ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). V študijo so vključili triintrideset bolnikov s SMA tipa 1 in dvema kopijama SMN2. Po navedbah je pred zdravljenjem z onasemnogen abeparovekom 9 bolnikov (27,3 %) potrebovalo podporo ventilatorja in 9 bolnikov (27,3 %) podporo pri hranjenju. Povprečna ocena CHOP-INTEND ob izhodišču pri teh 33 bolnikih je bila 27,9 (od 14 do 55). Povprečna starost teh 33 bolnikov v času zdravljenja je bila 4,1 meseca (od 1,8 do 6,0 meseca).

Izmed 33 vključenih bolnikov (Efficacy Completers population, populacija za oceno učinkovitosti: bolniki, ki so zaključili študijo) je en bolnik (3 %) prejemal odmerke izven odmernega okvira za starost bolnika, ki je določen v protokolu, zato ta bolnik ni vključen v populacijo z namenom zdravljenja (ITT, intent-to-treat). Izmed 32 bolnikov v populaciji ITT je en bolnik (3 %) med potekom študije umrl zaradi napredovanja bolezni.

Izmed 32 bolnikov v populaciji ITT je 14 bolnikov (43,8 %) doseglo mejnik najmanj 10-sekundnega sedenja brez podpore pri kateremkoli obisku v študiji do vključno obiska v 18. mesecu (primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti). Povprečna starost bolnikov ob prvem dosežku tega mejnika je bila 15,9 meseca (razpon: od 7,7 do 18,6 meseca). Enaintrideset bolnikov (96,9 %) iz populacije ITT je preživel brez stalnega umetnega predihavanja (kar je preživetje brez dogodkov) do starosti 14 mesecev (sekundarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti).

Drugi videodokumentirani razvojni mejniki, ki so jih bolniki iz populacije za oceno učinkovitosti (bolniki, ki so zaključili študijo) dosegli pri kateremkoli obisku v študiji do vključno obiska v 18. mesecu, so povzeti v Preglednici 5.

Preglednica 5 Mediani čas do videodokumentiranega dosežka motoričnih mejnikov v študiji CL-302 (populacija za oceno učinkovitosti: bolniki, ki so zaključili študijo, Efficacy Completers population)

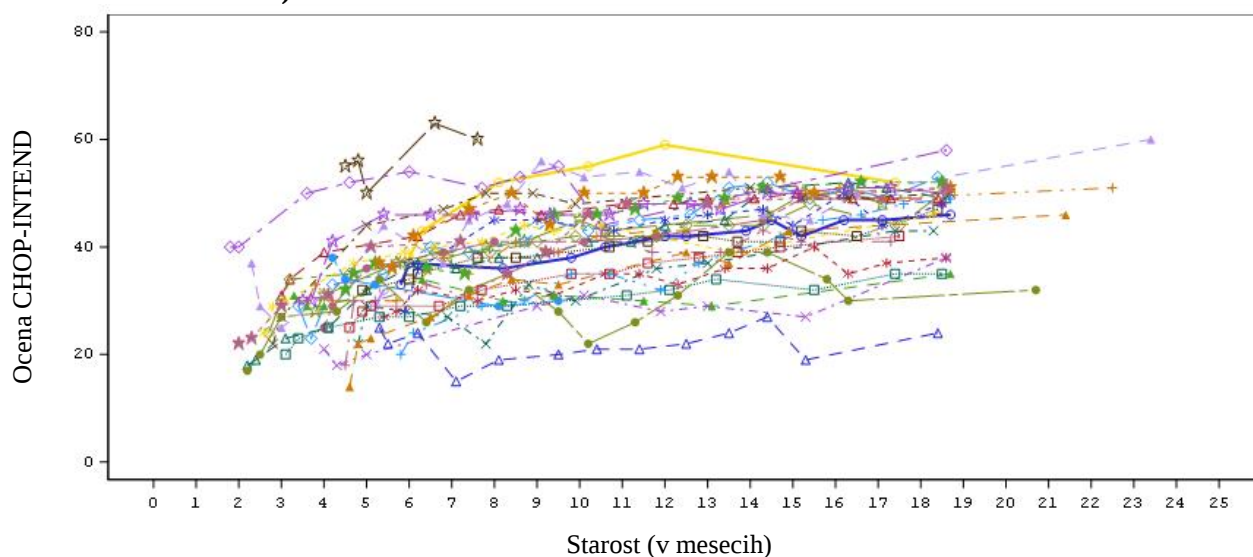
Videodokumentirani mejnik	Število bolnikov, ki so mejnik dosegli n/N (%)	Mediana starost ob dosežku mejnika (mesece)	95 % interval zaupanja
Nadzor glave	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Prevalitev s hrbta na bok	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Najmanj 30-sekundno sedenje brez opore	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

* Po zdravnikovi oceni so ob izhodišču dosegali nadzor glave 3 bolniki.

En bolnik (3 %) je dosegel mejnik plazenja, stanja s pomočjo, samostojnega stanja, hoje s pomočjo in samostojne hoje, in sicer vse do starosti 18 mesecev.

Izmed 33 vključenih bolnikov jih je 24 (72,7 %) doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 bolnikov (42,4 %) je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 50 in 3 bolniki (9,1 %) so dosegli oceno CHOP-INTEND ≥ 58 (glejte sliko 3). Bolniki z nezdravljeno SMA tipa 1 skoraj nikoli ne dosežejo ocene CHOP-INTEND ≥ 40 .

Slika 3 Rezultati testa motoričnih funkcij CHOP-INTEND v študiji CL-302 (populacija za oceno učinkovitosti: bolniki, ki so zaključili študijo, Efficacy Completers population; N=33)*



*Opomba: Skupna ocena, ki jo je program izračunal za enega od bolnikov (---▲---) za obisk v 7. mesecu (skupna ocena=3), ni veljavna. Ker niso bile ocenjene vse postavke, bi morala biti skupna ocena opredeljena kot manjkajoča (ne bi smela biti izračunana).

Študija 1. faze AVXS-101-CL-101 pri bolnikih s SMA tipa 1

Rezultate iz študije CL-303 podpira študija AVXS-101-CL-101 (študija CL-101), študija 1. faze pri bolnikih s SMA tipa 1, v kateri so 12 bolnikom (od 3,6 do 8,4 kg; starost od 0,9 do 7,9 meseca) dali onasemnogen abeparvovek v obliki enkratne intravenske infuzije. Pri starosti 14 mesecev so bili vsi zdravljeni bolniki brez dogodkov (tj. preživetje brez stalnega umetnega predihavanja), v primerjavi s 25 % v kohorti z naravnim potekom bolezni. Na koncu študije (24 mesecev po odmerku) so bili vsi

zdravljeni bolniki brez dogodkov, v primerjavi z manj kot 8 % v kohorti z naravnim potekom bolezni; glejte sliko 1.

Po 24 mesecih spremljanja po odmerku je 10 od 12 bolnikov lahko sedelo brez opore ≥ 10 sekund, 9 bolnikov je lahko sedelo brez opore ≥ 30 sekund, 2 bolnika pa sta bila sposobna stati in hoditi brez pomoči. Eden od 12 bolnikov ni dosegel nadzora glave kot največjega gibalnega mejnika pred 24 mesecem starosti. Spremljanje 10 od 12 bolnikov iz študije CL-101 se nadaljuje v dolgoročni študiji (do 6,6 leta po odmerjanju) in do 23. maja 2021 je bilo vseh 10 bolnikov živih in niso potrebovali stalnega umetnega predihavanja. Vsi bolniki so bodisi ohranili že dosežene mejnike ali dosegli nove mejnike, na primer sedeli so z oporo, stali s pomočjo in hodili brez pomoči. Pet od desetih bolnikov je med dolgotrajno študijo v nekem trenutku prejelo sočasno zdravljenje z nusinersenom ali risdiplamom. Ohranjanja učinkovitosti in doseganja mejnikov torej pri vseh bolnikih ni mogoče pripisati izključno onasemnogen abeparvoveku. Mejniki stanja s pomočjo sta na novo dosegla 2 bolnika, ki v času, preden sta dosegla ta mejnik, nista nikoli prejela nusinersena ali risdiplama.

Študija 3. faze AVXS-101-CL-304 pri bolnikih s presimptomatsko SMA

Študija CL-304 je globalna odprta študija 3. faze intravenskega odmerjanja onasemnogen abeparvoveka z eno skupino in enim odmerkom pri presimptomatskih novorojencih, starih do 6 tednov, z dvema (kohorta 1, $n=14$) ali tremi (kohorta 2, $n=15$) kopijami SMN2.

Kohorta 1

14 zdravljenih bolnikov z dvema kopijama SMN2 so spremljali do starosti 18 mesecev. Vsi bolniki so preživel brez dogodkov do starosti najmanj 14 mesecev brez stalnega umetnega predihavanja.

Vseh 14 bolnikov je doseglo samostojno sedenje najmanj 30 sekund pri kateremkoli obisku v študiji do starosti 18 mesecev (primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti) pri starostnem razponu od 5,7 do 11,8 meseca, pri čemer je 11 od 14 bolnikov doseglo samostojno sedenje pri starosti 279 dni ali manj, kar ustreza 99. percentilu za razvoj tega mejnika. Devet bolnikov je doseglo mejnik samostojne hoje (64,3%). Vseh 14 bolnikov je doseglo oceno CHOP-INTEND ≥ 58 pri kateremkoli obisku v študiji do starosti 18 mesecev. Noben bolnik ni potreboval dihalne podpore ali podpore pri hranjenju v času študije.

Kohorta 2

15 zdravljenih bolnikov s tremi kopijami SMN2 so spremljali do starosti 24 mesecev. Vsi bolniki so preživel brez dogodkov do starosti 24 mesecev brez stalnega umetnega predihavanja.

Vseh 15 bolnikov je lahko stalo brez opore najmanj 3 sekunde (primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti) pri starostnem razponu od 9,5 do 18,3 meseca, pri čemer je 14 od 15 bolnikov doseglo samostojno stoji pri starosti 514 dni ali manj, kar ustreza 99. percentilu za razvoj tega mejnika. Štirinajst bolnikov (93,3 %) je bilo sposobno samostojno prehoditi najmanj pet korakov. Vseh 15 bolnikov je doseglo oceno ≥ 4 pri podtestih za oceno grobe in fine motorike na lestvici Bayley-III v okviru 2 standardnih deviacij od povprečne vrednosti za določeno starost, pri kateremkoli obisku v študiji po izhodišču do starosti 24 mesecev. Noben bolnik ni potreboval dihalne podpore ali podpore pri hranjenju v času študije.

Študija 3. faze COAV101A12306 pri bolnikih s SMA in telesno maso od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg

Študija COAV101A12306 je že zaključena multicentrična odprta študija 3. faze z eno skupino bolnikov in enim odmerkom, namenjena preučevanju intravenskega dajanja onasemnogen abeparvoveka v terapevtskem odmerku ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) pri 24 pediatričnih bolnikih s SMA in telesno maso od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (mediana telesna masa: 15,8 kg). V času odmerjanja zdravila so bili bolniki stari od približno 1,5 do 9 let. Bolniki so imeli od 2 do 4 kopije SMN2 (dve kopiji [$n=5$], tri kopije [$n=18$] in štiri kopije [$n=1$]). Pred zdravljenjem z onasemnogen abeparvovekom je 19 od 24 bolnikov že prejelo nusinersen z medianim trajanjem zdravljenja 2,1 leta (od 0,17 do 4,81 let), 2 od 24 bolnikov pa sta predhodno prejela risdiplam z medianim trajanjem zdravljenja 0,48 leta (od

0,11 do 0,85 let). Ob izhodišču je bila povprečna ocena bolnikov po Razširjeni Hammersmithovi lestvici gibalnih sposobnosti (HFMSE - Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) 28,3, povprečna ocena po Revidiranem modulu za zgornje okončine (RULM - Revised Upper Limb Module) pa 22,0. Poleg tega so vsi bolniki dosegli mejnika nadzora glave in sedenja z oporo, enaindvajset jih je lahko sedelo brez opore, šest pa jih je doseglo najvišja možna mejnika, ki sta samostojno stanje in samostojna hoja.

V 52. tednu je znašala povprečna sprememba skupne ocene HFMSE od izhodišča 3,7 (za 18/24 bolnikov). Povprečno povečanje skupne ocene RULM je v 52. tednu znašalo 2,0 (za 17/24 bolnikov). Štirje bolniki so dosegli nove razvojne mejnike. Večina bolnikov je mejnike, ki so jih dosegali ob izhodiščnem obisku, ohranila do 52. tedna. Pri dveh bolnikih, ki nista izkazovala predhodno doseženih razvojnih mejnikov, je prišlo do izboljšanja ocene HFMSE od izhodišča do 52. tedna.

Onasemnogen abeparvoveka v kliničnih študijah niso preučevali pri bolnikih z dvoalelno mutacijo gena *SMN1* in samo eno kopijo *SMN2*.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z onasemnogen abeparvovekom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s spinalno mišično atrofijo za odobreno indikacijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Opravljenе so bile študije izločanja vektorja onasemnogen abeparvoveka, v katerih so ocenili količino vektorja, ki se izloči iz telesa s slino, urinom, blatom in nosnim izcedkom.

Vektorsko DNK onasemnogen abeparvoveka je bilo po infuziji mogoče odkriti v vzorcih telesnih izločkov. Onasemnogen abeparvovek se izloča v glavnem z blatom. Pri večini bolnikov so največje vrednosti izločanja z blatom izmerili v 7 dneh po odmerjanju, največje vrednosti izločanja s slino, urinom in nosnim izcedkom pa v 2 dneh po odmerjanju. Večina vektorja se izloči v 30 dneh po dajanju odmerka.

Biološka porazdelitev je bila ovrednotena pri 2 bolnikih, ki sta umrla 5,7 meseca oziroma 1,7 meseca po infuziji onasemnogen abeparvoveka v odmerku $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. V obeh primerih se je izkazalo, da so bile ravni vektorske DNK najvišje v jetrih. Vektorsko DNK so odkrili tudi v vranici, srcu, trebušni slinavki, ingvinalnih bezgavkah, skeletnih mišicah, perifernih živcih, ledvicah, pljučih, črevesju, spolnih žlezah, hrbtenjači, možganih in timusu. Imunološki test z obarvanjem za protein SMN je pokazal generalizirano izraženost SMN v motoričnih nevronih v hrbtenjači, nevronskih in glija celicah možganov ter v srcu, jetrih, skeletnih mišicah in drugih ocenjenih tkivih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po intravenskem dajanju novorojenim mišjim mladičem je bila porazdelitev vektorja obsežna, pri čemer so največjo koncentracijo vektorske DNK v splošnem izmerili v srcu, jetrih, pljučih in skeletnih mišicah. Podoben vzorec so opazili pri ekspresiji transgenske mRNK. Pri mladičih primatov razen človeka je po intravenskem odmerjanju prišlo do obsežne porazdelitve vektorja z naknadno ekspresijo transgenske mRNA, pri čemer je do najvišjih koncentracij vektorske DNK in transgenske mRNK prišlo predvsem v jetrih, mišicah in srcu. Pri obeh živalskih vrstah so vektorsko DNK in transgensko mRNA zaznali v hrbtenjači, možganih in spolnih žlezah.

V ključnih trimesečnih toksikoloških študijah na miših sta bila glavna tarčna organa toksičnih učinkov srce in jetra. Ugotovljeni učinki v srčnih prekatih, povezani z onasemnogen abeparvovekom, so bili vnetje, povezano z odmerkom, edem in fibroza. V srčnih atrijih so ugotovili vnetje, trombozo, degeneracijo/nekrozo miokarda in fibroplazijo. Raven brez opaznih škodljivih učinkov (NOAEL) za onasemnogen abeparvovek v študijah pri miših ni bila ugotovljena, ker so že pri najmanjšem preskušanem odmerku ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg) opazili vnetje/edem/fibrozo v prekatnem miokardiju in vnetje atrijev. Ta odmerek velja za največji tolerirani odmerek in ustreza približno 1,4-kratnemu

priporočenemu kliničnemu odmerku. Mortalnost pri dajanju onasemnogen abeparvoveka je bila pri miših večinoma povezana z atrijsko trombozo in je bila opažena pri odmerku $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Vzrok mortalnosti pri drugih živalih ni bil ugotovljen, vendar so v srcih teh živali odkrili znake mikroskopske degeneracije/regeneracije.

Pri miših so ugotovljeni učinki v jetrih obsegali hepatocelularno hipertrofijo, aktivacijo Kupfferjevih celic in razpršeno hepatocelularno nekrozo celic. V študijah toksičnosti pri dolgotrajni uporabi z intravenskim in intratekalnim odmerjanjem (ki ni indicirano) onasemnogen abeparvoveka mladičem primatov razen človeka se je pokazalo, da so ugotovljeni učinki v jetrih, med drugim enocelična hepatocelularna nekroza in hiperplazija ovalnih celic, deloma (pri intravenskem odmerjanju) oziroma v celoti (pri intratekalnem odmerjanju) reverzibilni.

V 6-mesečni toksikološki študiji, opravljeni pri mladičih primatov razen človeka, je dajanje posameznega odmerka onasemnogen abeparvoveka v klinično priporočenem intravenskem odmerku, skupaj z zdravljenjem s kortikosteroidi ali brez njega, povzročilo akutno minimalno do blago vnetje mononuklearnih celic in nevronske degeneracije v ganglijih dorzalne korenine in trigeminalnem gangliju ter aksonsko degeneracijo in/ali gliozo v hrbtenjači. Po 6 mesecih so ti neprogresivni učinki v trigeminalnem gangliju v celoti izzveneli, v ganglijih dorzalne korenine in hrbtenjači pa so delno izzveneli (z zmanjšanjem pojavnosti in/ali izraženosti). Po intratekalnem odmerjanju onasemnogen abeparvoveka (ki ni indicirano za uporabo) so pri mladičih primatov razen človeka opažali navedene akutne, neprogresivne učinke z minimalno do zmerno izraženostjo in delnim do popolnim izzvenenjem po 12 mesecih. Kliničnih opažanj, ki bi ustrezala navedenim učinkom pri primatih razen človeka, ni, zato klinični pomen za človeka ni znan.

Študij genotoksičnosti, kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja z onasemnogen abeparvovekom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamin
magnezijev klorid
natrijev klorid
poloksamer 188
klorovodikova kislina (za uravnavanje vrednosti pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po odtajanju

Odtajanega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti in se lahko za 14 dni shrani v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C v originalni škatli.

Po odvzetju prostornine odmerka v brizgo je zdravilo treba infundirati v 8 urah. Če zdravila ne infundirate v 8 urah, morate injekcijsko brizgo, ki vsebuje vektor, zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno ($\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Prejete vialo takoj shranite v hladilniku ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Shranjujte v originalni ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po odtajanju zdravila glejte poglavje 6.3.

Pred shranjevanjem v hladilniku mora biti datum prejema označen na originalni škatli.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Onasemnogen abeparvovek je na voljo v viali (10 ml, iz polimera Crystal Zenith) z zamaškom (20 mm klorobutilna guma) in tesnilom (aluminij, snemljivo) z barvno zaporko (plastično) v dveh različnih velikostih polnilne prostornine – 5,5 ml ali 8,3 ml.

Odmerek onasemnogen abeparvoveka in natančno število vial, ki jih je treba uporabiti za vsakega bolnika, se izračunata glede na bolnikovo telesno maso (glejte poglavje 4.2 in preglednico 6 spodaj).

Preglednica 6 Konfiguracije kartonastih škatel/kompletov

Bolnikova telesna masa (kg)	5,5 ml viala^a	8,3 ml viala^b	Skupno število vial v škatli
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 Nazivna koncentracija v viali je 2×10^{13} vg/ml in prostornina, ki se lahko odvzame iz vial, je najmanj 5,5 ml.

^b Nazivna koncentracija v viali je 2×10^{13} vg/ml in prostornina, ki se lahko odvzame iz vial, je najmanj 8,3 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Prejem in odtajanje vial

- Vial se bodo prevažale zamrznjene (≤ -60 °C). Ob prejemu je treba vial nemudoma shraniti v hladilniku pri temperaturi med 2 in 8 °C. Ostati morajo v originalni škatli. Zdravljenje z onasemnogen abeparvovekom je treba začeti v 14 dneh po prejemu vial.
- Vial je treba pred uporabo odtaliti. Onasemnogen abeparvoveka ne uporabljajte, dokler zdravilo ni odtajano.
- V pakiranjih, ki vsebujejo do 9 vial, se zdravilo odtaja po približno 12 urah v hladilniku. V pakiranjih, ki vsebujejo do 14 vial, se zdravilo odtaja po približno 16 urah v hladilniku. Druga možnost – ali če je potrebna takojšnja uporaba – je, da se zdravilo odtaja pri sobni temperaturi.
- V pakiranjih, ki vsebujejo do 9 vial, se zdravilo pri sobni temperaturi (od 20 do 25 °C) odtaja iz zamrznjenega stanja v približno 4 urah. V pakiranjih, ki vsebujejo do 14 vial, se zdravilo pri sobni temperaturi (od 20 do 25 °C) odtaja iz zamrznjenega stanja v približno 6 urah.
- Odtajano zdravilo nežno sukajte, preden povlečete ustrezen odmerek v brizgo. NE stresajte ga.
- Tega zdravila ne uporabljajte, če v odtajanem zdravilu oziroma pred uporabo opazite kakršne koli delce ali spremembo barve.
- Odtajane zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.
- Onasemnogen abeparvovek je treba po odtajanju čim prej uporabiti. Po odvzetju prostornine odmerka v brizgo je zdravilo treba infundirati v 8 urah. Če zdravila ne infundirate v 8 urah, morate injekcijsko brizgo, ki vsebuje vektor, zavreči.

Dajanje onasemnogen abeparvoveka bolniku

Ko je treba onasemnogen abeparvovek dati bolniku, potegnite celotno prostornino odmerka v brizgo. Iz brizge odstranite morebiten zrak, preden zdravilo injicirate bolniku v obliki intravenske infuzije skozi venski kateter.

Previdnostni ukrepi pri rokovanju z zdravilom, odstranjevanju zdravila in nenamernemu izpostavljanju zdravilu

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme. Upoštevati je treba ustrezne previdnostne ukrepe, povezane z rokovanjem z zdravilom, odstranjevanjem zdravila in nenamerno izpostavljenostjo onasemnogen abeparvoveku:

- Z brizgo z onasemnogen abeparvovekom je treba ravnati aseptično in v sterilnih pogojih.
- Pri rokovanju z onasemnogen abeparvovekom ali dajanjem zdravila je treba nositi osebno zaščitno opremo (vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, laboratorijsko haljo in narokavniki). Osebe, ki ima na koži ureznine ali praske, ne sme delati z onasemnogen abeparvovekom.

- Vsako razlitje onasemnogen abeparvoveka je treba obrisati z vpojno blazinico iz gaze ter mesto razlitja razkužiti najprej z raztopino belila in nato z alkoholnimi zloženci. Ves material, uporabljen pri čiščenju, je treba spraviti v dvojno vrečo in odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Ves material, ki je morda prišel v stik z onasemnogen abeparvovekom (npr. viala, ves material, uporabljen pri injiciranju, vključno s sterilnimi prekrivali in iglami), je treba odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z biološkimi odpadki.
- Preprečiti je treba nenamerno izpostavljenost onasemnogen abeparvoveku. Če pride do izpostavljenosti kože, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito čistiti z milom in vodo. Če pride do izpostavljenosti oči, je treba prizadeti predel najmanj 15 minut temeljito spirati z vodo.

Izločanje

Začasno se lahko pojavi izločanje onasemnogen abeparvoveka, v glavnem s telesnimi izločki. Bolnikovim skrbnikom in družinskim članom je treba posredovati naslednja navodila za pravilno ravnanje z bolnikovimi telesnimi tekočinami in izločki:

- Ob neposrednem stiku z bolnikovimi telesnimi tekočinami in izločki je treba skrbeti za dobro higieno rok (nošenje zaščitnih rokavic, po stiku pa temeljito umivanje rok z milom in toplo tekočo vodo ali sredstvom za dezinfekcijo rok na osnovi alkohola), kar je treba upoštevati še najmanj 1 mesec po bolnikovem zdravljenju z onasemnogen abeparvovekom.
- Plenice za enkratno uporabo je treba zapreti v dvojne plastične vrečke; nato se jih sme zavreči med gospodinjske odpadke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. maj 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 17. maj 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. marec 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.