

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

▼ Niniejszy lek 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 „Działania niepożądane”

Zolgensma

Onasemnogen abeparwovek

Postać i skład:

Roztwór do infuzji. Każdy mililitr zawiera onasemnogen abeparwovek o nominalnym stężeniu 2×10^{13} genomów wektora (vg).

Wskazania:

Lek 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*.

Dawkowanie:

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

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

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

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

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

Dawkowanie

Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym.

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

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

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

^a 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 AAV9 (patrz ChPL). Może to powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie stężenia troponiny I lub zmniejszenie liczby płytek krwi. 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 ChPL).

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

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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenie czynności nerek

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

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

Zaburzenie czynności wątroby

Pacjenci z AlAT, AspAT lub stężeniem bilirubiny całkowitej (z wyjątkiem sytuacji, gdy odchylenia te są spowodowane żółtaczką noworodków) $>2 \times$ GGN lub dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku zapalenia wątroby typu B lub zapalenia wątroby typu C nie byli oceniani w badaniach klinicznych z onasemnogenem abeparwówek. Leczenie należy ostrożnie rozważyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz ChPL). 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 ChPL).

Przeciwciała przeciw AAV9

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

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 wpływać na rozwój neurologiczny.

Doświadczenie ze stosowania leku 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. Nie należy rozważać dostosowania dawkowania (patrz Tabela 1).

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

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

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

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowywaniem lub podawaniem leku

Ten lek zawiera organizm modyfikowany genetycznie. Z tego względu osoby z fachowego personelu medycznego powinny stosować odpowiednie środki ostrożności (zakładanie rękawiczek ochronnych, okularów ochronnych, fartuchów laboratoryjnych i rękawów) podczas przygotowywania lub podawania produktu. Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania, postępowania z lekiem, przypadkowego narażenia i usuwania (w tym odpowiedniego postępowania z wydaliniami), patrz ChPL.

Przeciwwskazania:

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

Środki ostrożności/ostrzeżenia:

Identyfikowalność

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

Istniejąca odporność na AAV9

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

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 lek w takich przypadkach (patrz ChPL).

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 ChPL). 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.

Reakcje związane z infuzją i reakcje anafilaktyczne

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

Immunogenność

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek wystąpi odpowiedź immunologiczna na kapsyd AAV9, w tym tworzenie się przeciwciał przeciw kapsydowi AAV9 i odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów T, pomimo stosowania schematu leczenia immunomodulującego zalecanego w punkcie 4.2 ChPL.

Toksyczne działanie na wątrobę

Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym na ogół objawia się zwiększoną aktywnością AlAT i (lub) AspAT. Po zastosowaniu onasemnogenu abeparwówek, typowo w ciągu 2 miesięcy od podania infuzji i pomimo zastosowania kortykosteroidów przed i po infuzji, zgłaszano występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby i ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadków śmiertelnych. Hepatotoksyczność o podłożu immunologicznym może wymagać dostosowania schematu leczenia immunomodulującego, w tym dłuższego czasu trwania leczenia, zwiększenia dawki lub wydłużenia okresu zmniejszania dawki kortykosteroidu.

- Należy starannie rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia onasemnogenem abeparwówek u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby.
- Pacjenci z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby lub ostrym wirusowym zakażeniem wątroby mogą podlegać zwiększonemu ryzyku ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby.
- Dane z małego badania z udziałem dzieci o masie ciała od $\geq 8,5$ kg do ≤ 21 kg (w wieku około 1,5 – 9 lat) wskazują na większą częstość występowania zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT (u 23 z 24 pacjentów) w porównaniu z częstością występowania zwiększonej aktywności AspAT/AlAT w innych badaniach z udziałem pacjentów o masie ciała $< 8,5$ kg (u 31 z 99 pacjentów).
- Podanie wektora AAV często powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz.

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

- Po zastosowaniu onasemnogenu abeparwówek zgłaszano występowanie ostrego ciężkiego uszkodzenia wątroby i ostrej niewydolności wątroby. Zgłaszano przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem (patrz ChPL).
- Przed podaniem wlewu u wszystkich pacjentów należy wykonać kliniczną ocenę czynności wątroby oraz badania laboratoryjne (patrz ChPL).
- 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 ChPL).
- Należy w regularnych odstępach czasu monitorować czynność wątroby przez co najmniej 3 miesiące po wlewie, a w pozostałym okresie w zależności od wskazań klinicznych.
- Pacjenci z pogarszającymi się wynikami badań czynności wątroby i (lub) przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami ostrego przebiegu choroby powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie klinicznej i być ściśle monitorowani.
- W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby zaleca się szybkie przeprowadzenie konsultacji z gastroenterologiem lub hepatologiem dziecięcym, dostosowanie zalecanego schematu leczenia immunomodulującego oraz przeprowadzenie dalszych badań laboratoryjnych (np. albuminy, czasu protrombinowego, PTT i INR)

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

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych z zastosowaniem onasemnogenu 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. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki, w których liczba płytek krwi $<25 \times 10^9/\text{L}$ występowała w ciągu 3 tygodni po podaniu. Przed podaniem wlewu onasemnogenu abeparwówek należy sprawdzić liczbę płytek krwi, następnie monitorować ją ściśle w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji, a potem liczbę płytek krwi należy monitorować regularnie, najpierw co tydzień przez pierwszy miesiąc, a następnie co dwa tygodnie w drugim i trzecim miesiącu, do czasu powrotu liczby płytek krwi do wartości początkowej.

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

Zwiększone stężenie troponiny I

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I (patrz ChPL). 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 w zależności od wskazań klinicznych. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację z kardiologiem.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Zgłoszono kilka przypadków mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA) po podaniu onasemnogenu abeparwówek. Przypadki te miały miejsce na ogół w ciągu pierwszych dwóch tygodni po infuzji onasemnogenu abeparwówek. TMA to ostry, zagrażający życiu stan, charakteryzujący się występowaniem małopłytkowości i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej. Zgłaszano przypadki

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

śmiertelne. Obserwowano także ostre uszkodzenie nerek. W niektórych przypadkach zgłaszano jednoczesną aktywację układu immunologicznego (np. zakażenia, szczepienia) (informacje o podawaniu szczepionek, patrz ChPL).

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

Ogólnoustrojowa odpowiedź immunologiczna

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

Schemat leczenia immunomodulującego może również wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia (np. układu oddechowego), co potencjalnie może prowadzić do cięższego klinicznie przebiegu zakażenia. Zaleca się zachowanie wzmożonej czujności podczas zapobiegania, monitorowania i leczenia zakażeń układu oddechowego przed i po infuzji. 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 ChPL).

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

Ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji wektorów

Istnieje teoretyczne ryzyko powstawania nowotworów w wyniku integracji DNA wektora AAV z genomem. Onasemnogen abeparwówek składa się z niereplikującego wektora AAV9, którego DNA utrzymuje się głównie w postaci episomalnej. W przypadku rekombinowanego AAV możliwe są rzadkie przypadki losowej integracji wektora z ludzkim DNA. Znaczenie kliniczne poszczególnych zdarzeń integracyjnych nie jest znane, ale uznaje się, że poszczególne zdarzenia integracyjne mogą potencjalnie zwiększać ryzyko powstawania nowotworów. Jak dotąd nie zgłoszono żadnych przypadków nowotworów złośliwych związanych z leczeniem onasemnogenem abeparwówek. W przypadku nowotworu należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania wskazówek dotyczących pobierania próbek od pacjentów do badań.

Usuwanie z organizmu

Może wystąpić tymczasowe usuwanie onasemnogenu 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.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni lekiem Zolgensma nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek do transplantacji.

Zawartość sodu

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

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

Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. Ponadto, częstość występowania każdego działania niepożądanego opiera się na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Bardzo często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. **Często:** małopłytkowość, wymioty, gorączka, toksyczne działanie na wątrobę, zwiększenie stężenia troponiny. **Niezbyt często:** mikroangiopatia zakrzepowa, reakcje anafilaktyczne, ostra niewydolność wątroby, reakcje związane z infuzją.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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

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

Przemijająca małopłytkowość

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

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

Zwiększone stężenie troponiny I

Po wlewie onasemnogenu abeparwówek obserwowano zwiększenie stężenia sercowej troponiny I do $0,2 \mu g/l$. W programie badań klinicznych nie obserwowano żadnego klinicznie widocznego wpływu na serce po podaniu onasemnogenu abeparwówek (patrz ChPL).

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

Immunogenność

W badaniach klinicznych mierzono miana przeciwciał przeciw AAV9 przed terapią genową i po takiej terapii (patrz ChPL). 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.

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 leki i choroba zasadnicza.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu leku do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL).

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr: EU/1/20/1443/001-037.

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę (Rpz).

Podmiot odpowiedzialny:

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

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA W Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. (22) 375 4 888

Opracowano: 04/2025