

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolgensma 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Onasemnogen-Abeparvovec ist ein Gentherapeutikum, das das humane Survival-Motoneuron-(SMN-) Protein exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden rekombinanten adeno-assoziierten Vektor auf der Basis des Virus-Serotyps 9 (AAV9), der die cDNA des humanen SMN-Gens unter der Kontrolle des Cytomegalievirus-Enhancers/Hühner- β -Aktin-Hybrid-Promotors enthält.

Onasemnogen-Abeparvovec wird durch DNA-Rekombinationstechnologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen gebildet.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält Onasemnogen-Abeparvovec mit einer nominalen Konzentration von 2×10^{13} Vektorgenomen (vg). Die Durchstechflaschen enthalten ein extrahierbares Volumen von mindestens 5,5 ml bzw. 8,3 ml. Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen und die Kombination der Füllvolumina in einer Fertigpackung werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht an die Dosieranforderungen der einzelnen Patienten angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 6.5).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mmol Natrium pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Eine klare bis leicht opake, farblose bis leicht weiße Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von:

- Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung sollte in klinischen Zentren erfolgen und von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit SMA verfügt.

Vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeprarvovec sind Ausgangs-Laboruntersuchungen erforderlich, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:

- AAV9-Antikörperbestimmung mit einem entsprechend validierten Test,
- Leberfunktion: Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), Gesamtbilirubin, Albumin, Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit (PTT) und International Normalized Ratio (INR),
- Kreatinin,
- Großes Blutbild (einschließlich Hämoglobin und Thrombozytenzahl) und
- Troponin-I.

Bei der Festlegung des Behandlungszeitpunkts mit Onasemnogen-Abeprarvovec sind die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der Leberfunktion, der Thrombozytenzahl und des Troponin-I-Spiegels nach der Verabreichung sowie die erforderliche begleitende Kortikosteroidbehandlung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des erhöhten Risikos einer schwerwiegenden systemischen Immunantwort wird empfohlen, dass die Patienten vor der Onasemnogen-Abeprarvovec-Infusion einen klinisch stabilen allgemeinen Gesundheitszustand (z. B. Hydratations- und Ernährungszustand, keine Infektion) aufweisen. Liegt eine akute oder chronische, unkontrollierte aktive Infektion vor, sollte die Behandlung so lange aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen und der Patient klinisch stabil ist (siehe Unterabschnitte 4.2 „Immunmodulatorisches Therapieregime“ und 4.4 „Systemische Immunantwort“).

Dosierung

Nur zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion bestimmt.

Die Patienten erhalten eine Dosis von nominal $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Onasemnogen-Abeprarvovec. Das Gesamtvolumen wird anhand des Patientenkörpergewichts bestimmt.

In Tabelle 1 ist die empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 kg bis 21,0 kg angegeben.

Tabelle 1 Empfohlene Dosierung anhand des Patienten Körpergewichts

| Patientengewichtsbereich (kg) | Dosis (vg) | Gesamtvolumen einer Dosis ^a (ml) |
|-------------------------------|-----------------------|---|
| 2,6 – 3,0 | $3,3 \times 10^{14}$ | 16,5 |
| 3,1 – 3,5 | $3,9 \times 10^{14}$ | 19,3 |
| 3,6 – 4,0 | $4,4 \times 10^{14}$ | 22,0 |
| 4,1 – 4,5 | $5,0 \times 10^{14}$ | 24,8 |
| 4,6 – 5,0 | $5,5 \times 10^{14}$ | 27,5 |
| 5,1 – 5,5 | $6,1 \times 10^{14}$ | 30,3 |
| 5,6 – 6,0 | $6,6 \times 10^{14}$ | 33,0 |
| 6,1 – 6,5 | $7,2 \times 10^{14}$ | 35,8 |
| 6,6 – 7,0 | $7,7 \times 10^{14}$ | 38,5 |
| 7,1 – 7,5 | $8,3 \times 10^{14}$ | 41,3 |
| 7,6 – 8,0 | $8,8 \times 10^{14}$ | 44,0 |
| 8,1 – 8,5 | $9,4 \times 10^{14}$ | 46,8 |
| 8,6 – 9,0 | $9,9 \times 10^{14}$ | 49,5 |
| 9,1 – 9,5 | $1,05 \times 10^{15}$ | 52,3 |
| 9,6 – 10,0 | $1,10 \times 10^{15}$ | 55,0 |
| 10,1 – 10,5 | $1,16 \times 10^{15}$ | 57,8 |
| 10,6 – 11,0 | $1,21 \times 10^{15}$ | 60,5 |
| 11,1 – 11,5 | $1,27 \times 10^{15}$ | 63,3 |
| 11,6 – 12,0 | $1,32 \times 10^{15}$ | 66,0 |
| 12,1 – 12,5 | $1,38 \times 10^{15}$ | 68,8 |
| 12,6 – 13,0 | $1,43 \times 10^{15}$ | 71,5 |
| 13,1 – 13,5 | $1,49 \times 10^{15}$ | 74,3 |
| 13,6 – 14,0 | $1,54 \times 10^{15}$ | 77,0 |
| 14,1 – 14,5 | $1,60 \times 10^{15}$ | 79,8 |
| 14,6 – 15,0 | $1,65 \times 10^{15}$ | 82,5 |
| 15,1 – 15,5 | $1,71 \times 10^{15}$ | 85,3 |
| 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 HINWEIS: Die Anzahl der Durchstechflaschen pro Kit sowie die erforderliche Anzahl von Kits sind abhängig vom Gewicht. Zur Berechnung des Dosisvolumens wird die Obergrenze des Patientengewichtsbereichs verwendet.

Immunmodulatorisches Therapieregime

Nach der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wird eine Immunreaktion gegen das Kapsid des AAV9 erfolgen, (siehe Abschnitt 4.4). Dies kann zu einer Erhöhung der Leberaminotransferasen, Erhöhungen der Troponin I-Spiegel oder einer Verminderung der Thrombozytenzahlen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Zur Abschwächung der Immunantwort wird eine Immunmodulation mit Kortikosteroiden empfohlen.

Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vor Beginn des immunmodulatorischen Therapieregimes und vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec muss der Patient auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden.

Es wird empfohlen, 24 Stunden vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ein immunmodulatorisches Therapieregime nach dem folgenden Schema einzuleiten (siehe Tabelle 2). Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt nicht ausreichend auf das Äquivalent von 1 mg/kg/Tag oralem Prednisolon ansprechen, sollte basierend auf dem klinischen Verlauf des Patienten eine sofortige Konsultation mit einem pädiatrischen Gastroenterologen oder Hepatologen und eine Anpassung an das empfohlene immunmodulatorische Regime, einschließlich einer Dosiserhöhung, längerer Anwendungsdauer oder Verlängerung der Kortikosteroid-Ausschleichung, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine orale Kortikosteroidtherapie nicht vertragen wird, kann ein intravenöses Kortikosteroid als klinisch indiziert in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 2 Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion

| | | |
|-------------------|---|---|
| Vor der Infusion | 24 Stunden vor Onasemnogen-Abeparvovec | Prednisolon p.o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent, wenn andere Kortikosteroide verwendet werden) |
| Nach der Infusion | 30 Tage (einschl. Tag der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec), | Prednisolon p.o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent, wenn andere Kortikosteroide verwendet werden) |
| | Anschließend 28 Tage: <i>Bei Patienten mit unauffälligem Befund (unauffälliger klinischer Untersuchungsbefund, Gesamtbilirubin, ALT- und AST-Werte jeweils unter dem 2-Fachen der Normobergrenze (ULN)) am Ende des 30-Tages-Zeitraums:</i> oder <i>Bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten am Ende des 30-Tages-Zeitraums: Fortführung, bis die AST- und ALT-Werte unter 2-facher ULN liegen und alle anderen Untersuchungsergebnisse (z. B. Gesamtbilirubin) wieder in den Normalbereich zurückgegangen sind, anschließend ausschleichende Reduktion über 28 Tage oder länger, falls notwendig.</i> | Systemische Kortikosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden. Ausschleichende Reduktion der Prednisolon-Dosis (oder Äquivalent, wenn andere Kortikosteroide verwendet werden), z. B. 2 Wochen mit 0,5 mg/kg/Tag und danach 2 Wochen mit 0,25 mg/kg/Tag Prednisolon p.o. Systemische Kortikosteroide (Äquivalent zu Prednisolon 1 mg/kg/Tag) p.o. Systemische Kortikosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden. |

Die Leberfunktion (ALT, AST, Gesamtbilirubin) sollte nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec in regelmäßigen Abständen für mindestens 3 Monate überwacht werden (wöchentlich im ersten Monat und während des gesamten Zeitraums der Kortikosteroid-Ausschleichung, anschließend alle 2 Wochen für einen weiteren Monat) und zu anderen Zeitpunkten, wenn klinisch indiziert. Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Erkrankung sollten unverzüglich klinisch untersucht und engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Verwendet der behandelnde Arzt ein anderes Kortikosteroid anstelle von Prednisolon, sollten gegebenenfalls ähnliche Überlegungen und Ansätze zur ausschleichenden Dosierung nach 30 Tagen angewandt werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen, und die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec sollte sorgfältig in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit ALT-, AST-, Gesamtbilirubinspiegeln (außer bei Neugeborenenengelbsucht), die mehr als das 2-Fache der Normobergrenze (ULN) betragen oder positiver Serologie für Hepatitis B oder Hepatitis C, wurden in klinischen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec sorgfältig überlegt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Genotyp OSMN1/ISMN2

Bei Patienten mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und nur einer *SMN2*-Kopie sollte keine Dosisanpassung erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

AAV9-Antikörper

Bei Patienten, deren prätherapeutische AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen, sollte keine Dosisanpassung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Frühgeborenen vor Erreichen des vollen Gestationsalters ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte sorgfältig überlegt werden, da die begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden die neurologische Entwicklung ungünstig beeinflussen kann.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen. Die zurzeit vorliegenden Daten werden im Abschnitt 5.1 beschrieben. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Verabreichung.

Onasemnogen-Abeparvovec sollte mit einer Spritzenpumpe als einzelne intravenöse Infusion langsam über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten verabreicht werden und darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolus appliziert werden.

Das Anlegen eines zweiten („Sicherungs“-) Katheters wird für den Fall einer Blockierung im Primärkatheter empfohlen. Nach Abschluss der Infusion sollte die Leitung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung gespült werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält einen genetisch veränderten Organismus. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten daher zur Handhabung oder Verabreichung des Produkts geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Verwendung von Handschuhen, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschonern) (siehe Abschnitt 6.6).

Für detaillierte Hinweise zur Zubereitung, Handhabung, versehentlichen Exposition und Entsorgung (einschließlich des ordnungsgemäßen Umgangs mit Körperausscheidungen) von Onasemnogen-Abeparvovec siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung und die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorbestehende Immunität gegen AAV9

Nach natürlicher Exposition kann es zur Bildung von Anti-AAV9-Antikörpern kommen. Es gibt mehrere Studien zur Prävalenz von AAV9-Antikörpern in der Gesamtpopulation, die hinsichtlich einer vorherigen AAV9-Exposition in der pädiatrischen Population eine niedrige Rate aufweisen. Die Patienten sollten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden. Eine Nachtestung kann durchgeführt werden, wenn die AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen. Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec sicher und wirksam verabreicht werden kann, wenn die Anti-AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Fortgeschrittene SMA

Da SMA zu einer fortschreitenden und nicht reversiblen Schädigung der Motoneuronen führt, hängt der Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec bei symptomatischen Patienten vom Schweregrad der Erkrankung zum Zeitpunkt der Behandlung ab, wobei eine frühere Behandlung zu einem potenziell höheren Nutzen führt. Obwohl Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer SMA nicht die gleiche grobmotorische Entwicklung wie nicht betroffene gesunde Gleichaltrige erreichen, können sie, abhängig vom Fortschreitungsgrad der Erkrankung zum Behandlungszeitpunkt, klinisch von einer Genersatztherapie profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Der behandelnde Arzt sollte berücksichtigen, dass der Nutzen bei Patienten mit intensiver Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz, bei Patienten unter Dauerbeatmung und bei Patienten, die nicht schlucken können, stark reduziert ist.

Bei Patienten mit fortgeschrittener SMA, die durch dauerhafte Beatmung am Leben erhalten werden und bei denen die Fähigkeit zu gedeihen, nicht gegeben ist, ist das Nutzen-Risiko-Profil von Onasemnogen-Abeparvovec nicht bekannt.

Immunogenität

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt trotz des in Abschnitt 4.2 empfohlenen immunmodulatorischen Therapieregimes eine Immunreaktion, die die Bildung von Antikörpern gegen das AAV9-Kapsid und eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion einschließt (siehe Unterabschnitt unter „Systemische Immunantwort“).

Lebertoxizität

Eine immunvermittelte Lebertoxizität manifestiert sich im Allgemeinen in erhöhten ALT- und/oder AST-Werten. Akute schwerwiegende Leberschädigungen und akutes Leberversagen, einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec berichtet, typischerweise innerhalb von 2 Monaten nach der Infusion und trotz der Gabe von Kortikosteroiden vor und nach der Infusion. Die immunvermittelte Lebertoxizität kann die Anpassung des immunmodulatorischen Regimes einschließlich einer längeren Anwendungsdauer, einer Dosiserhöhung oder einer Verlängerung der Kortikosteroid-Ausschleichung erfordern.

- Risiken und Nutzen einer Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion bei Patienten mit einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung sollten sorgfältig abgewogen werden.
- Patienten mit einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder einer akuten Virusinfektion der Leber haben möglicherweise ein höheres Risiko für eine akute schwerwiegende Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.2).
- Die Anwendung eines AAV-Vektors hat oft erhöhte Aminotransferasewerte zur Folge.
- Akute schwerwiegende Leberschädigung und akutes Leberversagen sind mit Onasemnogen-Abeparvovec aufgetreten. Es wurde über Fälle von akutem Leberversagen mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
- Vor der Infusion sollte immer die Leberfunktion der Patienten durch klinische Untersuchung und Labortests (siehe Abschnitt 4.2) beurteilt werden.
- Um mögliche Aminotransferase-Erhöhungen zu mildern, sollte jeder Patient vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec mit einem systemischen Kortikosteroid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Die Leberfunktion sollte nach der Infusion in regelmäßigen Abständen für mindestens 3 Monate und zu anderen Zeitpunkten, wenn klinisch indiziert, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Erkrankung sollten sofort klinisch untersucht und engmaschig überwacht werden.
- Bei Verdacht auf eine Leberschädigung wird eine sofortige Konsultation mit einem pädiatrischen Gastroenterologen oder Hepatologen, eine Anpassung des empfohlenen immunmodulatorischen Regimes und weitere Tests empfohlen (z. B. Albumin, Prothrombinzeit, PTT und INR).

Nach Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec sollten AST/ALT/Gesamtbilirubin im ersten Monat und während des gesamten Zeitraums der Kortikosteroid-Ausschleichung wöchentlich beurteilt werden. Das Ausschleichen von Prednisolon sollte nicht in Betracht gezogen werden, bis die AST/ALT-Spiegel weniger als $2 \times$ ULN betragen und alle anderen Messungen (z. B. Gesamtbilirubin) in den Normalbereich zurückgekehrt sind (siehe Abschnitt 4.2). Wenn der Patient am Ende der Ausschleichphase klinisch stabil ist und unauffällige Befunde aufweist, sollte die Leberfunktion einen weiteren Monat alle zwei Wochen überwacht werden.

Thrombozytopenie

In klinischen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden vorübergehend verminderte Thrombozytenzahlen beobachtet, die zum Teil die Kriterien einer Thrombozytopenie erfüllten. In den meisten Fällen trat der niedrigste Thrombozytenwert in der ersten Woche nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion auf.

In der Zeit nach der Markteinführung wurden Fälle mit einer Thrombozytenzahl $<25 \times 10^9/l$ berichtet, die innerhalb von zwei Wochen nach der Anwendung auftraten.

Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und sorgfältig innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infusion und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat mindestens wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.

Thrombotische Mikroangiopathie

Es wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) mit Onasemnogen-Abeparvovec berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Fälle traten im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auf. Die TMA ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung, die durch Thrombozytopenie und durch mikroangiopathische hämolytische Anämie gekennzeichnet ist. Es wurde über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet. Akute Nierenschädigung wurde ebenfalls beobachtet. In einigen Fällen wurde von einer simultanen Aktivierung des Immunsystems (z. B. Infektionen, Impfungen) berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 für Informationen zur Verabreichung von Impfungen).

Thrombozytopenie ist ein Hauptmerkmal der TMA, daher sollte die Thrombozytenzahl sorgfältig innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infusion und danach regelmäßig überwacht werden (siehe Unterabschnitt „Thrombozytopenie“). Im Falle einer Thrombozytopenie sollten sofort weitere Untersuchungen einschließlich diagnostischer Tests auf hämolytische Anämie und Nierenfunktionsstörung durchgeführt werden. Wenn Patienten klinische Anzeichen, Symptome oder Laborbefunde aufweisen, die auf eine TMA hindeuten, sollte unverzüglich ein Spezialist konsultiert werden, um die TMA wie klinisch angezeigt zu behandeln. Eltern/Betreuungspersonen sollten über Anzeichen und Symptome einer TMA informiert werden und angewiesen werden, sich beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich in ärztliche Notfallbehandlung zu begeben.

Erhöhter Troponin-I-Wert

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhte Troponin-I-Spiegel, die bei einigen Patienten festgestellt wurden, können auf eine mögliche Schädigung des Myokardgewebes hinweisen. Aufgrund dieser Befunde und der beobachteten kardialen Toxizität bei Mäusen sollten die Troponin-I-Spiegel bei SMA-Patienten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach mindestens 3 Monate lang überwacht werden bzw. so lange, bis die Werte wieder im normalen Referenzbereich liegen. Bei Bedarf sollte die Konsultation eines Kardiologen in Betracht gezogen werden.

Systemische Immunantwort

Aufgrund des erhöhten Risikos einer schwerwiegenden systemischen Immunreaktion wird empfohlen, dass die Patienten vor der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion einen klinisch stabilen allgemeinen Gesundheitszustand (z. B. Hydratations- und Ernährungszustand, keine Infektion) aufweisen. Die Behandlung sollte nicht eingeleitet werden, wenn zeitgleich aktive Infektionen bestehen. Dies gilt für akute (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) sowie für unkontrollierte chronische Infektionen (wie chronische aktive Hepatitis B), bis die Infektion abgeklungen ist und der Patient klinisch stabil ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Das immunmodulatorische Regime (siehe Abschnitt 4.2) könnte auch die Immunantwort auf Infektionen (z. B. respiratorische) beeinflussen, was möglicherweise zu schwereren klinischen Verläufen der Infektionen führt. Patienten mit einer Infektion wurden von der Teilnahme an klinischen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec ausgeschlossen. Bei der Prävention, Überwachung und dem Management einer Infektion wird eine erhöhte Wachsamkeit vor und nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion empfohlen. Saisonale prophylaktische Behandlungen, die Infektionen mit dem Respiratorischen Syncytial-Virus (RSV) verhindern, werden empfohlen und sollten auf dem neuesten Stand sein. Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn die Dauer der Kortikosteroidbehandlung verlängert oder die Dosis erhöht wird, sollte sich der behandelnde Arzt über die Möglichkeit einer Nebenniereninsuffizienz bewusst sein.

Freisetzung (Shedding)

Vorübergehend kommt es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogen-Abeparvovec, hauptsächlich über die Exkremente. Pflegekräfte und Patientenfamilien müssen auf die folgenden Anweisungen zum richtigen Umgang mit dem Stuhl des Patienten aufmerksam gemacht werden:

- Eine gute Handhygiene ist erforderlich für den Fall, dass sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten in direkten Kontakt kommen. Diese Anweisungen sind nach der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 1 Monat lang einzuhalten.
- Einwegwindeln können in Plastik-Doppelbeutel verschlossen über den Hausmüll entsorgt werden.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Patienten, die mit Zolgensma behandelt wurden, sollten kein Blut, keine Organe, keine Gewebe oder Zellen für Transplantationen spenden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 4,6 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,23 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Jede 5,5-ml-Durchstechflasche enthält 25,3 mg Natrium, und jede 8,3-ml-Durchstechflasche enthält 38,2 mg Natrium.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Zur Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten, die hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder hepatotoxische Substanzen verwenden, liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen.

Zur begleitenden Anwendung von 5q-SMA-Targeting-Agenzien liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Impfungen

Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Eine saisonale RSV-Prophylaxe wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Lebendimpfstoffe wie MMR und Varizellen sollten bei Patienten unter einer immunsuppressiven Steroiddosis (d. h. ≥ 2 Wochen täglicher Gabe von 20 mg oder 2 mg/kg Körpergewicht Prednison oder Äquivalent) nicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Daten über die Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit beim Menschen sind nicht verfügbar, und es wurden keine tierexperimentellen Fertilitäts- oder Reproduktionsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onasemnogen-Abeparvovec hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec wurde bei 99 Patienten ausgewertet, die Onasemnogen-Abeparvovec in der empfohlenen Dosierung ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) in 5 klinischen Open-Label-Studien erhalten hatten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach der Anwendung waren erhöhte Leberenzyme (24,2 %), Lebertoxizität (9,1 %), Erbrechen (8,1 %), Thrombozytopenie (6,1 %), erhöhtes Troponin (5,1 %), und Fieber (5,1 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die mit Onasemnogen-Abeparvovec aufgetretenen Nebenwirkungen mit einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bei allen Patienten, die eine intravenöse Infusion in der empfohlenen Dosierung erhalten haben, sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassifikation und nach Häufigkeit geordnet angegeben. Die Häufigkeitskategorien basieren auf folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3 Liste der Nebenwirkungen von Onasemnogen-Abeparvovec

| Nebenwirkungen nach MedDRA-SOC/PT und Häufigkeit | |
|--|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Häufig | Thrombozytopenie ¹⁾ |
| Nicht bekannt | Thrombotische Mikroangiopathie ^{2) 3)} |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Häufig | Erbrechen |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Häufig | Lebertoxizität ⁴⁾ |
| Nicht bekannt | Akutes Leberversagen ^{2) 3)} |
| Nicht bekannt | Akute Leberschädigung ²⁾ |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig | Fieber |
| Untersuchungen | |
| Sehr häufig | Leberenzyme erhöht ⁵⁾ |
| Häufig | Troponin erhöht ⁶⁾ |
| ¹⁾ Thrombozytopenie beinhaltet Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl. ²⁾ Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die außerhalb von klinischen Studien vor der Markteinführung, einschließlich nach der Markteinführung berichtet wurden. ³⁾ Inklusive Todesfälle. ⁴⁾ Lebertoxizität beinhaltet hepatische Steatose und Hypertransaminasämie.. ⁵⁾ Leberenzyme erhöht beinhaltet: Alaninaminotransferase erhöht, Ammoniak erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberenzyme erhöht, Leberfunktionstest erhöht und Transaminasen erhöht. ⁶⁾ Troponin erhöht beinhaltet Troponin erhöht, Troponin-T erhöht und Troponin-I erhöht (außerhalb von klinischen Studien einschließlich nach der Markteinführung berichtet). | |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

In klinischen Studien wurden erhöhte Transaminasenwerte, die mehr als das 2-Fache der ULN (und in manchen Fällen $> 20 \times$ ULN) betrugten, bei 31 % der mit der empfohlenen Dosis behandelten Patienten beobachtet. Diese Patienten waren klinisch asymptomatisch und keiner der Patienten zeigte eine klinisch signifikante Erhöhung von Bilirubin. Serum-Transaminase-Erhöhungen bildeten sich gewöhnlich unter Prednisolon-Behandlung zurück und die Patienten erholten sich ohne klinische Folgeerscheinungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In der Zeit nach der Markteinführung, außerhalb von klinischen Studien, wurde von Kindern berichtet, die typischerweise innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate mit Onasemnogene-Abeparvovec trotz Einnahme von Kortikosteroiden, vor und nach der Infusion, Anzeichen und Symptome eines akuten Leberversagens (z. B. Gelbsucht, Koagulopathie, Enzephalopathie) entwickelten. Es wurde über Fälle von akutem Leberversagen mit tödlichem Ausgang berichtet.

Vorübergehende Thrombozytopenie

In klinischen Studien wurde eine vorübergehende Verminderung der mittleren Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert an mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung beobachtet, von denen einige die Kriterien für Thrombozytopenie (6,1 %) erfüllten. Diese entsprachen innerhalb von zwei Wochen wieder den normalen Werten. Die Verminderung der Thrombozytenzahl war in der ersten Woche der Behandlung stärker ausgeprägt. In der Zeit nach der Markteinführung wurden Fälle mit einer vorübergehenden verminderten Thrombozytenzahl bis zu $< 25 \times 10^9/l$ berichtet, die innerhalb von zwei Wochen nach der Anwendung auftraten (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhung der Troponin-I-Spiegel

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel bis zu $0,2 \mu\text{g/l}$ beobachtet. Im klinischen Studienprogramm wurden keine klinisch erkennbaren kardialen Befunde nach der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

In den klinischen Studien wurden die Anti-AAV9-Antikörpertiter vor und nach der Gentherapie gemessen (siehe Abschnitt 4.4). Alle Patienten, die Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, hatten vor der Behandlung Anti-AAV9-Titer von oder unter 1:50. Mittlere Erhöhungen gegenüber dem Ausgangswert des AAV9-Titers wurden bei allen Patienten an allen Zeitpunkten bis auf einen beobachtet, und zwar in Bezug auf das AAV9-Peptid, was die normale Reaktion auf ein virales Nicht-Autoantigen ist. Einige Patienten zeigten AAV9-Titer, die oberhalb der Quantifizierungsschwelle lagen, die meisten dieser Patienten hatten jedoch keine potenziell klinisch signifikanten Nebenwirkungen. Daher wurde kein Zusammenhang zwischen hohen Anti-AAV9-Antikörpertitern und dem Potenzial für Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsparametern festgestellt.

In der klinischen Studie AVXS-101-CL-101 wurden 16 Patienten auf Anti-AAV9-Antikörpertiter untersucht: 13 hatten Titer unter 1:50 und wurden in die Studie aufgenommen; drei Patienten hatten Titer über 1:50, zwei von ihnen wurden nach Beendigung des Stillens erneut getestet, ihre gemessenen Titer lagen dann bei weniger als 1:50 und beide wurden in die Studie aufgenommen. Es gibt keine Informationen darüber, ob bei Müttern, die möglicherweise seropositiv für Anti-AAV9-Antikörper sind, das Stillen eingeschränkt werden sollte. Vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec hatten alle Patienten einen AAV9-Antikörpertiter kleiner als oder gleich 1:50 und zeigten anschließend einen Anstieg der Anti-AAV9-Antikörpertiter auf mindestens 1:102.400 und bis zu mehr als 1:819.200.

Der Nachweis einer Antikörperbildung hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Tests ab. Darüber hinaus kann die beobachtete Häufigkeit der Antikörper-Positivität (einschließlich neutralisierender Antikörper) in einem Test durch mehrere Faktoren wie Testmethodik, Probenhandling, Zeitpunkt der Probennahme, Begleitmedikation und Grunderkrankungen beeinflusst sein.

Kein mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelter Patient zeigte eine Immunreaktion auf das Transgen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Bezug auf eine Überdosierung von Onasemnogen-Abeparvovec liegen keine Daten aus klinischen Studien vor. Empfohlen werden eine Anpassung der Prednisolon-Dosis und eine engmaschige klinische Beobachtung und Überwachung der Laborparameter (einschließlich klinisches Labor und Hämatologie) auf eine systemische Immunreaktion (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX09

Wirkungsmechanismus

Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie, die darauf abzielt, eine funktionsfähige Kopie des Survival-Motoneuron-Gens (*SMN1*) in die transduzierten Zellen einzubringen, um die monogenetische Grundursache der Erkrankung zu behandeln. Durch das Bereitstellen einer alternativen Quelle der SMN-Proteinexpression in Motoneuronen wird erwartet, dass das Überleben und die Funktion der transduzierten Motoneuronen gefördert wird.

Onasemnogen-Abeparvovec ist ein nicht replizierender rekombinanter AAV-Vektor, der ein AAV9-Kapsid verwendet, um ein stabiles, voll funktionsfähiges menschliches *SMN*-Transgen bereitzustellen. Die Fähigkeit des AAV9-Kapsids, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und Motoneuronen zu transduzieren, ist erwiesen. Das in Onasemnogen-Abeparvovec vorhandene *SMN1*-Gen ist so konzipiert, dass es als episomale DNA im Kern der transduzierten Zellen liegt und in postmitotischen Zellen voraussichtlich über einen längeren Zeitraum stabil exprimiert wird. Es ist nicht bekannt, dass das AAV9-Virus beim Menschen Krankheiten verursacht. Das Transgen wird als selbst-komplementäres doppelsträngiges Molekül in die Zielzellen eingebracht. Die Expression des Transgens wird durch einen konstitutiven Promotor (Hybrid aus Cytomegalievirus-Enhancer und Hühner- β -Aktin Promotor) ermöglicht, der zu einer kontinuierlichen, anhaltenden SMN-Proteinexpression führt. Der Nachweis des Wirkmechanismus wird durch präklinische Studien und durch Daten zur Biodistribution am Menschen gestützt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

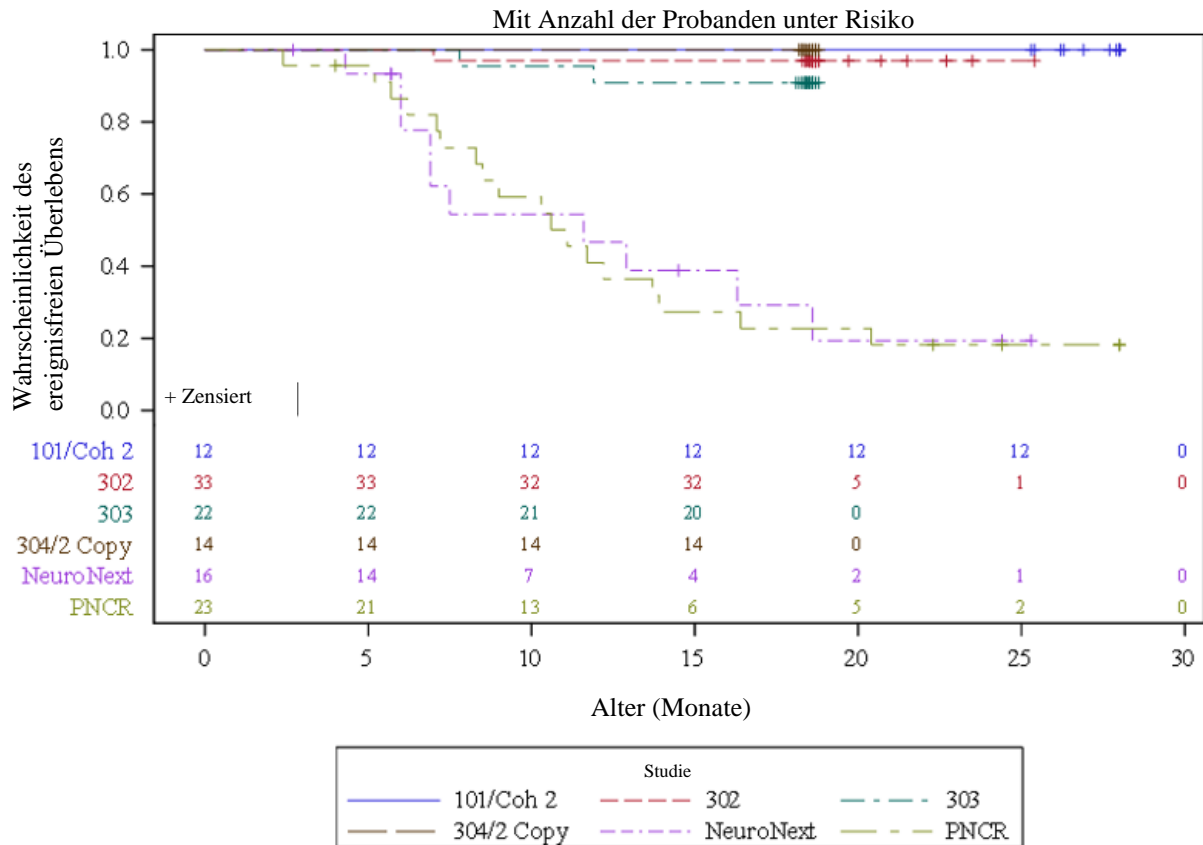
Phase-3-Studie AVXS-101-CL-303 bei Patienten mit Typ-1-SMA

AVXS-101-CL-303 (Studie CL-303) ist eine offene, einarmige Phase-3-Einzeldosisstudie, in der Onasemnogen-Abeparvovec in der therapeutischen Dosis ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) intravenös angewendet wurde. Es wurden 22 Patienten mit Typ-1-SMA und zwei *SMN2*-Kopien eingeschlossen. Vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec benötigte keiner der 22 Patienten unterstützende nicht-invasive Beatmung (NIV) und alle Patienten konnten ausschließlich oral gefüttert werden (d. h. brauchten keine nicht-orale Ernährung). Der durchschnittliche CHOP-INTEND-Wert (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) betrug am Ausgangswert 32,0 (Bereich: 18–52). Das durchschnittliche Alter der 22 Patienten zur Zeit der Behandlung betrug 3,7 Monate (0,5 bis 5,9 Monate).

Von den 22 eingeschlossenen Patienten überlebten 21 Patienten ohne Dauerbeatmung (d. h. ereignisfreies Überleben) bis zu einem Alter von $\geq 10,5$ Monaten, überlebten 20 Patienten bis zu einem Alter von ≥ 14 Monaten (co-primärer Wirksamkeitsempunkt) und überlebten 20 Patienten ereignisfrei bis zu einem Alter von 18 Monaten.

Drei Patienten brachen die Studie ab, bei 2 von ihnen trat ein Ereignis (Tod oder Dauerbeatmung) auf, was zu 90,9 % (95%-KI: 79,7 %, 100,0 %) ereignisfreiem Überleben (ohne Dauerbeatmung am Leben) im Alter von 14 Monaten führte, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1 Zeit (in Monaten) bis Tod oder dauerhafte Beatmung, zusammengefasst aus den Onasemnogen-Abeparvovec i.v.-Studien (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304 2-Kopien-Kohorte)



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research, Kohorte im natürlichen Verlauf (Natural History).
 NeuroNext = Exzellenz-Netzwerk für klinische Studien in den Neurowissenschaften, Kohorte im natürlichen Verlauf (Natural History)

Bei den 14 Patienten der Studie CL-303, die den Meilenstein „unabhängiges Sitzen über mindestens 30 Sekunden“ bei irgendeiner Studienvsiste erreicht haben, betrug das mediane Alter beim erstmaligen Nachweis dieses Meilensteins 12,6 Monate (Bereich: 9,2 bis 18,6 Monate). Bei 13 Patienten (59,1 %) bestätigte sich der Meilenstein „unabhängiges Sitzen über mindestens 30 Sekunden“ bei der 18-Monats-Visite (co-primärer Endpunkt, $p < 0,0001$). Ein Patient erreichte den Meilenstein „unabhängiges Sitzen über 30 Sekunden“ im Alter von 16 Monaten, der jedoch bei der 18-Monats-Visite nicht bestätigt werden konnte. Die videobestätigten Entwicklungsmeilensteine für die Patienten in der Studie CL-303 sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Drei Patienten erreichten keinen Motorik-Meilenstein (13,6 %) und weitere 3 Patienten (13,6 %) erreichten vor dem letzten Studienbesuch im Alter von 18 Monaten die Kopfkontrolle als maximalen motorischen Meilenstein.

Tabelle 4 Mediane Zeit bis zum videodokumentierten Erreichen von Motorik-Meilensteinen, Studie CL-303

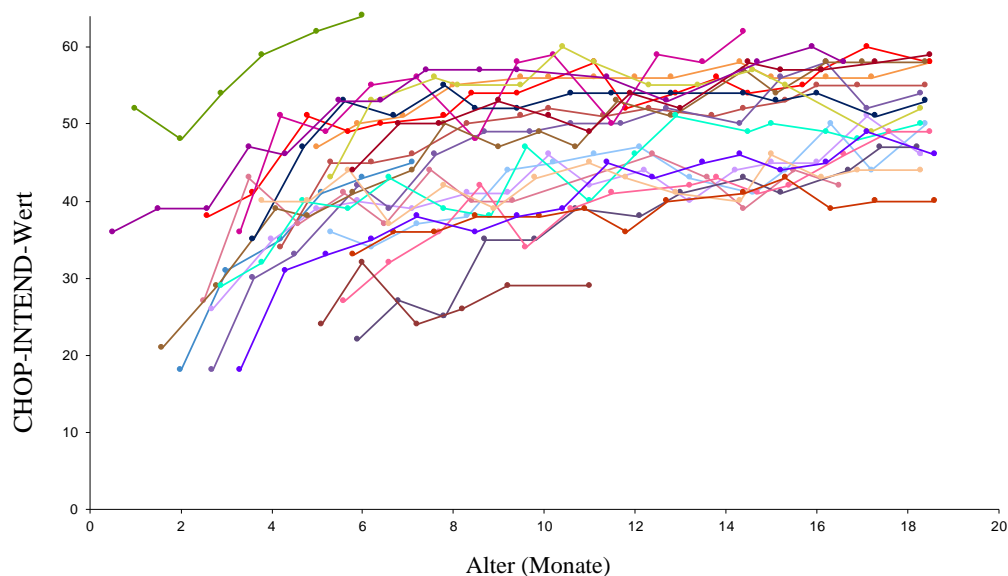
| Videodokumentierter Meilenstein | Anzahl Patienten, die den Meilenstein erreichten n/N (%) | Medianes Alter bis Erreichen des Meilensteins (Monate) | 95%-Konfidenzintervall |
|---|---|--|------------------------|
| Kopfkontrolle | 17/20* (85,0) | 6,8 | (4,77; 7,57) |
| Rollt sich vom Rücken auf die Seiten | 13/22 (59,1) | 11,5 | (7,77; 14,53) |
| Sitzt ohne Unterstützung über 30 Sekunden (Bayley) | 14/22 (63,6) | 12,5 | (10,17; 15,20) |
| Unterstützungsfreies Sitzen über mindestens 10 Sekunden (WHO) | 14/22 (63,6) | 13,9 | (11,00; 16,17) |

* 2 Patienten zeigten laut klinischer Beurteilung zu Therapiebeginn eine Kopfkontrolle.

Ein Patient (4,5 %) konnte nach 12,9 Monaten ebenfalls mit Unterstützung gehen. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung wurde nicht erwartet, dass Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, die Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung erlangten. Zusätzlich benötigten 18 von 22 Patienten im Alter von 18 Monaten keine unterstützende Beatmung.

Eine Verbesserung der motorischen Entwicklung wurde auch beobachtet; dabei basierten die Messungen auf dem CHOP-INTEND-Test, siehe Abbildung 2. Einundzwanzig Patienten (95,5 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 40 , 14 Patienten (63,6 %) hatten einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 50 und 9 Patienten (40,9 %) hatten einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 58 erreicht. Patienten mit unbehandelter Typ-1-SMA erreichen fast nie einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 40 . Trotz eines konstanten Niveaus bei CHOP-INTEND wurden bei einigen Patienten Motorik-Meilensteine erreicht. Es wurde keine klare Korrelation zwischen den CHOP-INTEND-Werten und dem Erreichen von Motorik-Meilensteinen beobachtet.

Abbildung 2 Scores der motorischen Entwicklung nach CHOP-INTEND, Studie CL-303 (N=22)



Phase-3-Studie AVXS-101-CL-302 bei Patienten mit Typ-1-SMA

AVXS-101-CL-302 (Study CL-302) ist eine offene, einarmige Phase-3-Einzeldosis-Studie, in der Onasemnogen-Abeprarvec in einer therapeutischen Dosis ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) intravenös verabreicht wird. Es wurden dreiunddreißig Patienten mit Typ-1-SMA und 2 SMN2-Kopien eingeschlossen. Vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeprarvec benötigten 9 Patienten (27,3 %) eine unterstützende Beatmung und 9 Patienten (27,3 %) eine Ernährungsunterstützung. Der durchschnittliche CHOP-INTEND-Wert der 33 Patienten betrug am Ausgangswert 27,9 (Bereich 14 bis 55). Das durchschnittliche Alter der 33 Patienten zur Zeit der Behandlung betrug 4,1 Monate (Bereich 1,8 bis 6,0 Monate).

Von den 33 eingeschlossenen Patienten („Efficacy Completers population“) wurde ein Patient (3 %) außerhalb des im Protokoll festgelegten Altersbereichs behandelt und daher nicht in die Intent-to-Treat (ITT) Population eingeschlossen. Von den 32 Patienten innerhalb der ITT-Population starb ein Patient (3 %) während der Studie aufgrund der Krankheitsprogression.

Von den 32 Patienten innerhalb der ITT-Population erreichten 14 Patienten (43,8 %) den Meilenstein „selbständiges Sitzen für mindestens 10 Sekunden“ bei irgendeiner Studienvisite, bis einschließlich der 18-Monats-Visite (primärer Wirksamkeitsendpunkt). Das mediane Alter, bei dem dieser Meilenstein erstmalig erreicht wurde, lag bei 15,9 Monaten (Bereich 7,7 bis 18,6 Monate). Einunddreißig Patienten (96,9 %) in der ITT-Population überlebten ohne Dauerbeatmung (d.h. ereignisfreies Überleben) bis zum Alter von ≥ 14 Monaten (sekundärer Wirksamkeitsendpunkt).

Die zusätzlichen videobestätigten Entwicklungsmeilensteine für Patienten in der „Efficacy Completers Population“ der Studie CL-302 bei irgendeiner Studienvisite, einschließlich der 18-Monats-Visite, sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Mediane Zeit bis zum videodokumentierten Erreichen von Motorik-Meilensteinen in der Studie CL-302 („Efficacy Completers Population“)

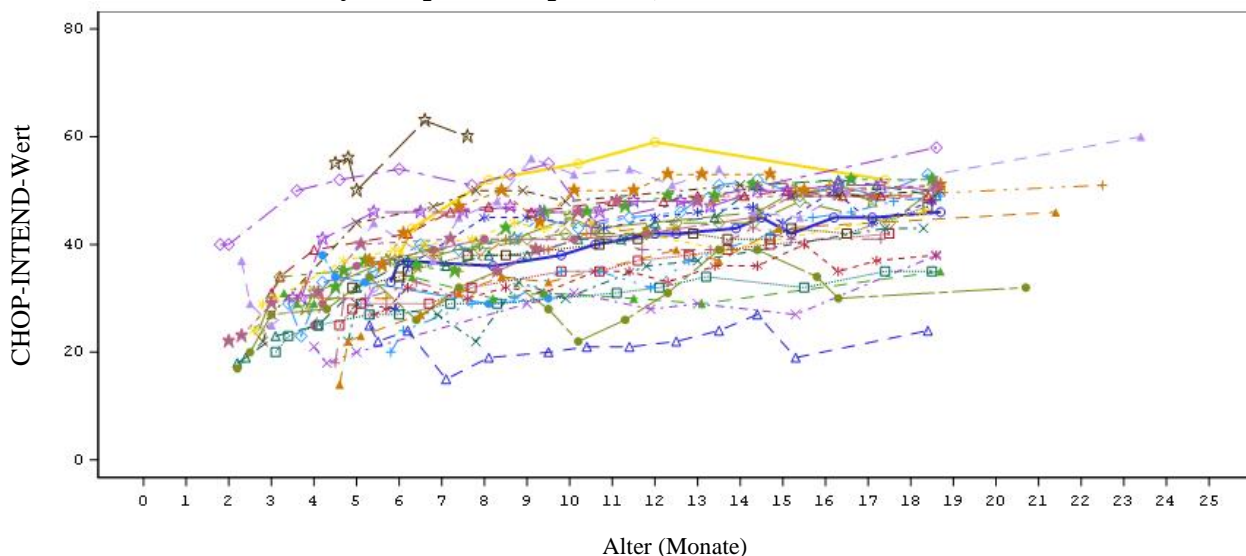
| Videodokumentierter Meilenstein | Anzahl Patienten, die den Meilenstein erreichten n/N (%) | Medianes Alter bis Erreichen des Meilensteins (Monate) | 95%-Konfidenzintervall |
|--|---|--|------------------------|
| Kopfkontrolle | 23/30* (76,7) | 8,0 | (5,8; 9,2) |
| Rollt sich vom Rücken auf die Seiten | 19/33 (57,6) | 15,3 | (12,5; 17,4) |
| Sitzt ohne Unterstützung über mindestens 30 Sekunden | 16/33 (48,5) | 14,3 | (8,3; 18,3) |

* 3 Patienten zeigten laut klinischer Beurteilung zu Therapiebeginn eine Kopfkontrolle.

Ein Patient (3 %) erreichte alle motorischen Meilensteine Krabbeln, Stehen mit Unterstützung, selbständiges Stehen, Gehen mit Unterstützung und selbständiges Gehen bis zum Alter von 18 Monaten.

Von den 33 eingeschlossenen Patienten erreichten 24 Patienten (72,7 %) einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 40 , 14 Patienten (42,4 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 50 und 3 Patienten (9,1 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 58 (siehe Abbildung 3). Patienten mit unbehandelter Typ-1-SMA erreichen fast nie einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 40 .

Abbildung 3 Scores der motorischen Funktion nach CHOP-INTEND in der Studie CL-302 (Efficacy Completers Population; N=33)*



* Hinweis: Der programmgesteuert berechnete Gesamt-Wert eines Patienten (---▲---) zum Zeitpunkt 7 Monate (Gesamt-Wert =3) wird als nicht valide betrachtet. Es wurden nicht alle Elemente bewertet und der Gesamt-Wert hätte auf “fehlend” (d.h. nicht berechnet) gesetzt werden sollen.

Phase-1-Studie AVXS-101-CL-101 bei Patienten mit Typ-1-SMA

Die Ergebnisse aus der Studie CL-303 werden gestützt durch die Studie AVXS-101-CL-101 (Studie CL-101), einer Phase-1-Studie mit Patienten mit Typ-1-SMA, in der Onasemnogen-Abeprarvovec als einzelne intravenöse Infusion bei 12 Patienten mit einem Körpergewicht von 3,6 kg bis 8,4 kg (Alter 0,9 Monate bis 7,9 Monate) angewendet wurde. Im Alter von 14 Monaten waren alle behandelten Patienten ereignisfrei, d. h., sie überlebten ohne dauerhafte Beatmung, verglichen mit 25 % in der Kohorte im natürlichen Verlauf (Natural History). Am Ende der Studie (24 Monate nach der Verabreichung) waren alle behandelten Patienten ereignisfrei, verglichen mit weniger als 8 % in der Natural History, siehe Abbildung 1.

Nach 24 Monaten posttherapeutischer Nachbeobachtung konnten 10 von 12 Patienten ≥ 10 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen, 9 Patienten konnten ≥ 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen und 2 Patienten konnten ohne Unterstützung stehen und gehen. Bei einem von 12 Patienten wurde die Kopfkontrolle als maximaler Motorik-Meilenstein nicht vor dem Alter von 24 Monaten erreicht. Zehn von 12 Patienten aus der Studie CL-101 werden in einer Langzeitstudie (bis zu 6,6 Jahre nach der Verabreichung) weiter beobachtet und alle 10 Patienten waren am 23. Mai 2021 am Leben und ohne dauerhafte Beatmung. Alle Patienten haben entweder die zuvor erreichten Meilensteine beibehalten oder neue Meilensteine erreicht, wie Sitzen mit Unterstützung, Stehen mit Unterstützung und allein Gehen. Fünf der 10 Patienten erhielten während der Langzeitstudie zu einem Zeitpunkt eine begleitende Behandlung mit Nusinersen oder Risdiplam. Die anhaltende Wirksamkeit und das Erreichen von Meilensteinen kann daher nicht bei allen Patienten allein auf Onasemnogen-Abeprarvovec zurückgeführt werden. Der Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ wurde von 2 Patienten neu erreicht, die zu keinem Zeitpunkt vor dem Erreichen dieses Meilensteins Nusinersen oder Risdiplam erhalten hatten.

Phase-3-Studie AVXS-101-CL-304 bei Patienten mit präsymptomatischer SMA

Die Studie CL-304 ist eine globale, offene, einarmige Phase-3-Einzeldosis-Studie mit intravenöser Verabreichung von Onasemnogen-Abeprarvovec bei präsymptomatischen neugeborenen Patienten bis zu einem Alter von 6 Wochen mit 2 (Kohorte 1, n = 14) oder 3 (Kohorte 2, n = 15) *SMN2*-Kopien.

Kohorte 1

14 behandelte Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien wurden bis zum Alter von 18 Monaten beobachtet. Alle Patienten überlebten ereignisfrei und benötigten keine dauerhafte Beatmung bis zu einem Alter von ≥ 14 Monaten.

Alle 14 Patienten im Alter von 5,7 bis 11,8 Monaten erreichten das unabhängige Sitzen über mindestens 30 Sekunden bei irgendeiner Studienvisite bis zum Alter von 18 Monaten (primärer Wirksamkeitsendpunkt), wobei 11 von 14 Patienten das unabhängige Sitzen im oder vor einem Alter von 279 Tagen erreichten, dem 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins. Neun Patienten erreichten den Meilenstein „alleine Gehen“ (64,3 %). Alle 14 Patienten haben einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 58 bei irgendeiner Studienvisite bis zum Alter von 18 Monaten erreicht. Kein Patient benötigte während der Studie eine unterstützende Beatmung oder Ernährung.

Kohorte 2

Die 15 behandelten Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien wurden bis zum Alter von 24 Monaten beobachtet. Alle Patienten überlebten ereignisfrei bis zu einem Alter von 24 Monaten und benötigten keine dauerhafte Beatmung.

Alle 15 Patienten im Alter von 9,5 bis 18,3 Monaten konnten mindestens 3 Sekunden lang ohne Unterstützung selbstständig stehen (primärer Wirksamkeitsendpunkt), wobei 14 der 15 Patienten das Alleinestehen im oder vor dem Alter von 514 Tagen erreichten, dem 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins. 14 Patienten (93,3 %) konnten mindestens fünf Schritte ohne Unterstützung gehen. Alle 15 Patienten erreichten eine skalierte Punktzahl von ≥ 4 bei Bayley-III Grob- und Feinmotorik-Untertests innerhalb von 2 Standardabweichungen des Altersdurchschnitts bei jeder Studienvisite bis zum Alter von 24 Monaten nach Studienbeginn. Kein Patient benötigte während der Studie eine unterstützende Beatmung oder Ernährung.

In den klinischen Prüfungen ist Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und nur einer *SMN2*-Kopie nicht untersucht worden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Onasemnogen-Abeparvovec eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in spinaler Muskelatrophie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden Studien zur Freisetzung des Onasemnogen-Abeparvovec-Vektors durchgeführt, die die Menge des durch Speichel, Urin und Fäzes aus dem Körper ausgeschiedenen Vektors ermitteln.

Onasemnogen-Abeparvovec war nach der Infusion in Freisetzungspuren nachweisbar. Die Clearance von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgte vorwiegend über die Fäzes, wobei der größte Teil innerhalb von 30 Tagen nach der Verabreichung entfernt war.

Die Biodistribution wurde bei 2 Patienten bewertet, die 5,7 Monate bzw. 1,7 Monate nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec in einer Dosis von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg starben. Beide Fälle zeigten, dass die höchsten Werte an Vektor-DNA in der Leber gefunden wurden. Auch in der Milz, im Herz, im Pankreas, in den Leistenlymphknoten, in den Skelettmuskeln, in den peripheren Nerven, in der Niere, in der Lunge, im Darm, in den Keimzellen, im Rückenmark, im Gehirn und im Thymus wurde Vektor-DNA nachgewiesen. Die Immunfärbung auf SMN-Protein zeigte eine generalisierte SMN-Expression in spinalen Motoneuronen, Neuronen und Gliazellen des Gehirns sowie in Herz, Leber, Skelettmuskeln und anderen untersuchten Geweben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach intravenöser Verabreichung an neonatale Mäuse war der Vektor weit verteilt, wobei die höchsten Vektor-DNA-Spiegel im Allgemeinen in Herz, Leber, Lunge und Skelettmuskel nachgewiesen wurden. Die Expression transgener mRNA zeigte ähnliche Muster. Nach intravenöser Verabreichung an juvenile nicht-menschliche Primaten wurde der Vektor mit anschließender Expression von Transgen-mRNA weit verteilt, wobei die höchsten Konzentrationen an Vektor-DNA und Transgen-mRNA tendenziell in Leber, Muskel und Herz auftraten. Vektor-DNA und Transgen-mRNA beider Spezies wurden im Rückenmark, Gehirn und den Keimdrüsen nachgewiesen.

In pivotalen dreimonatigen Toxikologiestudien an Mäusen waren die Hauptzielorgane der Toxizität Herz und Leber. Die auf Onasemnogen-Abeparvovec bezogenen Befunde in den Herzventrikeln waren dosisbezogene Entzündung, Ödem und Fibrose. In den Atrien des Herzens wurden Entzündung, Thrombose, Myokarddegeneration/-nekrose und Fibroplasie beobachtet. Eine Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (NoAEL) wurde für Onasemnogen-Abeparvovec in Maus-Studien nicht identifiziert, da in der niedrigsten Dosis ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg) Entzündung/Ödem/Fibrose des Ventrikelmyokards und Entzündung des Vorhofs beobachtet wurden. Diese Dosis gilt als die maximal verträgliche Dosis und entspricht etwa dem 1,4-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis. Die mit Onasemnogen-Abeparvovec verbundene Mortalität war in der Mehrheit der Mäuse mit atrialer Thrombose assoziiert und wurde bei einer Dosis von $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg beobachtet. Die Mortalitätsursache bei den übrigen Tieren war unbestimmt, obwohl eine mikroskopische Degeneration/Regeneration in den Herzen dieser Tiere gefunden wurde.

Leberbefunde bei Mäusen bestanden aus hepatozellulärer Hypertrophie, Kupffer-Zellaktivierung und verstreuter hepatozellulärer Nekrose. In Langzeittoxizitätsstudien mit intravenöser und intrathekaler (nicht zur Anwendung indizierter) Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec bei juvenilen nicht-menschlichen Primaten zeigten sich Leberbefunde, einschließlich Einzelzellnekrose von Hepatozyten und Oval-Zellhyperplasie, teilweise (IV) oder vollständig (IT) reversibel.

In einer sechsmonatigen toxikologischen Studie, die an juvenilen nicht-menschlichen Primaten durchgeführt wurde, führte die Verabreichung einer Einzeldosis von Onasemnogen-Abeparvovec in Höhe der klinisch empfohlenen intravenösen Dosis mit oder ohne Kortikosteroidbehandlung zu einer akuten, minimalen bis leichten Entzündung mit mononukleären Zellen und neuronaler Degeneration der Dorsalwurzelganglien (DRG) und Trigeminalganglien (TG) sowie zu axonaler Degeneration und/oder Gliose im Rückenmark. Nach 6 Monaten bildeten sich diese nicht fortschreitenden Befunde in den TG vollständig und in den DRG und im Rückenmark teilweise (verringerte Inzidenz und/oder Schweregrad) zurück. Nach intrathekaler Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec (nicht zur Anwendung indiziert) wurden diese akuten, nicht fortschreitenden Befunde mit minimalem bis mittlerem Schweregrad bei juvenilen nicht-menschlichen Primaten mit teilweiser bis vollständiger Rückbildung nach 12 Monaten festgestellt. Für diese Befunde bei nicht-menschlichen Primaten gab es keine entsprechenden klinischen Beobachtungen, daher ist die klinische Relevanz beim Menschen nicht bekannt.

Studien zur Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tromethamin
Magnesiumchlorid
Natriumchlorid
Poloxamer 188
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach dem Auftauen

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht wieder eingefroren werden. Es kann 14 Tage lang bei 2 °C bis 8 °C gekühlt im Originalkarton gelagert werden.

Nach dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze muss es innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 8 Stunden infundiert wird, muss die Spritze mit dem Vektor entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im gefrorenen Zustand (≤ -60 °C) lagern und transportieren.

Sofort nach Erhalt im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Bevor das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, ist das Empfangsdatum auf dem Originalkarton zu vermerken.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Onasemnogen-Abeparvovec ist in einer Durchstechflasche (10 ml, Crystal-Zenith-Polymer) mit Stopfen (20 mm Chlorbutylkautschuk) und Dichtung (Aluminium, Flip-off) mit farbiger Verschlusskappe (Kunststoff) in zwei verschiedenen Füllvolumengrößen, 5,5 ml oder 8,3 ml, erhältlich.

Die Dosis von Onasemnogen-Abeparvovec und die genaue Anzahl der für jeden Patienten benötigten Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet (siehe Abschnitt 4.2 und Tabelle 6 unten).

Tabelle 6 Karton-/Kit-Konfigurationen

| Körpergewicht des Patienten (kg) | Durchstechflasche mit 5,5 ml^a | Durchstechflasche mit 8,3 ml^b | Durchstechflaschen insgesamt pro Karton |
|---|---|---|--|
| 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 Die Durchstechflasche mit einer nominalen Konzentration von 2×10^{13} vg/ml enthält ein extrahierbares Volumen von mindestens 5,5 ml.

^b Die Durchstechflasche mit einer nominalen Konzentration von 2×10^{13} vg/ml enthält ein extrahierbares Volumen von mindestens 8,3 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Erhalt und Auftauen der Durchstechflaschen

- Die Durchstechflaschen werden gefroren ($\leq -60\text{ °C}$) transportiert. Nach Erhalt der Durchstechflaschen sollten diese unverzüglich bei 2 °C bis 8 °C im Kühlschrank gelagert und in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Die Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Durchstechflaschen eingeleitet werden.
- Die Durchstechflaschen müssen vor Gebrauch aufgetaut werden. Onasemnogen-Abeparvovec ist nur im aufgetauten Zustand zu verwenden.
- Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 9 Durchstechflaschen ist das Produkt nach etwa 12 Stunden im Kühlschrank aufgetaut. Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 14 Durchstechflaschen ist das Produkt nach etwa 16 Stunden im Kühlschrank aufgetaut. Alternativ und zum sofortigen Gebrauch kann das Auftauen bei Raumtemperatur erfolgen.
- Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 9 Durchstechflaschen ist das Auftauen aus dem gefrorenen Zustand nach etwa 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) abgeschlossen. Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 14 Durchstechflaschen ist das Auftauen aus dem gefrorenen Zustand nach etwa 6 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) abgeschlossen.
- Vor dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze das aufgetaute Produkt vorsichtig verwirbeln. NICHT schütteln.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie nach dem Auftauen und vor der Anwendung Feststoffteilchen oder Verfärbung darin bemerken.
- Nach dem Auftauen das Arzneimittel nicht wieder einfrieren.
- Nach dem Auftauen sollte Onasemnogen-Abeparvovec so schnell wie möglich verabreicht werden. Nach dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze muss es innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 8 Stunden infundiert wird, muss die Spritze mit dem Vektor entsorgt werden.

Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec an den Patienten

Zur Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec das gesamte Dosiervolumen in die Spritze aufziehen. Vor der Verabreichung gegebenenfalls in der Spritze vorhandene Luft entfernen. Die Dosis wird als intravenöse Infusion über einen Venenkatheter verabreicht.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, Entsorgung und versehentlicher Exposition gegenüber dem Arzneimittel

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. In Bezug auf die Handhabung und Entsorgung von Onasemnogen-Abeparvovec sowie bei versehentlicher Exposition sind angemessene Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten:

- Die Handhabung der Onasemnogen-Abeparvovec-Spritze muss aseptisch unter sterilen Bedingungen erfolgen.
- Bei der Handhabung und Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschoner) getragen werden. Personen mit Hautverletzungen oder Kratzern auf der Haut dürfen nicht mit Onasemnogen-Abeparvovec arbeiten.
- Verschüttetes Onasemnogen-Abeparvovec muss mit einem saugfähigen Gaze-Pad aufgewischt werden. Der betroffene Bereich muss mit einer Bleichlösung und anschließend mit Alkoholtüchern desinfiziert werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen doppelt verpackt und gemäß den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen zu beseitigen.
- Alle Materialien, die mit Onasemnogen-Abeparvovec in Berührung gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, alle für die Injektion verwendeten Materialien, einschließlich steriler Abdecktücher und Nadeln), müssen in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Ein versehentlicher Kontakt mit Onasemnogen-Abeparvovec ist zu vermeiden. Bei Hautexposition muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei Kontakt mit den Augen muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser gespült werden.

Freisetzung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen zu beseitigen.

Vorübergehend kann es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogen-Abeparvovec kommen, hauptsächlich über die Exkremente. Pflegekräfte und Patientenfamilien müssen auf die folgenden Anweisungen zum richtigen Umgang mit Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten aufmerksam gemacht werden:

- Eine gute Handhygiene (Tragen von Schutzhandschuhen und anschließendes gründliches Händewaschen mit Seife und fließend warmem Wasser oder einem Handreiniger auf Alkoholbasis) ist erforderlich für den Fall, dass sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten in direkten Kontakt kommen. Diese Anweisungen sind nach der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 1 Monat lang einzuhalten.
- Einwegwindeln können in Plastik-Doppelbeutel verschlossen über den Hausmüll entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Mai 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Novartis Gene Therapies, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
Vereinigte Staaten

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Verwendung von Zolgensma in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) vereinbaren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat (MS), in dem Zolgensma vermarktet wird, allen Ärzten, die beabsichtigen Zolgensma zu verordnen, abzugeben oder anzuwenden, das folgende Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird:

- Fachinformation
- Leitfaden für Ärzte

Der Leitfaden für Ärzte muss die folgenden Schlüsselbotschaften enthalten:

- Vor Behandlungsbeginn:
 - Der Arzt sollte den Impfplan des Patienten bewerten;
 - Informieren Sie die Betreuungsperson(en) über die Hauptrisiken von Zolgensma und deren Anzeichen und Symptome, einschließlich TMA, Leberversagen und Thrombozytopenie; über die Notwendigkeit regelmäßiger Blutentnahmen; die Bedeutung von Kortikosteroid-Medikamenten; praktische Ratschläge zur Entsorgung von Körperausscheidungen;
 - Informieren Sie die Betreuungsperson(en) über die Notwendigkeit erhöhter Wachsamkeit bei der Prävention, Überwachung und Behandlung von Infektionen vor und nach der Infusion von Zolgensma;
 - Patienten sollten auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden;
- Zum Zeitpunkt der Infusion:
 - Prüfen Sie, ob der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten für die Infusion geeignet ist (z. B. Abklingen von Infektionen) oder ob ein Aufschub gerechtfertigt ist;
 - Überprüfen Sie, ob die Behandlung mit Kortikosteroiden vor der Infusion von Zolgensma begonnen wurde.
- Nach der Infusion:
 - Die Behandlung mit Kortikosteroiden sollte mindestens 2 Monate fortgesetzt werden; und nicht ausgeschlichen werden, bis die ALT- und AST-Spiegel unter $2 \times$ ULN, und alle anderen Werte z. B. Gesamtbilirubin unauffällig werden;
 - Eine engmaschige und regelmäßige Überwachung (klinisch und im Labor) des individuellen Patientenverlaufs sollte für mindestens 3 Monate durchgeführt werden;
 - Sofortige Beurteilung von Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstests und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Erkrankung;
 - Wenn Patienten nicht ausreichend auf Kortikosteroide ansprechen oder wenn eine Leberschädigung vermutet wird, sollte der Arzt einen pädiatrischen Gastroenterologen oder Hepatologen konsultieren;
 - Bei Verdacht auf TMA sollte ein Facharzt konsultiert werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat (MS), in dem Zolgensma vermarktet wird, allen Betreuungspersonen von Patienten, bei denen eine Behandlung mit Zolgensma geplant ist oder die Zolgensma erhalten haben, das folgende Patienteninformationspaket zur Verfügung gestellt wird:

- Packungsbeilage
- Leitfaden für Betreuungspersonen

Das Patienteninformationspaket muss die folgenden Schlüsselbotschaften enthalten:

- Was ist SMA.
- Was ist Zolgensma und wie wirkt es.
- Verständnis der Risiken von Zolgensma.
- Behandlung mit Zolgensma: Wichtige Informationen vor, am Tag der Infusion und nach der Behandlung, einschließlich wann ein Arzt aufgesucht werden sollte.
- Es wird empfohlen, dass die Patienten vor der Behandlung mit Zolgensma einen angemessenen allgemeinen Gesundheitszustand aufweisen (z. B. Hydratations- und Ernährungszustand, keine Infektion), andernfalls muss die Behandlung möglicherweise verschoben werden.
- Zolgensma kann das Risiko einer anormalen Blutgerinnung in kleinen Blutgefäßen (thrombotische Mikroangiopathie) erhöhen. Die Fälle traten im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infusion von Onasemnogen-Abepravovec auf. Thrombotische Mikroangiopathie ist schwerwiegend und kann zum Tod führen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen und Symptome wie Blutergüsse, Krampfanfälle oder verminderte Urinausscheidung bemerken. Bei Ihrem Kind wird für mindestens 3 Monate nach der Behandlung ein regelmäßiger Bluttest durchgeführt, um eine Abnahme der Blutplättchen, der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen, zu überprüfen. Abhängig von den Werten und anderen Anzeichen und Symptomen können weitere Untersuchungen erforderlich sein.
- Zolgensma kann die Anzahl der Blutplättchen senken (Thrombozytopenie). Die Fälle traten im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infusion von Onasemnogen-Abepravovec auf. Mögliche Anzeichen einer niedrigen Blutplättchenzahl, auf die Sie achten müssen, nachdem Ihr Kind Zolgensma erhalten hat, sind abnormale Blutergüsse oder Blutungen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie länger als gewöhnlich Anzeichen wie Blutergüsse oder Blutungen sehen, wenn Ihr Kind verletzt wurde.
- Zolgensma kann zu einem Anstieg der von der Leber produzierten Enzyme (Proteine im Körper) führen. In manchen Fällen kann Zolgensma die Funktion der Leber beeinträchtigen und zu einer Schädigung der Leber führen. Eine Schädigung der Leber kann zu schwerwiegenden Folgen haben, einschließlich Leberversagen und Tod. Mögliche Anzeichen, auf die Sie achten müssen, nachdem Ihr Kind dieses Arzneimittel erhalten hat, sind Erbrechen, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes) oder verminderte Aufmerksamkeit. Informieren Sie sofort den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie bemerken, dass Ihr Kind Symptome entwickelt, die auf eine Leberschädigung hindeuten. Vor Beginn der Behandlung mit Zolgensma wird bei Ihrem Kind eine Blutuntersuchung durchgeführt, um zu überprüfen, wie gut die Leber arbeitet. Bei Ihrem Kind werden außerdem für mindestens 3 Monate nach der Behandlung regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt, um einen Anstieg der Leberenzyme zu überwachen. Abhängig von den Werten und anderen Anzeichen und Symptomen können weitere Untersuchungen erforderlich sein.
- Ihr Kind erhält vor der Behandlung mit Zolgensma und etwa 2 Monate oder länger nach der Behandlung mit Zolgensma ein kortikosteroidhaltiges Arzneimittel wie Prednisolon. Das Kortikosteroid-Arzneimittel hilft, die Wirkungen von Zolgensma, wie z. B. eine Erhöhung der Leberenzyme, die Ihr Kind nach der Behandlung mit Zolgensma entwickeln könnte, zu kontrollieren.
- Informieren Sie Ihren Arzt im Falle von Erbrechen vor oder nach der Behandlung mit Zolgensma, um sicherzustellen, dass Ihr Kind die Kortikosteroid-Dosis nicht versäumt.
- Vor und nach der Behandlung mit Zolgensma ist es wichtig, Infektionen vorzubeugen, indem Situationen vermieden werden, die das Infektionsrisiko für das Kind erhöhen könnten. Betreuungspersonen und enge Kontakte mit dem Patienten sollten Maßnahmen zur Infektionsprävention befolgen (z. B. Handhygiene, Husten-/Nies-Etikette, Begrenzung potenzieller Kontakte). Informieren Sie den Arzt sofort im Falle von Anzeichen und Symptomen, die auf eine Infektion hindeuten wie Atemwegsinfektion (Husten, Keuchen, Niesen, laufende Nase, Halsschmerzen oder Fieber) vor der Infusion, da die Infusion möglicherweise verschoben werden muss, bis die Infektion abgeklungen ist, oder wenn nach der Behandlung mit Zolgensma Symptome auftreten, da dies zu medizinischen Komplikationen führen kann, die eine dringende ärztliche Behandlung erfordern.
- Nützliche weiterführende Informationen (unterstützende Pflege, Ortsvereine).
- Kontakte des Arztes/Verschreibers.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|--------------------------------------|
| <p>Nichtinterventionelle Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (post-authorisation efficacy study, PAES): Zur weiteren Charakterisierung und Kontextualisierung der Ergebnisse bei Patienten mit SMA-Diagnose, einschließlich der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Zolgensma, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) eine prospektive Beobachtungs-Registerstudie AVXS-101-RG-001 durchführen und deren Ergebnisse gemäß einem vereinbarten Protokoll vorlegen.</p> | <p>Studienabschlussbericht 2038.</p> |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – GENERISCHE ETIKETTIERUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolgensma 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung
Onasemnogen-Abeparvovec

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Onasemnogen-Abeparvovec entsprechend 2×10^{13} Vektorgenomen/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Tromethamin, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Poloxamer 188, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 1 Durchstechflasche mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml

1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
13 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 13 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
14 Durchstechflaschen mit 8,3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zur intravenösen Anwendung
Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis
Muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt verwendet werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im gefrorenen Zustand ($\leq -60\text{ °C}$) lagern und transportieren.
Sofort nach Erhalt im Kühlschrank ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

UMKARTON – VARIABLE DATEN (werden zum Zeitpunkt der Verpackung direkt auf den Umkarton gedruckt)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zolgensma 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung
Onasemnogen-Abeparvovec
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

EU/1/20/1443/001 – 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/002 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 1 Durchstechflasche mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/003 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/004 – 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/005 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/006 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/007 – 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/008 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/009 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/010 – 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/011 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/012 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/013 – 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/014 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/015 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/016 – 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/017 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/018 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/019 – 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/020 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/021 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/022 – 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/023 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/024 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/025 – 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/026 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/027 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml

EU/1/20/1443/028 – 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/029 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/030 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/031 – 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/032 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/033 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/034 – 13 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/035 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/036 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 13 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/037 – 14 Durchstechflaschen mit 8,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Körpergewicht des Patienten

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

Erhalten am:

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zolgensma 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung
Onasemnogen-Abeparvovec
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5,5 ml
8,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zolgensma 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung Onasemnogen-Abepravovec

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede bei Ihrem Kind auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor die Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihrem Kind beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zolgensma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zolgensma bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Zolgensma anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zolgensma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zolgensma und wofür wird es angewendet?

Was ist Zolgensma?

Zolgensma ist ein sogenanntes „gentherapeutisches“ Arzneimittel. Es enthält den Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec, der genetisches Material vom Menschen enthält.

Wofür wird Zolgensma angewendet?

Zolgensma wird zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) angewendet, einer seltenen, schwerwiegenden Erbkrankheit.

Wie wirkt Zolgensma?

Eine SMA tritt auf, wenn ein bestimmtes Gen zur Herstellung eines essentiellen Proteins (das sogenannte „Survival Motor Neuron“ (SMN) Protein) fehlt oder eine Anomalie aufweist. Der Mangel an SMN-Protein führt dazu, dass die Nervenzellen zur Kontrolle der Muskeln (Motoneuronen) absterben. Infolgedessen werden die Muskeln schwach und verkümmern, was schließlich zum Verlust der Bewegungsfähigkeit führt.

Dieses Arzneimittel liefert eine voll funktionsfähige Kopie des SMN-Gens, sodass der Körper genügend SMN-Protein produzieren kann. Das Gen wird mithilfe eines veränderten Virus, das keine Krankheiten beim Menschen verursacht, in die Zellen eingebracht, wo es benötigt wird.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zolgensma bei Ihrem Kind beachten?

Zolgensma darf NICHT angewendet werden,

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Onasemnogen-Abeparvovec oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist (aufgeführt in Abschnitt 6).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Der Arzt Ihres Kindes wird vor der Behandlung den Antikörperstatus überprüfen, um zu entscheiden, ob dieses Arzneimittel für Ihr Kind geeignet ist.

Lebererkrankungen

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal vor der Gabe dieses Arzneimittels, wenn Ihr Kind eine Lebererkrankung hatte. Dieses Arzneimittel kann zu einem Anstieg der von der Leber produzierten Enzyme (Proteine, die im Körper vorkommen) oder zu einer Schädigung der Leber führen. Eine Schädigung der Leber kann schwerwiegende Folgen haben, einschließlich Leberversagen und Tod. Mögliche Anzeichen, auf die Sie nach der Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihrem Kind achten müssen, sind Erbrechen, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder der weißen Bereiche im Auge) oder verminderte Wachsamkeit (weitere Informationen siehe Abschnitt 4). Informieren Sie sofort den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie bemerken, dass Ihr Kind Symptome entwickelt, die auf eine Leberschädigung hindeuten.

Um zu prüfen, wie gut die Leber arbeitet, wird vor Beginn der Behandlung mit Zolgensma eine Blutuntersuchung bei Ihrem Kind durchgeführt. Um zu kontrollieren, ob die Leberenzyme erhöht sind, werden außerdem nach der Behandlung mindestens 3 Monate lang regelmäßige Blutuntersuchungen bei Ihrem Kind durchgeführt.

Infektion

Eine Infektion (z. B. Erkältung, Grippe oder Bronchiolitis) vor oder nach der Behandlung mit Zolgensma kann möglicherweise zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Betreuungspersonen und enge Kontaktpersonen des Patienten sollten Maßnahmen zur Infektionsprävention befolgen (z. B. Handhygiene, Husten-/Nies-Etikette, Begrenzung potenzieller Kontakte). Achten Sie auf Anzeichen einer möglichen Infektion, wie beispielsweise Husten, pfeifendes Atmen, Niesen, laufende Nase, Halsschmerzen oder Fieber. Informieren Sie unverzüglich den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie feststellen, dass Ihr Kind **vor** oder **nach** der Behandlung mit Zolgensma Symptome entwickelt, die auf eine Infektion hindeuten.

Regelmäßige Blutuntersuchungen

Dieses Arzneimittel kann die Blutplättchenzahl senken (Thrombozytopenie). Achten Sie nach der Anwendung von Zolgensma bei Ihrem Kind auf mögliche Anzeichen einer niedrigen Blutplättchenzahl, wie beispielsweise anormale Blutergüsse oder Blutungen (weitere Informationen siehe Abschnitt 4). Die meisten der gemeldeten Fälle einer niedrigen Blutplättchenzahl traten innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Anwendung von Zolgensma auf.

Zolgensma kann zu erhöhten Werten von Troponin-I führen, einem im Herzmuskel vorkommenden Protein, das auf Schädigungen des Herzens hinweisen kann. Achten Sie nach der Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihrem Kind auf mögliche Anzeichen von Herzproblemen, wie beispielsweise blassgraue oder blaue Hautfarbe, Atembeschwerden, Schwellungen der Arme und Beine oder des Bauches (weitere Informationen siehe Abschnitt 4).

Vor der Behandlung mit Zolgensma wird bei Ihrem Kind eine Blutuntersuchung durchgeführt, um die Anzahl der Blutzellen (einschließlich roter Blutkörperchen und Blutplättchen) und die Troponin-I-Werte im Körper zu prüfen. Außerdem wird mit einer Blutuntersuchung der Kreatininwert überprüft, der ein Indikator dafür ist, wie die Nieren arbeiten. Zur Überwachung von Veränderungen in der Anzahl der Blutplättchen und der Troponin-I-Werte werden bei Ihrem Kind außerdem nach der Behandlung für einen bestimmten Zeitraum regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt.

Blutgerinnungsstörungen in kleinen Blutgefäßen (thrombotische Mikroangiopathie)

Es gibt Berichte von Patienten, die im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Behandlung mit Zolgensma eine thrombotische Mikroangiopathie entwickelten. Eine thrombotische Mikroangiopathie geht mit einer Abnahme der roten Blutkörperchen und der an der Gerinnung beteiligten Zellen (Plättchen) einher und kann tödlich sein. Diese Blutgerinnsel können die Nieren Ihres Kindes beeinträchtigen. Der Arzt Ihres Kindes wird möglicherweise die Blutwerte (Anzahl der Plättchen) und den Blutdruck Ihres Kindes überprüfen. Mögliche Anzeichen, auf die Sie achten müssen, nachdem Ihr Kind Zolgensma erhalten hat, sind häufig bzw. vermehrt auftretende Blutergüsse, Krampfanfälle (Anfälle) oder eine Abnahme der Urinausscheidung (siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen). Begeben Sie sich in ärztliche Notfallbehandlung, wenn Ihr Kind eines dieser Anzeichen entwickelt.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Nachdem Ihr Kind mit Zolgensma behandelt worden ist, kann es kein Blut, keine Organe, kein Gewebe oder Zellen mehr spenden. Dies liegt daran, dass es sich bei Zolgensma um eine Gentherapie handelt.

Anwendung von Zolgensma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihrem Kind andere Arzneimittel angewendet werden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet worden sind oder beabsichtigt wird, andere Arzneimittel anzuwenden.

Prednisolon

Im Rahmen der Behandlung mit Zolgensma erhält Ihr Kind für 2 Monate oder länger auch ein Kortikosteroid, wie beispielsweise Prednisolon (siehe auch Abschnitt 3). Das Kortikosteroid wird dabei helfen, jeglichen Anstieg der Leberenzyme zu kontrollieren, der nach der Anwendung von Zolgensma bei Ihrem Kind auftreten könnte.

Impfungen

Kortikosteroide können das Immunabwehrsystem beeinflussen. Daher **kann der Arzt Ihres Kindes entscheiden, einige Impfungen zu verschieben**, solange Ihr Kind mit Kortikosteroiden behandelt wird. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

Zolgensma enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 4,6 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,23 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Jede 5,5-ml-Durchstechflasche enthält 25,3 mg Natrium, und jede 8,3-ml-Durchstechflasche enthält 38,2 mg Natrium.

Weitere Informationen für Eltern/Betreuungspersonen

Fortgeschrittene SMA

Zolgensma kann lebende Motoneuronen retten, jedoch keine toten Motoneuronen. Kinder mit weniger schweren SMA-Symptomen (wie fehlende Reflexe oder verminderter Muskeltonus) können genügend lebende Motoneuronen haben, um von einer Behandlung mit Zolgensma signifikant zu profitieren. Zolgensma wirkt möglicherweise nicht so gut bei Kindern mit schwerer Muskelschwäche oder -lähmung, Atembeschwerden oder Schluckunfähigkeit oder bei Kindern mit signifikanten Missbildungen (wie z. B. Herzfehlern), einschließlich Patienten mit Typ-0-SMA, da hier nach der Behandlung mit Zolgensma die Möglichkeit einer Verbesserung nur begrenzt ist. Der Arzt Ihres Kindes wird entscheiden, ob Ihr Kind dieses Arzneimittel erhalten soll.

Hygienische Versorgung

Der Wirkstoff in Zolgensma kann vorübergehend über die Exkremente Ihres Kindes ausgeschieden werden, dies nennt man „Freisetzung“. Eltern und Betreuungspersonen sollten nach der Behandlung mit Zolgensma bis zu 1 Monat lang eine gute Handhygiene befolgen. Tragen Sie Schutzhandschuhe, wenn Sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl Ihres Kindes in direkten Kontakt kommen, und waschen Sie sich die Hände anschließend gründlich mit Seife und fließend warmem Wasser oder einem Handreiniger auf Alkoholbasis. Zur Beseitigung von verschmutzten Windeln und anderen Abfällen sollten Doppelbeutel benutzt werden. Einwegwindeln können weiterhin im Hausmüll entsorgt werden.

Befolgen Sie diese Anweisungen noch mindestens 1 Monat nach der Behandlung Ihres Kindes mit Zolgensma. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

3. Wie ist Zolgensma anzuwenden?

Zolgensma wird von einem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft verabreicht, der/die in der Behandlung der Erkrankung Ihres Kindes geschult ist.

Die Menge an Zolgensma, die Ihr Kind erhält, wird vom Arzt anhand des Körpergewichts Ihres Kindes ermittelt. Zolgensma wird als einzelne Infusion (Tropf) über etwa 1 Stunde intravenös (in eine Vene) gegeben.

Zolgensma wird Ihrem Kind nur EINMAL gegeben.

Vierundzwanzig Stunden vor der Anwendung von Zolgensma erhält Ihr Kind außerdem Prednisolon (oder ein anderes Kortikosteroid) zum Einnehmen. Die Kortikosteroid-Dosis hängt ebenfalls vom Körpergewicht Ihres Kindes ab. Der Arzt Ihres Kindes wird die erforderliche Gesamtdosis berechnen.

Ihr Kind wird nach der Verabreichung von Zolgensma etwa 2 Monate lang täglich mit Kortikosteroiden behandelt, oder bis die Leberenzymwerte Ihres Kindes auf ein akzeptables Niveau gesunken sind. Der Arzt wird die Kortikosteroid-Dosis langsam reduzieren, bis die Behandlung vollständig eingestellt werden kann.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Begeben Sie sich in ärztliche Notfallbehandlung, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihrem Kind auftritt:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutergüsse oder Blutungen, die länger als üblich andauern, wenn Ihr Kind verletzt wurde: Dies können Anzeichen für eine niedrige Blutplättchenzahl sein.
- blassgraue oder blaue Hautfarbe, Atembeschwerden (z. B. schnelle Atmung, Kurzatmigkeit), Schwellungen der Arme und Beine oder des Bauches: Dies können Anzeichen für mögliche Herzprobleme sein.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Erbrechen, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder der weißen Bereiche im Auge) oder verminderte Wachsamkeit – dies können Anzeichen für eine Schädigung der Leber sein (einschließlich Leberversagen).
- Vermehrt auftretende Blutergüsse, Krampfanfälle (Anfälle), Abnahme der Urinausscheidung – dies können Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie sein.

Wenn Sie bei Ihrem Kind andere Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal. Dies können sein:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- erhöhte Leberenzymwerte bei Blutuntersuchungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erbrechen
- Fieber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zolgensma aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Die folgende Information ist für Angehörige von Gesundheitsberufen, die das Arzneimittel vorbereiten und verabreichen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Die Durchstechflaschen werden in gefrorenem Zustand (bei oder unter -60 °C) transportiert.

Nach Erhalt der Durchstechflaschen sollten diese unverzüglich bei 2 °C bis 8 °C im Kühlschrank gelagert und in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Die Zolgensma-Therapie muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Durchstechflaschen eingeleitet werden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für die Handhabung von biologischem Abfallmaterial zu beseitigen. Da dieses Arzneimittel von einem Arzt verabreicht werden wird, ist der Arzt verantwortlich für die korrekte Entsorgung des Produktes. Diese Maßnahmen helfen dabei, die Umwelt zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zolgensma enthält

- Der Wirkstoff ist Onasemnogen-Abeparvovec. Jede Durchstechflasche enthält Onasemnogen-Abeparvovec mit einer nominalen Konzentration von 2×10^{13} Vektorgenome/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Tromethamin, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Poloxamer 188, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Zolgensma aussieht und Inhalt der Packung

Zolgensma ist eine klare bis leicht opake, farblose bis leicht weiße Infusionslösung.

Zolgensma ist in Durchstechflaschen mit einem nominalen Füllvolumen von entweder 5,5 ml oder 8,3 ml erhältlich. Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Jeder Karton enthält 2 bis 14 Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Bitte lesen Sie vor der Anwendung die Fachinformation.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Die lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen sind einzuhalten.

Handhabung

- Die Handhabung von Zolgensma muss aseptisch unter sterilen Bedingungen erfolgen.
- Bei der Handhabung und Verabreichung von Zolgensma sollte persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschoner) getragen werden. Personen mit Hautverletzungen oder Kratzern auf der Haut dürfen nicht mit Zolgensma arbeiten.
- Verschüttetes Zolgensma muss mit einem saugfähigen Gaze-Pad aufgewischt werden. Der betroffene Bereich muss mit einer Bleichlösung und anschließend mit Alkoholtüchern desinfiziert werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen doppelt verpackt und gemäß den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Alle Materialien, die mit Zolgensma in Berührung gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, alle für die Injektion verwendeten Materialien, einschließlich steriler Abdecktücher und Nadeln), müssen in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.

Versehentlicher Kontakt

Ein versehentlicher Kontakt mit Zolgensma muss vermieden werden.

Bei versehentlicher Hautexposition muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser gespült werden.

Lagerung

Die Durchstechflaschen werden in gefrorenem Zustand (bei oder unter -60 °C) transportiert. Nach Erhalt der Durchstechflaschen sollten diese unverzüglich bei 2 °C bis 8 °C im Kühlschrank gelagert und in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Die Zolgensma-Therapie muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Durchstechflaschen eingeleitet werden. Bevor das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, ist das Empfangsdatum auf dem Originalkarton zu vermerken.

Zubereitung

Die Durchstechflaschen müssen vor Gebrauch aufgetaut werden:

- Packungen mit bis zu 9 Durchstechflaschen: etwa 12 Stunden lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) oder 4 Stunden lang bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) auftauen.
- Packungen mit bis zu 14 Durchstechflaschen: etwa 16 Stunden lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) oder 6 Stunden lang bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) auftauen.

Zolgensma nur im aufgetauten Zustand verwenden.

Nach dem Auftauen das Arzneimittel nicht wieder einfrieren.

Nach dem Auftauen Zolgensma leicht verwirbeln. NICHT schütteln.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie nach dem Auftauen und vor der Anwendung Feststoffteilchen oder Verfärbung darin bemerken.

Nach dem Auftauen sollte Zolgensma so schnell wie möglich verabreicht werden.

Verabreichung

Zolgensma ist nur EINMAL an Patienten zu verabreichen.

Die Dosis von Zolgensma und die genaue Anzahl der für jeden Patienten benötigten Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet (siehe Abschnitte 4.2 und 6.5 der Fachinformation).

Zur Verabreichung von Zolgensma das gesamte Dosiervolumen in die Spritze aufziehen. Nach dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze innerhalb von 8 Stunden verabreichen. Vor der Verabreichung an den Patienten gegebenenfalls in der Spritze vorhandene Luft entfernen. Die Dosis wird als intravenöse Infusion über einen Venenkatheter verabreicht. Das Anlegen eines zweiten („Sicherungs“-)Katheters wird für den Fall einer Blockierung im Primärkatheter empfohlen.

Zolgensma sollte mit der Spritzenpumpe als einzelne intravenöse langsame Infusion über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten verabreicht werden. Das Arzneimittel darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. Es darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolus verabreicht werden. Nach Abschluss der Infusion die Leitung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung spülen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen zu beseitigen.

Vorübergehend kann es zu einer Freisetzung (Shedding) von Zolgensma kommen, hauptsächlich über die Exkremate. Pflegekräfte und Patientenfamilien müssen auf die folgenden Anweisungen zum richtigen Umgang mit Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten aufmerksam gemacht werden:

- Eine gute Handhygiene (Tragen von Schutzhandschuhen und anschließendes gründliches Händewaschen mit Seife und fließend warmem Wasser oder einem Handreiniger auf Alkoholbasis) ist erforderlich für den Fall, dass sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten in direkten Kontakt kommen. Diese Anweisungen sind nach der Behandlung mit Zolgensma mindestens 1 Monat lang einzuhalten.
- Einwegwindeln können in Plastik-Doppelbeutel verschlossen über den Hausmüll entsorgt werden.