

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zolgensma 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Onasemnogenabeparvovek er et genterapimiddel som uttrykker det humane survival motor neuron (SMN)-proteinet. Det er en ikke-replikerende rekombinant adenoassosiert virus serotype 9 (AAV9)-basert vektor som inneholder cDNA fra det humane SMN-genet under kontroll av cytomegalovirusforsterkeren/hønse- β -aktin-hybrid-aktivator.

Onasemnogenabeparvovek produseres i humane embryoniske nyreceller ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver ml inneholder onasemnogenabeparvovek med en nominell konsentrasjon på 2×10^{13} vektorgenomer (vg). Hetteglassene inneholder et ekstraherbart volum på minst enten 5,5 ml eller 8,3 ml. Det samlede antallet hetteglass og kombinasjonen av fyllevolumer i hver ferdige pakning blir tilpasset etter dosekravene for individuelle pasienter avhengig av deres vekt (se pkt. 4.2 og 6.5).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,2 mmol natrium per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

En klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs til svakt hvit oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zolgensma er indisert til behandling av:

- pasienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en bi-allelisk mutasjon i *SMN1*-genet og en klinisk diagnose på SMA type 1, eller
- pasienter med 5q SMA med en bi-allelisk mutasjon i *SMN1*-genet og opptil 3 kopier av *SMN2*-genet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør innledes og administreres på kliniske sentre og overvåkes av en lege med erfaring fra håndtering av pasienter med SMA.

Før administrering av onasemnogenabeparvovek skal det tas laboratorieprøver ved baseline, inkludert, men ikke begrenset til:

- AAV9-antistoffprøver ved bruk av en egnet validert analyse,
- leverfunksjon: alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), total bilirubin, albumin, protrombintid, partiell tromboplastintid (PPT) og internasjonalt normalisert ratio (INR),
- kreatinin,
- fullstendig blodcelletelling (inkludert hemoglobin og trombocytter), og
- troponin-I.

Behovet for nøye overvåking av leverfunksjon, trombocytantall og troponin-I etter administrering samt behovet for kortikosteroidbehandling skal vurderes ved fastsettelsen av tidspunktet for behandling med onasemnogenabeparvovek (se pkt. 4.4).

På grunn av økt risiko for alvorlig systemisk immunrespons er det anbefalt at pasienter er klinisk stabile med hensyn til deres generelle helsestatus (f.eks. væske- og ernæringsstatus, fravær av infeksjon) før infusjon av onasemnogenabeparvovek. Ved akutte eller kroniske aktive infeksjoner som ikke er kontrollert, skal behandling utsettes inntil infeksjonen har opphørt og pasienten er klinisk stabil (se pkt. 4.2 «Immunmodulerende regime» og 4.4 «Systemisk immunrespons»).

Dosering

Kun til intravenøs enkeltdoseinfusjon.

Pasientene får en nominell dose med $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenabeparvovek. Totalt volum bestemmes av pasientens kroppsvekt.

Tabell 1 viser anbefalt dosering for pasienter som veier 2,6 kg til 21,0 kg.

Tabell 1 Anbefalt dosering basert på pasientens kroppsvekt

Pasientens vektområde (kg)	Dose (vg)	Totalt dosevolum^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 MERK: Antall hetteglass per sett og antall nødvendige sett er vektavhengig. Dosevolum beregnes ved bruk av øvre grense av pasientvektområdet.

Immunmodulerende regime

En immunrespons på AAV9-kapsidet oppstår etter administrering av onasemnogenabeparvovek (se pkt. 4.4). Dette kan føre til forhøyede leveraminotransferaser, forhøyet troponin-I eller redusert trombocytantall (se pkt. 4.4 og 4.8). Det anbefales å dempe immunresponsens immunmodulering med kortikosteroider. Hvis mulig, bør pasientens vaksinasjonsplan justeres for å tilpasse samtidig kortikosteroidadministrering før og etter infusjonen av onasemnogenabeparvovek (se pkt. 4.5).

Før oppstart av det immunmodulerende regimet og før administrering av onasemnogenabeparvovek må pasienten undersøkes for tegn og symptomer på enhver form for aktiv infeksjonssykdom.

24 timer før infusjon av onasemnogenabeparvovek anbefales det å innlede et immunmodulerende regime i henhold til tabellen nedenfor (se tabell 2). Hvis pasienter på noe tidspunkt ikke responderer tilstrekkelig på en dose tilsvarende 1 mg/kg/dag oral prednisolon, basert på pasientens kliniske forløp, skal det foretas en umiddelbar konsultasjon med en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog for å justere det anbefalte immunmodulerende regimet, inkludert økt dose, forlenget varighet eller forlengelse av nedtrappingen av kortikosteroid (se pkt. 4.4). Dersom behandling med orale kortikosteroider ikke tolereres, kan intravenøse kortikosteroider vurderes som klinisk indisert.

Tabell 2 Immunmodulerende regime før og etter infusjon

Før infusjon	24 timer før onasemnogenabeparvovek	Oral prednisolon 1 mg/kg/dag (eller tilsvarende hvis et annet kortikosteroid brukes)
Etter infusjon	30 dager (inkludert dagen når onasemnogenabeparvovek blir administrert)	Oral prednisolon 1 mg/kg/dag (eller tilsvarende hvis et annet kortikosteroid brukes)
	Etterfulgt av 28 dager: <i>For pasienter med ubetydelige funn (normal klinisk undersøkelse, total bilirubin og verdier av ALAT og ASAT som begge ligger under $2 \times$ øvre normalgrense (ULN)) ved utgangen av 30-dagersperioden:</i> eller <i>For pasienter med unormale funn i leverfunksjon på slutten av 30-dagersperioden: fortsatt inntil ASAT- og ALAT-verdiene ligger under $2 \times$ ULN og alle andre målinger går tilbake til normalområdet (f.eks. total bilirubin), etterfulgt av gradvis nedtrapping over 28 dager eller lenger ved behov.</i>	Systemiske kortikosteroider bør trappes ned gradvis. Nedtrapping av prednisolon (eller tilsvarende hvis et annet kortikosteroid brukes), f.eks. 2 uker med 0,5 mg/kg/dag og deretter 2 uker med 0,25 mg/kg/dag oral prednisolon Systemiske kortikosteroider (tilsvarende oral prednisolon 1 mg/kg/dag) Systemiske kortikosteroider bør trappes ned gradvis.

Leverfunksjonen (ALAT, ASAT, total bilitubin) bør overvåkes regelmessig i minst 3 måneder etter infusjon av onasemnogenabeparvovek (ukentlig den første måneden og gjennom hele perioden med gradvis nedtrapping av kortikosteroider, etterfulgt av annenhver uke i ytterligere en måned), og ved andre tidspunkt som klinisk indisert. Pasienter med forverring i leverfunksjonstestresultater og/eller tegn eller symptomer på akutt sykdom skal umiddelbart undersøkes klinisk og overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Hvis et annet kortikosteroid brukes av legen i stedet for prednisolon, bør det tas lignende relevante hensyn og tilnærming for å trappe ned dosen etter 30 dager.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av onasemnogenabeparvovek har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og behandling med onasemnogenabeparvovek bør vurderes nøye. Dosejustering bør ikke vurderes.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med ALAT-, ASAT-, total bilirubin-verdier (unntatt på grunn av neonatal gulsott) $> 2 \times \text{ULN}$ eller positiv serologi for hepatitt B eller hepatitt C er ikke undersøkt i kliniske studier med onasemnogenabeparvovek. Behandling med onasemnogenabeparvovek bør vurderes nøye for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosejustering bør ikke vurderes.

OSMN1-/ISMN2-genotype

Ingen dosejustering bør vurderes hos pasienter med bi-allelisk mutasjon av *SMN1*-genet og bare én kopi av *SMN2* (se pkt. 5.1).

Anti-AAV9-antistoffer

Ingen dosejustering bør vurderes hos pasienter med anti-AAV9-antistofftiter ved baseline over 1:50 (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av onasemnogenabeparvovek hos premature spedbarn før full gestasjonsalder er oppnådd har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Administrasjon av onasemnogenabeparvovek bør vurderes nøye ettersom samtidig behandling med kortikosteroider kan virke negativt inn på den nevrologiske utviklingen.

Det er begrenset erfaring med pasienter som er 2 år eller eldre eller har en kroppsvekt på over 13,5 kg. Sikkerhet og effekt av onasemnogenabeparvovek har ikke blitt fastslått hos disse pasientene. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1. Dosejustering bør ikke vurderes (se tabell 1).

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Onasemnogenabeparvovek administreres som en intravenøs enkeltdoseinfusjon. Det bør administreres med en sprøytepumpe som en enkelt intravenøs infusjon med sakte infusjon over omtrent 60 minutter. Det må ikke administreres som i.v. push- eller bolusinjeksjon.

Innsetting av et sekundært kateter ("reservekateter") anbefales i tilfelle det primære kateteret blir blokkert. Etter fullført infusjon må slangen skylles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning.

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrasjon av legemidlet

Dette legemidlet inneholder en genmodifisert organisme. Helsepersonell skal derfor ta hensiktsmessige forholdsregler (bruk av hansker, vernebriller, laboratoriefrakk og mansjetter) ved håndtering eller administrasjon av dette produktet (se pkt. 6.6).

For detaljerte instruksjoner om tilberedning, håndtering, utilsiktet eksponering og destruksjon (inkludert korrekt håndtering av kroppens avfallsprodukter) av onasemnogenabeparvovek, se pkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Pre-eksisterende immunitet mot AAV9

Anti-AAV9-antistoffdannelse kan oppstå etter naturlig eksponering. Det er utført flere studier av prevalensen av AAV9-antistoffer i den generelle populasjonen, som viser lav frekvens av tidligere eksponering for AAV9 i den pediatrike populasjonen. Pasientene bør testes for tilstedeværelse av AAV9-antistoffer før infusjon av onasemnogenabeparvovek. Retesting kan utføres hvis det rapporteres om AAV9-antistofftitere over 1:50. Det er ennå ikke kjent om eller under hvilke forutsetninger onasemnogenabeparvovek kan administreres sikkert og effektivt ved tilstedeværelse av anti-AAV9-antistoffer over 1:50 (se pkt. 4.2 og 5.1).

Fremskreden SMA

Siden SMA fører til progressiv og irreversibel skade på motornevroner, vil nytten av onasemnogenabeparvovek hos symptomatiske pasienter avhenge av graden av sykdomsbyrde på behandlingstidspunktet, og tidligere behandling fører til potensielt større nytte. Selv om symptomatiske pasienter med fremskreden SMA ikke vil oppnå samme grovmotoriske utvikling som friske, kan de oppnå en klinisk nytte fra genterapi, avhengig av hvor fremskreden sykdommen er på behandlingstidspunktet (se pkt. 5.1).

Behandlerne bør ta i betraktning at nytten blir kraftig redusert hos pasienter med alvorlig muskelsvekkelse og respirasjonssvikt, pasienter på permanent ventilasjon, og pasienter som ikke er i stand til å svelge.

Nytte/risiko-profilen for onasemnogenabeparvovek hos pasienter med fremskreden SMA, pasienter på permanent ventilasjon og pasienter uten mulighet til å vokse seg store og sterke, er ikke fastslått.

Immunogenitet

En immunrespons på AAV9-kapsidet oppstår etter administrasjon av onasemnogenabeparvovek, inkludert antistoffdannelse mot AAV9-kapsidet og T-cellemediert immunrespons, til tross for det immunmodulerende regimet anbefalt i pkt. 4.2 (se også underavsnittet «*Systemisk immunrespons*» nedenfor).

Levertoksisitet

Immunmediert levertoksisitet uttrykkes vanligvis som økte nivåer av ALAT og/eller ASAT. Akutt alvorlig leverskade eller akutt leversvikt, inkludert dødelige tilfeller, har vært rapportert ved bruk av onasemnogenabeparvovek, typisk i løpet av 2 måneder etter infusjon og til tross for bruk av kortikosteroider før og etter infusjonen. Immunmediert levertoksisitet kan kreve justering av det immunmodulerende regimet, inkludert forlenget varighet, økt dose eller forlengelse av nedtrappingen av kortikosteroider.

- Risiko og nytte av behandling med onasemnogenabeparvovek bør vurderes nøye hos pasienter med pre-eksisterende nedsatt leverfunksjon.
- Pasienter med pre-eksisterende nedsatt leverfunksjon eller akutt levervirusinfeksjon kan ha økt risiko for akutt alvorlig leverskade (se pkt. 4.2).
- Administrering av AAV-vektor fører ofte til forhøyede aminotransferaser.
- Akutt alvorlig leverskade og akutt leversvikt har forekommet med onasemnogenabeparvovek. Tilfeller av akutt leversvikt med dødelig utfall har vært rapportert (se pkt. 4.8).
- Før infusjon bør leverfunksjonen hos alle pasienter vurderes ved hjelp av klinisk undersøkelse og laboratorieprøver (se pkt. 4.2).
- For å begrense risikoen for forhøyede aminotransferaser bør et systemisk kortikosteroid administreres til alle pasienter før og etter infusjon av onasemnogenabeparvovek (se pkt. 4.2).
- Leverfunksjon bør overvåkes regelmessig i minst 3 måneder etter infusjon, og ved andre tidspunkt som klinisk indisert (se pkt. 4.2).
- Pasienter med forverring i leverfunksjonstestresultater og/eller tegn eller symptomer på akutt sykdom skal umiddelbart undersøkes klinisk og overvåkes nøye.
- Ved mistanke om leverskade anbefales det å foreta en umiddelbar konsultasjon med en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog, justering av det anbefalte immunmodulerende regimet og ytterligere testing (f.eks. albumin, protrombintid, PTT og INR).

ASAT/ALAT/total bilirubin bør vurderes ukentlig den første måneden etter infusjon av onasemnogenabeparvovek og gjennom hele perioden med gradvis nedtrapping av kortikosteroider. Gradvis nedtrapping av prednisolon bør ikke vurderes før ASAT-/ALAT-nivåer er under $2 \times \text{ULN}$ og alle andre undersøkelser (f.eks. total bilirubin) har returnert til normalverdier (se pkt. 4.2). Hvis pasienten er klinisk stabil med ubetydelige funn ved slutten av perioden med nedtrapping av kortikosteroider, bør leverfunksjonen fortsatt overvåkes annenhver uke i ytterligere en måned.

Trombocytopeni

Det ble observert forbigående reduksjoner i trombocytantall, hvorav noen oppfylte kriteriene for trombocytopeni, i kliniske studier med onasemnogenabeparvovek. I de fleste tilfeller oppsto den laveste trombocyttd verdien i første uke etter infusjonen med onasemnogenabeparvovek.

Etter markedsføring har tilfeller av trombocyttdantall $< 25 \times 10^9/\text{L}$ blitt rapportert å oppstå innen to uker etter administrasjon.

Trombocyttdantallene bør innhentes før infusjon av onasemnogenabeparvovek og bør overvåkes nøye i de første to ukene etter infusjon og deretter regelmessig; minst ukentlig i den første måneden og annenhver uke i den andre og tredje måneden, frem til trombocyttdantallet går tilbake til baseline igjen.

Trombotisk mikroangiopati

Tilfeller med trombotisk mikroangiopati (TMA) har blitt rapportert med onasemnogenabeparvovek (se pkt. 4.8). Generelt oppsto tilfellene i løpet av de første to ukene etter infusjon av onasemnogenabeparvovek. TMA er en akutt og livstruende tilstand, som karakteriseres av trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi. Dødelige utfall har blitt rapportert. Akutt nyreskade har også blitt observert. I noen tilfeller har samtidig aktivisering av immunsystemet (f.eks. infeksjoner, vaksiner) blitt rapportert (se pkt. 4.2 og 4.5 for informasjon om administrering av vaksiner).

Trombocytopeni er et kjennetegn for TMA, og trombocytantall skal derfor overvåkes nøye i de første to ukene etter infusjon og deretter regelmessig (se underavsnitt «Trombocytopeni»). I tilfelle trombocytopeni skal videre vurdering inkludert diagnostisk testing for hemolytisk anemi og nedsatt nyrefunksjon utføres umiddelbart. En spesialist skal bli konsultert umiddelbart for å håndtere TMA som klinisk indisert hvis pasienten viser kliniske tegn, symptomer eller laboratoriefunn som samsvarer med TMA. Omsorgspersoner skal informeres om tegn og symptomer på TMA og skal rådes til å oppsøke umiddelbar helsehjelp dersom symptomer oppstår.

Forhøyet troponin-I

Økninger i hjertemarkøren troponin-I-nivåene etter infusjon av onasemnogenabeparovvek ble observert (se pkt. 4.8). Forhøyede troponin-I-nivåer som ble funnet hos noen pasienter, kan antyde mulig hjertevevsskade. Basert på disse funnene og observert hjertetoksisitet hos mus bør troponin-I-nivået innhentes før infusjon av onasemnogenabeparovvek og overvåkes i minst 3 måneder etter onasemnogenabeparovvek-infusjon eller til nivået går tilbake til innenfor normalt referanseområde for SMA-pasienter. Konsultasjon med hjertespesialist bør vurderes etter behov.

Systemisk immunrespons

På grunn av økt risiko for alvorlig systemisk immunrespons er det anbefalt at pasienter er klinisk stabile med hensyn til deres generelle helsetilstand (f.eks. væske- og ernæringsstatus, fravær av infeksjon) før infusjon av onasemnogenabeparovvek. Behandling bør ikke initieres samtidig med aktive infeksjoner, enten akutte (f.eks. akutt luftveisinfeksjon eller akutt hepatitt) eller ukontrollerte kroniske infeksjoner (f.eks. kronisk aktiv hepatitt B), inntil infeksjonen har opphørt og pasienten er klinisk stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det immunmodulerende regimet (se pkt. 4.2) kan dessuten påvirke immunresponsen på infeksjoner (f.eks. luftveisinfeksjoner), og potensielt føre til at infeksjonen får et mer alvorlig klinisk forløp. Pasienter med infeksjon ble ekskludert fra deltagelse i kliniske studier med onasemnogenabeparovvek. Økt årvåkenhet i forhold til forebygging, overvåkning, og behandling av infeksjon anbefales før og etter infusjon av onasemnogenabeparovvek. Periodiske profylaktiske behandlinger som forebygger respiratorisk syncytialvirus (RSV)-infeksjon anbefales, og bør være oppdatert. Der mulig bør pasientens vaksinasjonsplan justeres etter samtidig kortikosteroidadministrasjon før og etter infusjonen med onasemnogenabeparovvek (se pkt. 4.5).

Ved forlenget varighet av kortikosteroidbehandling eller hvis dosen økes, bør behandlende lege være klar over muligheten for adrenal insuffisiens.

Utskillelse

Midlertidig onasemnogenabeparovvek-utskillelse oppstår, hovedsakelig gjennom kroppens avfallsprodukter. Omsorgspersoner og pasientens familier bør få informasjon om følgende instruksjoner om riktig håndtering av pasientens avføring:

- God håndhygiene er påkrevd med tanke på direkte kontakt med avfallsprodukter fra pasientens kropp i minst 1 måned etter behandling med onasemnogenabeparovvek.
- Engangsbleier bør forsegles i doble plastposer og kan kastes i husholdningsavfall.

Donasjon av blod, organ, vev og celler

Pasienter behandlet med Zolgensma skal ikke donere blod eller donere organer, vev eller celler til transplantasjon.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 4,6 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,23 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Hvert hetteglass på 5,5 ml inneholder 25,3 mg natrium, og hvert hetteglass på 8,3 ml inneholder 38,2 mg natrium.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Erfaring med bruk av onasemnogenabeparvovek hos pasienter som mottar hepatotoksiske legemidler eller bruker hepatotoksiske stoffer, er begrenset. Sikkerheten ved onasemnogenabeparvovek hos disse pasientene har ikke blitt fastslått.

Erfaring med bruk av samtidige 5q SMA-rettede midler er begrenset.

Vaksinasjon

Hvis mulig, bør pasientens vaksinasjonsplan justeres for å tilpasse samtidig kortikosteroidadministrering før og etter infusjonen av onasemnogenabeparvovek (se pkt. 4.2 og 4.4). Sesongavhengig RSV-profylakse anbefales (se pkt. 4.4). Levende vaksiner, som MMR og vannkopper, skal ikke administreres til pasienter på immunsuppressiv steroiddose (dvs. ≥ 2 uker med daglig tilførsel av 20 mg eller 2 mg/kg kroppsvekt av prednisolon eller tilsvarende).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det er ingen data på bruk under svangerskap eller amming hos mennesker, og fertilitets- eller reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Onasemnogenabeparvovek har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerheten til onasemnogenabeparvovek ble evaluert hos 99 pasienter som fikk anbefalt dose onasemnogenabeparvovek ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) i 5 åpne kliniske studier. De hyppigste rapporterte bivirkningene etter administrasjon var økte leverenzymmer (24,2 %), levertoksisitet (9,1 %), oppkast (8,1 %), trombocytopeni (6,1 %), økt troponin (5,1 %) og feber (5,1 %) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Tabell 3 viser bivirkningene som er identifisert hos alle pasienter som er behandlet med intravenøs infusjon ved anbefalt dose onasemnogenabeparvovek, og som kan ha årsakssammenheng med behandlingen. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRAs organklassesystem og frekvenskonvensjon. Frekvenskategori er basert på følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene sortert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Liste i tabellformat over bivirkninger av onasemnogenabeparvovek

Bivirkninger i henhold til MedDRA SOC/PT og frekvens	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Trombocytopeni ¹⁾
Ikke kjent	Trombotisk mikroangiopati ²⁾³⁾
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Oppkast
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Levertoksisitet ⁴⁾
Ikke kjent	Akutt leversvikt ²⁾³⁾
Ikke kjent	Akutt leverskade ²⁾
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Feber
Undersøkelser	
Svært vanlige	Økte leverenzzymer ⁵⁾
Vanlige	Økt troponin ⁶⁾
¹⁾ Trombocytopeni inkluderer trombocytopeni og redusert trombocytantall ²⁾ Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert utenfor kliniske studier før markedsføring, inkludert etter markedsføring. ³⁾ Inkludert dødelige tilfeller. ⁴⁾ Levertoksisitet inkluderer leversteatose og hypertransaminasemi. ⁵⁾ Økte leverenzzymer inkluderer: økt alaninaminotransferase, økt ammoniakk, økt aspartataminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase, økte leverenzzymer, økning i leverfunksjonstester og økte transaminaser. ⁶⁾ Økt troponin inkluderer økt troponin, økt troponin-T og økt troponin-I (rapportert utenfor kliniske studier, inkludert etter markedsføring).	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

Forhøyede transaminaser $> 2 \times \text{ULN}$ (og i noen tilfeller $> 20 \times \text{ULN}$) ble observert i kliniske studier hos 31 % av pasienter som ble behandlet med anbefalt dose. Disse pasientene var klinisk asymptomatiske og ingen av dem hadde klinisk signifikant forhøyet bilirubin. Forhøyede transaminaser gikk over med prednisolonbehandling og pasientene tilfrisknet uten klinisk sekvele (se pkt. 4.2 og 4.4).

Utenom kliniske studier, inkludert etter markedsføring, har det blitt rapportert om barn som utvikler symptomer på akutt leversvikt (f.eks. gulsott, koagulopati, encefalopati) typisk innen 2 måneder med behandling med onasemnogenabeparvovek, selv om de fikk kortikosteroider før og etter infusjon. Tilfeller av akutt leversvikt med dødelig utfall har blitt rapportert.

Forbigående trombocytopeni

I kliniske studier ble forbigående reduksjoner fra baseline i gjennomsnittlig trombocytantall, hvorav noen møtte kriteriene for trombocytopeni (6,1 %), observert på flere tidspunkter etter dosering og gikk vanligvis over i løpet av to uker. Reduksjonen i trombocytantall var mer fremtredende i den første behandlingsuken. Etter markedsføring har det blitt rapportert tilfeller av forbigående reduksjoner i trombocytantall til nivå $< 25 \times 10^9/\text{L}$ innen to uker etter administrasjon (se pkt. 4.4).

Økninger i troponin-I-nivåer

Det er observert økninger i nivået av hjertemarkøren troponin-I på opptil 0,2 mikrog/l etter infusjon av onasemnogenabeparvovek. I klinisk studie-programmet ble ingen klinisk tydelige hjertefunn observert etter administrasjon med onasemnogenabeparvovek (se pkt. 4.4).

Immunogenitet

Titer for anti-AAV9-antistoffer ble målt før og etter genterapien i de kliniske studiene (se pkt. 4.4). Alle pasientene som fikk onasemnogenabeparvovek, hadde anti-AAV9-titer lik eller lavere enn 1:50 før behandling. Gjennomsnittlig økning fra baseline i AAV9-titer ble observert hos alle pasientene på alle tidspunkter bortsett fra 1 for antistofftiternivåer for AAV9-peptid, noe som gjenspeiler en normal respons på fremmed viralt antigen. Noen pasienter opplevde AAV9-titere som lå over kvantifiseringsnivået, men de fleste av disse pasientene hadde ingen klinisk signifikante bivirkninger. Derfor har det ikke blitt fastslått noen relasjon mellom høye anti-AAV9-antistofftiter og potensialet for bivirkninger eller effektparametere.

I den kliniske AVXS-101-CL-101-studien ble 16 pasienter screenet for anti-AAV9-antistofftiter: 13 hadde titer under 1:50 og ble registrert i studien. Tre pasienter hadde titer over 1:50. To av disse ble testet igjen etter avsluttet amming, titeren deres ble målt til under 1:50, og begge ble registrert i studien. Det foreligger ingen informasjon om hvorvidt amming bør begrenses hos mødre som kan være seropositive for anti-AAV9-antistoff. Alle pasientene hadde en AAV9-antistofftiter på 1:50 eller mindre før behandling med onasemnogenabeparvovek, og viste deretter en økning i anti-AAV9-antistofftiter til minst 1:102 400 og opptil over 1:819 200.

Påvisning av antistoffdannelse er svært avhengig av sensitiviteten og spesifisiteten til analysen. Den observerte forekomsten av antistoffpositivitet (inkludert nøytraliserende antistoff) i en analyse kan i tillegg påvirkes av flere faktorer, inkludert analysemetode, prøvehåndtering, tidspunktet for prøvetaking, samtidige legemidler og underliggende lidelse.

Ingen pasienter som ble behandlet med onasemnogenabeparvovek, utviste immunrespons på transgenet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelige data fra kliniske studier med tanke på overdosering av onasemnogenabeparvovek. Justering av prednisolondosen, nøye klinisk observasjon og overvåking av laboratorieparametere (inkludert klinisk kjemi og hematologi) for systemisk immunrespons anbefales (se pkt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot muskel- og skjelettsykdommer, ATC-kode: M09AX09

Virkningsmekanisme

Onasemnogenabeparvovek er en genterapi som er utviklet for å innføre en funksjonell kopi av SMN-genet (*SMN1*) i de transduerte cellene for å påvirke den monogenetiske opprinnelige årsaken til sykdommen. Ved å skape en alternativ kilde til SMN-proteinekspresjon i motornevroner vil det sannsynligvis fremme overlevelse og funksjon for transduerte motornevroner.

Onasemnogenabeparvovek er en ikke-replikerende, rekombinant AAV-vektor som bruker AAV9-kapsid for å tilføre et stabilt, fullfungerende humant *SMN* transgen. AAV9-kapsidets evne til å krysse blod-hjerne-barrieren og transduere motornevroner, er påvist. *SMN1*-genet i onasemnogenabeparvovek er utformet til å ligge som et DNA-episom i kjernen til transduerte celler og forventes å uttrykkes stabilt i en forlenget periode i postmitotiske celler. AAV9-viruset er ikke påvist å forårsake sykdom hos mennesker. Transgenet føres inn i målcellene som et selvsupplerende dobbeltrådet molekyl. Ekspresjonen av transgenet drives av en kontinuerlig aktivator (cytomegalovirusforsterket hønse- β -aktinhybrid), som fører til kontinuerlig og vedvarende SMN-proteinekspresjon. Bevis på virkningsmekanismen har blitt understøttet av ikke-kliniske studier og humane biodistribusjonsdata.

Klinisk effekt og sikkerhet

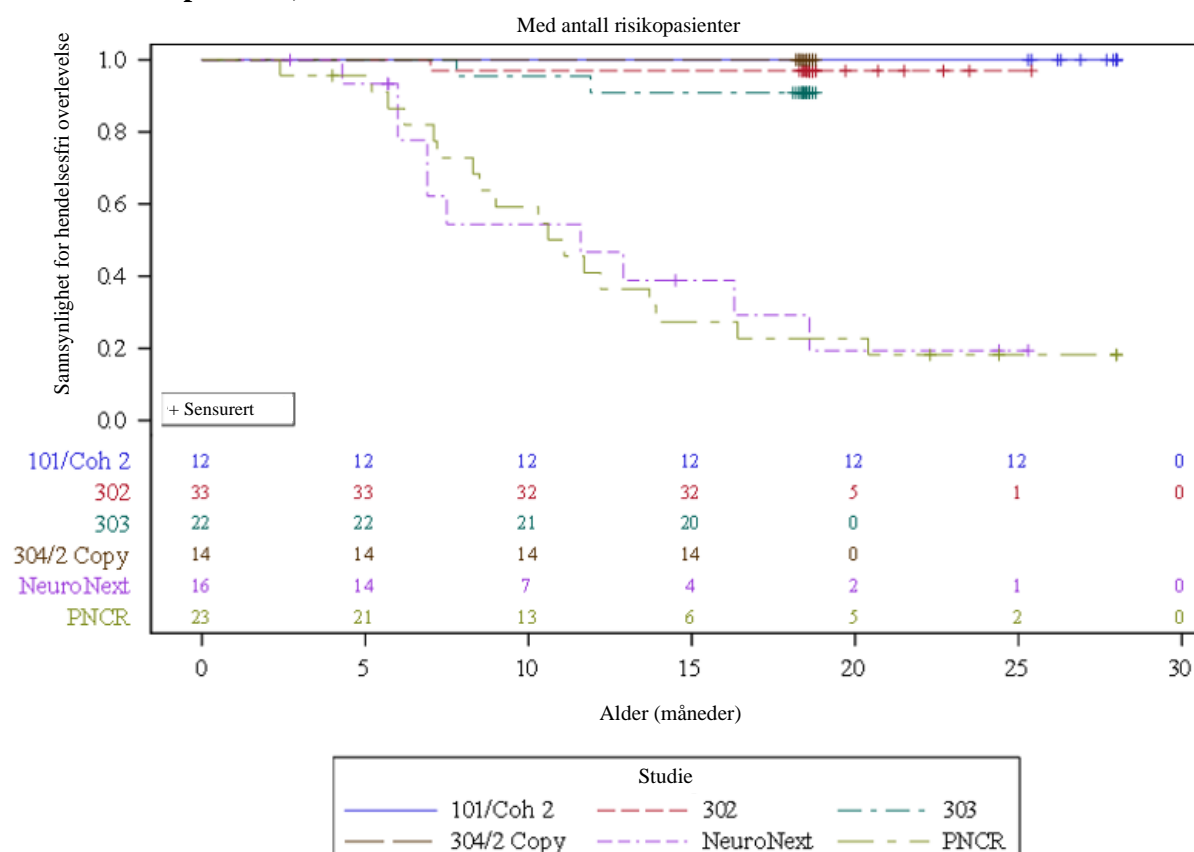
AVXS-101-CL-303 Studie i fase 3 av pasienter med SMA type 1

AVXS-101-CL-303 (Studie CL-303) er en åpen enkeltarmet- og enkeltdosestudie i fase 3 av intravenøs administrasjon av onasemnogenabeparvovek i terapeutisk dose ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Tjueto pasienter med type 1 SMA og 2 kopier av *SMN2* ble inkludert. Før behandling med onasemnogenabeparvovek, trengte ingen av de 22 pasientene ikke-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV). Alle pasientene kunne innta all føde oralt (dvs. hadde ikke behov for ikke-oral ernæring). Gjennomsnittlig score på "Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders" (CHOP-INTEND) ved baseline var 32,0 (intervall: 18 til 52). Gjennomsnittlig alder på de 22 pasientene ved behandlingstidspunktet var 3,7 måneder (0,5 til 5,9 måneder).

Av de 22 inkluderte pasientene, overlevde 21 pasienter uten permanent behov for ventilasjonsstøtte (dvs. hendelsesfri overlevelse) til $\geq 10,5$ måneders alder. 20 pasienter overlevde til ≥ 14 måneders alder (koprimært effektendepunkt), og 20 pasienter overlevde hendelsesfritt til 18 måneders alder.

Tre pasienter fullførte ikke studien, og av disse hadde 2 pasienter en hendelse (død eller permanent ventilasjon) som førte til 90,9 % (95 % KI: 79,7 %, 100,0 %) hendelsesfri overlevelse (levende uten permanent ventilasjon) ved 14 måneders alder, se figur 1.

Figur 1 Tid (måned) til dødsfall eller permanent ventilering, slått sammen for onasemnogenabeparvovek i.v.-studiene (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-2-kopikohort)



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research, kohort med naturlig historie

NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, kohort med naturlig historie

For de 14 pasientene i studien CL-303 som oppnådde milepælen uavhengighet under sitting i minst 30 sekunder ved et hvilket som helst studiebesøk i løpet av studien, var median alder da denne milepæl ble oppnådd 12,6 måneder (intervall: 9,2 til 18,6 måneder). Tretten pasienter (59,1 %) bekreftet milepælen uavhengighet under sitting i minst 30 sekunder ved besøket ved 18 måneder (koprimært endepunkt $p < 0,0001$). Én pasient oppnådde milepælen uavhengighet under sitting i 30 sekunder ved 16 måneders alder, men denne milepælen ble ikke bekreftet ved besøket i måned 18. De videobekreftede utviklingsmilepælene for pasienter i studien CL-303 er oppsummert i tabell 4. Tre pasienter oppnådde ingen motoriske milepæler (13,6 %), og ytterligere 3 pasienter (13,6 %) oppnådde hodekontroll som beste motoriske milepæl før det avsluttende studiebesøket ved 18 måneders alder.

Tabell 4 Median tid til videodokumentert oppnåelse av motoriske milepæler, studie CL-303

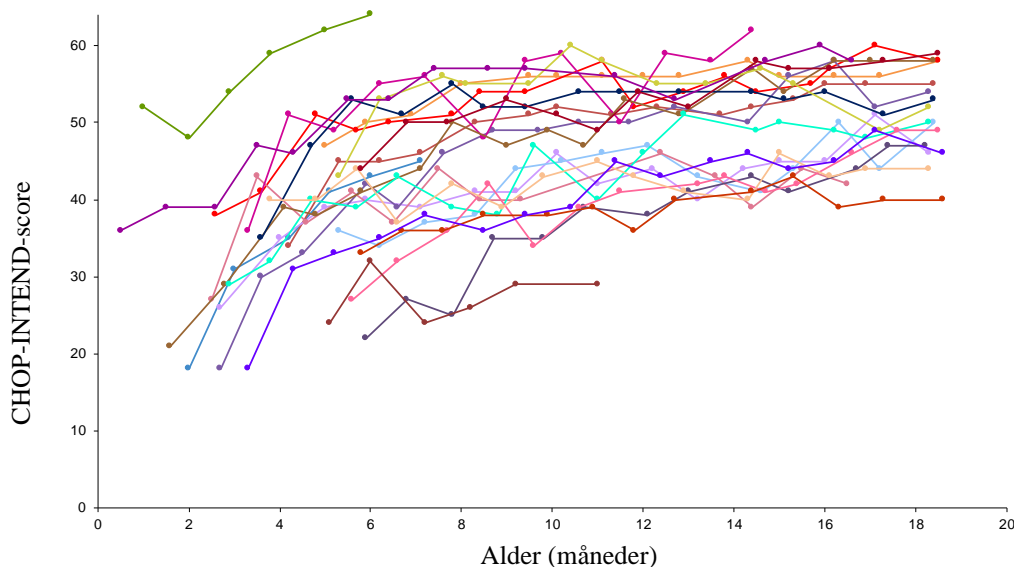
Videodokumentert milepæl	Antall pasienter som oppnådde milepæl n/N (%)	Median alder for oppnåelse av milepæl (måned)	95 % konfidensintervall
Hodekontroll	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Ruller fra rygg til side	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Sitter uten støtte i 30 sekunder (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Sitter uten støtte i minst 10 sekunder (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* 2 pasienter ble rapportert å ha hodekontroll etter klinisk vurdering ved baseline.

Én pasient (4,5 %) kunne også gå uten hjelp ved 12,9 måneders alder. Med utgangspunkt i sykdommens naturlige historie kunne pasientene som overholdt studiens inklusjonskriterier, ikke forventes å oppnå evne til å sitte uten støtte. I tillegg var 18 av de 22 pasientene uavhengige av ventilasjonsstøtte ved 18 måneders alder.

Motoriske funksjonsforbedringer ble også observert og målt etter CHOP-INTEND, se figur 2. Tjuen pasienter (95,5 %) oppnådde en CHOP-INTEND-score ≥ 40 , 14 pasienter (63,6 %) hadde oppnådd en CHOP-INTEND-score ≥ 50 , og 9 pasienter (40,9 %) hadde oppnådd en CHOP-INTEND-score ≥ 58 . Pasienter med ubehandlet SMA type 1 oppnår nesten aldri en CHOP-INTEND-score ≥ 40 . Oppnåelse av motorisk milepæl ble observert hos enkelte pasienter til tross for utflating av CHOP-INTEND. Ingen klar sammenheng ble observert mellom CHOP-INTEND-score og oppnåelse av motorisk milepæl.

Figur 2 CHOP-INTEND score av motorisk funksjon - studie CL-303 (N = 22)



Studie AVXS-101-CL-302 i fase 3 hos pasienter med SMA type 1

AVXS-101-CL-302 (studie CL-302) er en åpen, enkeltarmet og enkeltdosestudie i fase 3 av intravenøs administrasjon av onasemnogenabeparovok i terapeutisk dose ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Trettitru pasienter med type 1 SMA og 2 kopier av *SMN2* ble inkludert. Før behandlingen med onasemnogeneabeparovok trengte 9 pasienter (27,3 %) ventilasjonsstøtte og 9 pasienter (27,3 %) ernæringsstøtte. Gjennomsnittlig score på CHOP-INTEND for de 33 pasientene ved baseline var 27,9 (intervall, 14 til 55). Gjennomsnittlig alder på de 33 pasientene ved behandlingstidspunktet var 4,1 måneder (intervall, 1,8 til 6,0 måneder).

Av de 33 inkluderte pasientene (Efficacy Completers-populasjon) var én pasient (3 %) utenfor aldersgruppen angitt i protokollen da dosen ble gitt, og ble derfor ikke inkludert i intent-to-treat (ITT)-populasjonen. Av de 32 pasientene i ITT-populasjonen døde én pasient (3 %) i løpet av studien grunnet sykdomsprogresjon.

Av 32 pasienter i ITT-populasjonen oppnådde 14 pasienter (43,8 %) milepælen å sitte uten støtte i minst 10 sekunder ved et hvilket som helst besøk til og med 18 måneders-besøket (primært effektendepunkt). Median alder da denne milepælen først ble oppnådd, var 15,9 måneder (intervall, 7,7 til 18,6 måneder). Trettién pasienter (96,9 %) i ITT-populasjonen overlevde uten permanent behov for ventilasjonsstøtte (dvs. hendelsesfri overlevelse) til ≥ 14 måneders alder (sekundært effektendepunkt).

Ytterligere videobekreftede utviklingsmilepæler for pasienter i Efficacy Completers-populasjonen i CL-302-studien ved et hvilket som helst besøk til og med 18 måneders-besøket er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5 Median tid til videodokumentert oppnåelse av motoriske milepæler i studie CL-302 (Efficacy Completers-populasjon)

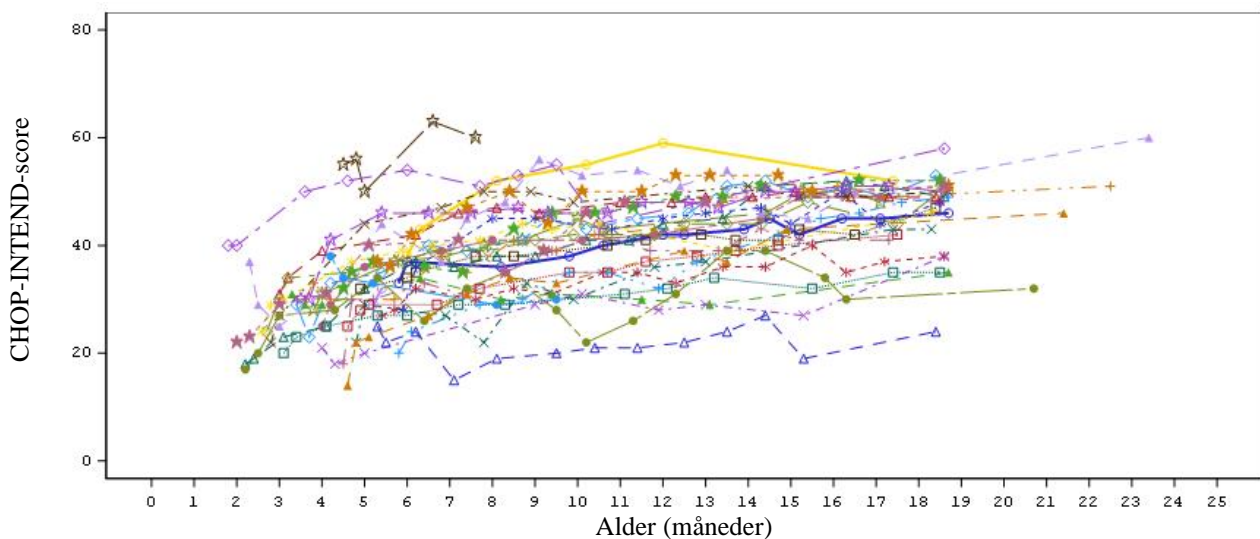
Videodokumentert milepæl	Antall pasienter som oppnådde milepæl n/N (%)	Median alder for oppnåelse av milepæl (måneders)	95 % konfidensintervall
Hodekontroll	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Ruller fra rygg til side	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Sitter uten støtte i minst 30 sekunder	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

* 3 pasienter ble rapportert å ha hodekontroll etter klinisk vurdering ved baseline.

Én pasient (3 %) oppnådde de motoriske milepælene krabbe, stå med assistanse, stå alene, gå med assistanse og gå alene, alle før 18 måneders alder.

Av de 33 inkluderte pasientene oppnådde 24 pasienter (72,7 %) en CHOP-INTEND-score ≥ 40 , 14 pasienter (42,4 %) oppnådde en CHOP-INTEND-score ≥ 50 og 3 pasienter (9,1 %) oppnådde en CHOP-INTEND-score ≥ 58 (se figur 3). Pasienter med ubehandlet SMA type 1 oppnår nesten aldri en CHOP-INTEND-score ≥ 40 .

Figur 3 CHOP-INTEND-score av motorisk funksjon i studie CL-302 (Efficacy Completers-populasjon; N = 33)*



*Merk: Totalscoren som ble kalkulert av programmet for én pasient (---▲---) ved måned 7 (totalscore = 3) anses som invalid. Ikke alle punkter var fylt inn og totalscore skulle blitt satt til "Missing" (dvs. ikke kalkulert).

Studie AVXS-101-CL-101 i fase 1 hos pasienter med SMA type 1

Resultatene fra studie CL-303 støttes av studien AVXS-101-CL-101 (studie CL-101), en fase 1-studie hos pasienter med type 1 SMA, der onasemnogenabeparvovek ble administrert som én enkelt intravenøs infusjon hos 12 pasienter fra 3,6 kg til 8,4 kg (0,9 til 7,9 måneder gamle). Ved 14 måneder var alle de behandlede pasientene fri for hendelser, dvs. overlevde uten permanent ventilasjon, sammenlignet med 25 % i kohorten med naturlig forløp. Ved slutten av studien (24 måneder etter doseringen) var alle de behandlede pasientene fri for hendelser, sammenlignet med under 8 % av de som hadde naturlig forløp, se figur 1.

Ved oppfølging 24 måneder etter dosering kunne 10 av 12 pasienter sitte uten støtte i ≥ 10 sekunder, 9 pasienter kunne sitte uten støtte i ≥ 30 sekunder og 2 pasienter kunne stå og gå uten hjelp. Én av 12 pasienter oppnådde ikke hodekontroll som beste motoriske milepæl før 24 måneders alder. 10 av 12 pasienter fra studien CL-101 følges fortsatt opp i en langtidsstudie (i opptil 6,6 år etter dosering), og alle 10 pasientene var i live og uten permanent ventilasjonsstøtte per 23. mai 2021. Alle pasientene har enten opprettholdt tidligere oppnådde milepæler eller oppnådd nye milepæler, som å sitte uten støtte, stå med hjelp og gå alene. Fem av de 10 pasientene fikk på et tidspunkt samtidig behandling med nusinersen eller risdiplam i løpet av langtidsstudien. Opprettholdelse av effekt og oppnåelse av milepæler kan derfor ikke utelukkende tilskrives onasemnogenabeparvovek hos alle pasienter. Milepælen å stå med hjelp ble nylig oppnådd av 2 pasienter som ikke mottok nusinersen eller risdiplam på noe tidspunkt før denne milepælen var oppnådd.

Studie AVXS-101-CL-304 i fase 3 av pasienter med presymptomatisk SMA

Studien CL-304 er en global, åpen, enkeltarmet- og enkeltdose studie i fase 3 av intravenøs administrering av onasemnogenabeparvovek hos presymptomatiske nyfødte pasienter i alder opptil 6 uker med 2 (kohort 1, n=14) eller 3 (kohort 2, n=15) kopier av *SMN2*.

Kohort 1

De 14 behandlede pasientene med 2 kopier av *SMN2* ble fulgt opp til 18 måneders alder. Alle pasientene overlevde hendelsesfritt til ≥ 14 måneders alder uten permanent ventilasjonsstøtte.

Alle 14 pasienter oppnådde uavhengighet under sitting i minst 30 sekunder ved hvert besøk opp til 18 måneders alder besøket (primært effektendepunkt), i aldre som varierte fra 5,7 til 11,8 måneder, og 11 av de 14 pasientene som oppnådde uavhengighet under sitting ved eller før 279 dagers alder, som er den 99. utviklingspersentilen for denne milepælen. Ni pasienter oppnådde milepælen å gå på egen hånd (64,3 %). Alle 14 pasienter oppnådde en CHOP-INTEND-score ≥ 58 ved hvert besøk opp til 18 måneders alder besøket. Ingen pasienter hadde behov for ventilasjonsstøtte eller hjelp til å spise under studiet.

Kohort 2

De 15 behandlede pasientene med 3 kopier av *SMN2* ble fulgt opp til 24 måneders alder. Alle pasientene overlevde hendelsesfritt til ≥ 24 måneders alder uten permanent ventilasjonsstøtte.

Alle 15 pasienter kunne stå alene uten støtte i minst 3 sekunder (primært effektendepunkt), ved alder fra 9,5 til 18,3 måneder, og 14 av de 15 pasientene som oppnådde å kunne stå alene før 514 dagers alder, som er den 99. utviklingspersentilen for denne milepælen. Fjorten pasienter (93,3 %) kunne gå minst fem skritt på egen hånd. Alle 15 pasientene oppnådde en skalert poengsum på ≥ 4 på Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests innenfor 2 standard avvik av gjennomsnittet for alderen ved hvert post-baseline besøk opp til 24 måneders alder. Ingen pasienter hadde behov for ventilasjonsstøtte eller hjelp til å spise under studien.

Onasemnogenabeparvovek er ikke blitt studert i kliniske studier hos pasienter med bi-allelisk mutasjon av *SMN1*-genet og bare én kopi av *SMN2*.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med onasemnogenabeparvovek i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved spinal muskelatrofi for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det ble utført studier av eliminering av onasemnogenabeparvovek-vektor som vurderer mengden vektor som utskilles fra kroppen gjennom spytt, urin og feces.

Onasemnogenabeparvovek kunne påvises i utskilte prøver etter infusjon. Clearance av onasemnogenabeparvovek foregikk primært via feces, og mesteparten var utskilt innen 30 dager etter doseadministrasjon.

Biodistribusjon ble vurdert hos 2 pasienter som døde ved henholdsvis 5,7 måneder og 1,7 måneder etter infusjon av onasemnogenabeparvovek med en dose på $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. I begge tilfeller ble de høyeste nivåene av vektor-DNA funnet i leveren. Vektor-DNA ble også påvist i milt, hjerte, bukspyttkjertel, inguinal lymfeknute, skjelettmuskulatur, perifere nerver, nyrer, lunger, tarmer, gonader, ryggrad, hjerne og thymus. Immunfarging for SMN-protein viste generalisert SMN-ekspresjon i spinale motornevroner, nevronale og gliale hjerneceller og i hjerte, lever, skjelettmuskulatur og annet evaluert vev.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Etter intravenøs administrasjon i neonatal mus, ble vektor bredt distribuert, med det høyeste vektor DNA nivå for det meste oppdaget i hjertet, lever, lunger og skjelettmuskulatur. Ekspresjonen av transgen mRNA viste lignende mønster. Etter intravenøs administrasjon i unge ikke-humane primater, ble vektor bredt distribuert med senere ekspresjon av transgen mRNA, med tendens til at den høyeste konsentrasjon av vektor DNA og transgen mRNA oppstår i leveren, muskelen og hjertet. Vektor DNA og transgen mRNA i begge arter ble oppdaget i ryggmargen, hjerne, og gonader.

I pivotale musetoksikologistudier over 3 måneder ble hjerte og lever identifisert som hovedmålorganene for toksisitet. Onasemnogenabeparvovek-relaterte funn i ventriklene i hjertet besto av doserelatert inflammasjon, ødem og fibrose. I atriene i hjertet ble det observert inflammasjon, trombose, myokard degenerasjon/nekrose og fibroplasi. En No Adverse Effect Level (NoAEL) ble ikke identifisert for onasemnogenabeparvovek i studier hos mus, da ventrikulær myokard inflammasjon/ødem/fibrose og atrieinflammasjon ble observert ved laveste testede dose ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Denne dosen anses som maksimal tolerert dose og representerer omtrent 1,4 ganger anbefalt klinisk dose. Onasemnogenabeparvovek-relatert dødelighet hos de fleste mus ble assosiert med arietrombose og observert ved $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Årsaken til dødeligheten hos resten av dyrene ble ikke fastslått, men det ble funnet mikroskopisk degenerering/regenerering i hjertene til disse dyrene.

Leverfunn i mus ble omfattet av hepatocellulær hypertrofi, Kupffer celle-aktivering og spredt hepatocellulær nekrose. I langsiktige toksisitetsstudier med intravenøs og intratekal (ikke indikert for bruk) administrasjon av onasemnogenabeparvovek i unge ikke-humane primater, leverfunn, inkludert enkeltcelle nekrose av hepatocytter og ovale cellehyperplasi, demonstrerte delvis (IV) eller fullstendig (IT) reversibilitet.

I en 6-måneders toksikologisk studie utført med unge, ikke-humane primater, førte administrasjon av en enkeltdose med onasemnogenabeparvovek med klinisk anbefalt intravenøs dose, med eller uten kortikosteroidbehandling, til akutt minimal til liten inflammasjon i mononukleære celler og nevronal degenerering i spinalgangliene (DRG) og trigeminusgangliene (TG), i tillegg til aksonal degenerasjon og/eller gliose i ryggmargen. Ved 6 måneder, resulterte disse ikke-progressive funnene i full oppløsning i TG, og delvis oppløsning (reduert forekomst og/eller alvorlighetsgrad) i DRG og ryggmargen. Etter intratekal administrering av onasemnogenabeparvovek (ikke indikert for bruk), ble disse akutte, ikke-progressive funnene notert med liten til moderat alvorlighetsgrad i unge ikke-humane primater med delvis til full oppløsning ved 12 måneder. Disse funnene i ikke-humane primater hadde ingen korrelerende kliniske observasjoner, derfor er den kliniske relevansen i mennesker ikke kjent.

Gentoksisitets-, karsinogenitets- og reproduksjonstoksitetsstudier er ikke utført med onasemnogenabeparvovek.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Trometamin
Magnesiumklorid
Natriumklorid
Poloksamer 188
Hydrokloridsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Etter tining

Etter tining må legemidlet ikke fryses igjen, og det kan oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i originallesken i 14 dager.

Når dosevolumet er trukket inn i sprøyten, må det infunderes innen 8 timer. Kast sprøyten med vektoren hvis den ikke blir infundert innen 8 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedfrosset (≤ -60 °C).
Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) umiddelbart etter mottak.
Oppbevares i originallesken.
For oppbevaringsforhold etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.
Dato for mottak skal skrives på originallesken før produktet settes til oppbevaring i kjøleskap.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Onasemnogenabeparvovek leveres i et hetteglass (10 ml polymer-Crystal Zenith) med propp (20 mm klorbutylgummi) og forsegling (aluminium, flippkork) med farget kork (plast), i to forskjellige hetteglassvolumer, enten 5,5 ml eller 8,3 ml.

Dosen av onasemnogenabeparvovek og det nøyaktige antallet hetteglass som trengs til hver pasient, beregnes etter pasientens vekt (se pkt. 4.2 og Tabell 6 under).

Tabell 6 Eske-/settvarianter

Pasientens vekt (kg)	Hetteglass ^a på 5,5 ml	Hetteglass ^b på 8,3 ml	Totalt antall hetteglass per eske
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 Nominell hetteglasskonsentrasjon er 2×10^{13} vg/ml og hetteglasset inneholder et ekstraherbart volum på minst 5,5 ml.

^b Nominell hetteglasskonsentrasjon er 2×10^{13} vg/ml og hetteglasset inneholder et ekstraherbart volum på minst 8,3 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Mottak og tining av hetteglass

- Hetteglassene transporteres nedfrosset (≤ -60 °C). Ved mottak bør hetteglassene overføres til kjøleskap ved 2 °C til 8 °C umiddelbart, i originalesken. Onasemnogenabeparvovek-terapien bør igangsettes innen 14 dager etter mottak av hetteglassene.
- Hetteglassene må tines før bruk. Ikke bruk onasemnogenabeparvovek med mindre det er tint.
- For pakninger med opptil 9 hetteglass vil legemidlet være tint etter ca. 12 timer i kjøleskap. For pakninger med opptil 14 hetteglass vil legemidlet være tint etter ca. 16 timer i kjøleskap. Hvis legemidlet skal brukes umiddelbart, kan det eventuelt tines i romtemperatur.
- For pakninger med opptil 9 hetteglass vil tining fra fryst tilstand være oppnådd etter ca. 4 timer i romtemperatur (20 til 25 °C). For pakninger med opptil 14 hetteglass vil tining fra fryst tilstand være oppnådd etter ca. 6 timer i romtemperatur (20 til 25 °C).
- Vugg det tinte legemidlet forsiktig før dosevolumet trekkes opp i sprøyten. IKKE rist.
- Ikke bruk dette legemidlet hvis du legger merke til partikler eller misfarging når det frysede produktet har tint og før administrasjon.
- Etter tining må legemidlet ikke fryses igjen.
- Etter tining må onasemnogenabeparvovek gis så snart som mulig. Når dosevolumet er trukket inn i sprøyten, må det infunderes innen 8 timer. Kast sprøyten med vektoren hvis den ikke blir infundert innen 8 timer.

Administrasjon av onasemnogenabeparvovek til pasienten

Når onasemnogenabeparvovek skal administreres, må hele dosevolumet trekkes opp i sprøyten. Fjern all luft i sprøyten før intravenøs infusjon gjennom et venekateter.

Forholdsregler ved håndtering, destruksjon og utilsiktet eksponering for dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Egnede forholdsregler for håndtering, destruksjon eller utilsiktet eksponering for onasemnogenabeparvovek skal følges:

- Sprøyten med onasemnogenabeparvovek skal håndteres aseptisk under sterile forhold.
- Personlig verneutstyr (som omfatter hansker, vernebriller, laboratoriefrakk og mansjetter) skal brukes mens man håndterer eller administrerer onasemnogenabeparvovek. Personale skal ikke jobbe med onasemnogenabeparvovek hvis de har rifter eller sår i huden.
- Alt søl av onasemnogenabeparvovek må tørkes bort med absorberende kompresser, og området med søl må desinfiseres med klorholdig løsning etterfulgt av alkoholservietter. Alt rengjøringsmateriale må legges i doble poser og destrueres i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.
- Alt materiale som kan ha kommet i kontakt med onasemnogenabeparvovek (f.eks. hetteglass, alt materiale som brukes til injeksjon, inkludert steril drapering og nåler), må destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.
- Utilsiktet eksponering for onasemnogenabeparvovek må unngås. Ved utilsiktet eksponering av hud må det rammede området rengjøres grundig med såpe og vann i minst 15 minutter. Ved utilsiktet eksponering av øyne må det rammede området skylles grundig med vann i minst 15 minutter.

Utskillelse

Onasemnogenabeparvovek-utskillelse kan oppstå i en periode, hovedsakelig via kroppens avfallsprodukter. Omsorgspersoner og pasientfamilier bør få informasjon om følgende instruksjoner om riktig håndtering av pasientens kroppsvæsker og avfallsprodukter:

- God håndhygiene (bruk av hansker og grundig håndvask umiddelbart etterpå med såpe og rennende, varmt vann, eller et alkoholbasert hånddesinfeksjonsmiddel) er påkrevd med tanke på direkte kontakt med pasientens kroppsvæsker og avfallsprodukter i minst 1 måned etter behandling med onasemnogenabeparvovek.
- Engangsbleier bør forsegles i doble plastposer og kan kastes i husholdningsavfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mai 2020

Dato for siste fornyelse: 17. mai 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk(e) virkestoff(er)

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

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før bruk av Zolgensma i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen (MT innehaver) være enige med den nasjonale kompetente myndigheten om innhold og format på opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedium, distribusjonsmodalitet, og alle andre aspekter ved programmet.

MT-innehaver skal i hvert medlemsland, hvor Zolgensma er tenkt plassert på markedet, sikre at helsepersonell (HCP) som er forventet å forskrive, utlevere og administrere Zolgensma får følgende helsepersonellinformasjonspakke:

- Preparatomtale (SmPC)
- Veiledning for helsepersonell

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Før oppstart av behandling:
 - Helsepersonell skal vurdere pasientens vaksinasjonsplan;
 - Informer omsorgspersonen(e) om de største risikoene med Zolgensma og tilhørende tegn og symptomer, inkludert TMA, leversvikt og trombocytopeni; om behovet for regelmessig blodprøvetakning; viktigheten av behandling med kortikosteroider; praktiske råd angående håndtering av kroppens avfallsprodukter;
 - Informer omsorgspersonen(e) om behovet for økt årvåkenhet i forhold til forebygging, overvåking og behandling av infeksjoner før og etter infusjon av Zolgensma;
 - Pasienter skal undersøkes for tilstedeværelse av AAV9-antistoffer;
- Ved infusjonstidspunktet:
 - Undersøk at pasientens generelle helsetilstand er egnet for infusjonen (f.eks. infeksjoner har opphørt) eller om en utsettelse er berettiget.
 - Kontroller at behandling med kortikosteroider ble initiert før infusjon av Zolgensma.
- Etter infusjonen:
 - Behandlingen med kortikosteroider bør fortsette i minst 2 måneder; og ikke trappes ned før ASAT-/ALAT-verdier er under $2 \times$ ULN, og alle andre testverdier, f.eks. total bilirubin, returnerer til normalområdet;
 - Tett og regelmessig overvåking (klinisk og laboratorie) av det individuelle pasientforløpet skal gjennomføres i minst 3 måneder;
 - Umiddelbar vurdering av pasienter med forverring i leverfunksjonstester og/eller tegn eller symptomer på akutt sykdom;
 - Hvis pasienter ikke responderer tilstrekkelig på kortikosteroider, eller leverskade mistenkes, skal helsepersonell konsultere en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog;
 - Hvis TMA mistenkes skal en spesialist konsulteres.

MT-innehaver skal i hvert medlemsland hvor Zolgensma er tenkt plassert på markedet sikre at alle omsorgspersoner til pasienter som får eller forventes å få behandling med Zolgensma får følgende pasientinformasjonspakke:

- Pakningsvedlegg
- Veiledning for omsorgspersoner

Pasientinformasjonspakken skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Hva er SMA.
- Hva er Zolgensma og hvordan virker det.
- Forstå risikoer ved bruk av Zolgensma.
- Behandling med Zolgensma: viktig informasjon før, på dagen for infusjon og etter behandling, inkludert når man må oppsøke medisinsk hjelp.
- Det anbefales at pasienten har en tilstrekkelig god generell helsetilstand (f.eks. væske- og ernæringsstatus, fravær av infeksjon) før behandling med Zolgensma, hvis ikke kan det være nødvendig å utsette behandlingen.
- Zolgensma kan øke risikoen for unormal koagulering av blod i små blodårer (trombotisk mikroangiopati). Slike tilfeller forekom vanligvis i løpet av de første 2 ukene etter infusjon av onasemnogenabeparovvek. Trombotisk mikroangiopati er alvorlig og kan føre til død. Snakk med legen straks hvis du ser tegn og symptomer som blåmerker, anfall eller redusert urinproduksjon. Det vil tas regelmessig blodprøver av barnet ditt i minst 3 måneder etter behandlingen for å kontrollere om det er en reduksjon i blodplattetall. Disse cellene sørger for koagulering av blodet. Avhengig av verdiene og andre tegn og symptomer kan ytterligere undersøkelser være nødvendig.
- Zolgensma kan redusere antall blodplater (trombocytopeni). Slike tilfeller forekom vanligvis i løpet av de første 2 ukene etter infusjon av onasemnogenabeparovvek. Unormale blåmerker eller blødninger er mulige tegn på lavt blodplattetall, og som du trenger å være oppmerksom på etter at barnet ditt har fått Zolgensma. Snakk med legen hvis du ser tegn på at blåmerker eller blødninger varer lenger enn vanlig hvis barnet ditt har skadet seg.
- Zolgensma kan føre til en økning av enzymer (proteiner som finnes i kroppen) produsert av leveren. I noen tilfeller kan Zolgensma påvirke leverfunksjonen og føre til skade på leveren. Leverskader kan føre til alvorlige hendelser inkludert leversvikt og død. Mulige tegn du må se etter når ditt barn har fått dette legemiddelet inkluderer oppkast, gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene), eller nedsatt årvåkenhet. Snakk med barnets lege umiddelbart hvis du oppdager at barnet utvikler symptomer som kan være tegn på skade i leveren. Ditt barn vil få tatt en blodprøve for å sjekke hvor godt leveren fungerer før behandling med Zolgensma startes. Ditt barn vil også få tatt jevnlig blodprøver i minst 3 måneder etter behandling for å monitorere økning i leverenzymer. Avhengig av verdiene og andre tegn og symptomer, kan ytterligere undersøkelser være nødvendig.
- Ditt barn vil bli gitt et kortikosteroid slik som prednisolon før behandling med Zolgensma og i omtrent 2 måneder eller lenger etter Zolgensma-behandling. Kortikosteroider vil hjelpe med å håndtere bivirkninger av Zolgensma slik som økning av leverenzymer som ditt barn kan utvikle etter behandling med Zolgensma.
- Snakk med lege ved oppkast før eller etter behandling med Zolgensma, for å sikre at barnet ditt ikke går glipp av dosen med kortikosteroider.
- Før og etter behandlingen med Zolgensma er det viktig å forebygge infeksjoner ved å unngå situasjoner som kan øke risikoen for at barnet skal få infeksjoner. Omsorgspersoner og nære kontakter til pasienten bør følge infeksjonsforebyggende praksis (f.eks. håndhygiene, hoste-/nyseetikette, begrense potensielle kontakter). Informer legen umiddelbart ved tegn og symptomer som kan tyde på infeksjon, slik som luftveisinfeksjon (hoste, hvesing, nysing, rennende nese, sår hals eller feber) før infusjon, da det kan være nødvendig å utsette infusjonen til infeksjonen er borte, eller etter behandling med Zolgensma da det kan føre til medisinske komplikasjoner som kan kreve akutt legehjelp.
- Nyttig tilleggsinformasjon (støttende omsorg, lokale foreninger).
- Kontaktinformasjon til lege/forskriver.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Ikke-intervensjonsstudier av effekt etter markedsføring): For ytterligere å karakterisere og kontekstualisere resultatet for pasienter med SMA-diagnose, inkludert langtids sikkerhet og effekt av Zolgensma, bør innehaveren av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene fra en prospektiv observasjonsregistrering AVXS-101-RG001 i samsvar med en anerkjent protokoll	Avsluttende studierapport 2038.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE – GENERISK ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorgenomer/ml infusjonsvæske, oppløsning
onasemnogenabeparvovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder onasemnogenabeparvovek svarende til 2 x 10¹³ vektorgenomer/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også trometamin, magnesiumklorid, natriumklorid, poloksamer 188, hydroklorisyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

8,3 ml hetteglass x 2

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 1

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 2

8,3 ml hetteglass x 3

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 2

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 3

8,3 ml hetteglass x 4

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 3

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 4

8,3 ml hetteglass x 5

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 4

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 5

8,3 ml hetteglass x 6

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 5

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 6

8,3 ml hetteglass x 7

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 6

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 7

8,3 ml hetteglass x 8

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 7

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 8

8,3 ml hetteglass x 9

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 8

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 9

8,3 ml hetteglass x 10

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 9

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 10

8,3 ml hetteglass x 11

5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 10

5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 11

8,3 ml hetteglass x 12
5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 11
5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 12
8,3 ml hetteglass x 13
5,5 ml hetteglass x 2, 8,3 ml hetteglass x 12
5,5 ml hetteglass x 1, 8,3 ml hetteglass x 13
8,3 ml hetteglass x 14

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til intravenøs bruk
Kun til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

Må brukes innen 14 dager etter mottak

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -60 °C.
Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C) umiddelbart etter mottak.
Oppbevares i originaleken.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.
Ubrukte legemidler eller avfall må avhendes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

YTTERESKE – VARIABLE DATA (trykkes direkte på ytteresken ved emballering)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorgenomer/ml infusjonsvæske, oppløsning
onaseemnogenabeparvovek
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

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

6. ANNET

Pasientens vekt

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

Mottaksdato:

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorgenomer/ml infusjonsvæske, oppløsning
onasemnogenabeparvovek
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5,5 ml
8,3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zolgensma 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusjonsvæske, oppløsning onasemnogenabeparvovek

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege eller sykepleier dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zolgensma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før ditt barn får Zolgensma
3. Hvordan Zolgensma blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Zolgensma blir oppbevart
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zolgensma er og hva det brukes mot

Hva Zolgensma er

Zolgensma er en type legemiddel som kalles “genterapi”. Det inneholder virkestoffet onasemnogenabeparvovek, som inneholder menneskelig genmateriale.

Hva Zolgensma brukes mot

Zolgensma brukes til å behandle spinal muskelatrofi (SMA), en sjelden og alvorlig, arvelig lidelse.

Hvordan Zolgensma fungerer

SMA oppstår når det mangler eller finnes en unormal versjon av et gen som trengs for å produsere et viktig protein som kalles humant survival motor neuron (SMN)-protein. Mangel på SMN-protein gjør at nervene som kontrollerer musklene (motornevroner) dør. Det fører til at musklene svekkes og svinner, og fører til slutt til bevegelsestap.

Dette legemidlet virker ved å levere en fullt ut fungerende kopi av SMN-genet, som så hjelper kroppen å produsere tilstrekkelig SMN-protein. Genet føres inn i cellene det trengs i ved hjelp av et modifisert virus som ikke forårsaker sykdom hos mennesker.

2. Hva du må vite før ditt barn får Zolgensma

Bruk IKKE Zolgensma

- hvis barnet ditt er allergisk overfor onasemnogenabeparvovek eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Barnets lege vil teste for antistoffer før behandling for å bidra til å avgjøre om dette legemidlet er egnet for barnet ditt.

Leverproblemer

Snakk med barnets lege eller sykepleier før dette legemidlet gis hvis barnet ditt har hatt leverproblemer. Dette legemidlet kan gi en økning av enzymer (proteiner som finnes i kroppen) som produseres av leveren, eller føre til leverskade. Leverskader kan føre til alvorlige hendelser inkludert leversvikt og død. Mulige tegn du må være på vakt for etter at barnet ditt har fått dette legemidlet inkluderer oppkast, gulsott (gulning av huden eller det hvit i øyet), eller nedsatt årvåkenhet (se avsnitt 4 for mer informasjon). Snakk med barnets lege umiddelbart hvis du oppdager at barnet utvikler symptomer som tyder på skade i leveren.

Det vil tas en blodprøve av barnet for å undersøke hvor godt leveren fungerer før behandling med Zolgensma innledes. Det vil også bli tatt regelmessige blodprøver av barnet i minst 3 måneder etter behandling for å overvåke om det er noen økninger i leverenzzymer.

Infeksjon

En infeksjon (f.eks. forkjølelse, influensa eller bronkiolitt) før eller etter behandling med Zolgensma, kan føre til mer alvorlige komplikasjoner. Omsorgspersoner og nære kontakter til pasienten bør følge infeksjonsforebyggende praksis (f.eks. håndhygiene, hoste-/nyseetikette, begrense potensielle kontakter). Du trenger å følge med på tegn på infeksjon som hoste, tung pust, nysing, rennende nese, sår hals eller feber. Snakk med barnets lege umiddelbart hvis du legger merke til at barnet ditt utvikler symptomer som tyder på infeksjon både **før** eller **etter** behandling med Zolgensma.

Regelmessige blodprøver

Dette legemidlet kan redusere antallet blodplater (trombocytopeni). Du må følge med på mulige tegn på lavt blodplateantall etter at barnet ditt har fått Zolgensma, som unormale blåmerker eller blødninger (se avsnitt 4 for mer informasjon). De fleste av de rapporterte tilfellene av lavt antall blodplater skjedde i løpet av de første to ukene etter at barnet fikk Zolgensma.

Zolgensma kan øke nivået av et hjerteprotein som heter troponin-I, og som kan varsle om skade på hjertet. Du må følge med på mulige tegn på hjerteproblemer etter at barnet ditt har fått dette legemidlet, som blek grå eller blå hudfarge, pustebesvær, hevelse i armer og bein eller i magen (se avsnitt 4 for mer informasjon).

Før behandlingsstart med Zolgensma får barnet utført en blodprøve for å kontrollere antall blodceller (inkludert røde blodceller og blodplater), i tillegg til troponin-I-nivået i kroppen. Det vil også tas en blodprøve for å undersøke nivået med kreatinin, som er en indikator på hvordan nyrene fungerer. Barnet får også utført regelmessige blodprøver i en periode etter behandlingen for å overvåke for endringer i blodplate- og troponin-I-nivå.

Unormal blodkoagulering i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)

Det har blitt rapportert om pasienter som utvikler trombotisk mikroangiopati vanligvis i løpet av de første to ukene etter behandling med Zolgensma. Trombotisk mikroangiopati følges av en nedgang i røde blodceller og celler involvert i koagulering (blodplater) og kan være dødelig. Denne blodkoaguleringen kan påvirke nyrene til barnet ditt. Barnets lege kan ønske å undersøke blodet til barnet ditt (blodplatetall) og blodtrykk. Mulige tegn man må følge med på etter at barnet har fått Zolgensma, inkluderer at de lett får blåmerker, anfall (kramper) eller nedgang i mengden urin (se avsnitt 4 for mer informasjon). Oppsøk lege umiddelbart hvis barnet ditt utvikler noen av disse tegnene.

Blod-, organ-, vev- eller celledonasjon

Etter at barnet ditt har blitt behandlet med Zolgensma, kan det ikke donere blod, organer, vev eller celler. Dette er fordi Zolgensma er genterapi.

Andre legemidler og Zolgensma

Informér barnets lege eller sykepleier hvis barnet ditt tar, nylig har tatt eller kan komme til å ta andre legemidler.

Prednisolon

Barnet ditt vil også få et legemiddel av typen kortikosteroider, som prednisolon, i omtrent 2 måneder eller lenger (se også avsnitt 3) som en del av behandlingen med Zolgensma. Kortikosteroidet vil bidra til å håndtere en økning i leverenzymmer som barnet ditt kan utvikle etter å ha fått Zolgensma.

Vaksinasjoner

Fordi kortikosteroider kan påvirke kroppens immunsystem (immunforsvar), **kan barnets lege beslutte at vaksiner bør utsettes** mens barnet ditt får behandling med kortikosteroider. Snakk med barnets lege eller en sykepleier dersom du har spørsmål.

Zolgensma inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 4,6 mg natrium i hver ml. Dette tilsvarer 0,23 % av WHO's anbefalte maksimale daglige dose av natrium på 2 g for en voksen person. Hvert hetteglass på 5,5 ml inneholder 25,3 mg natrium, og hvert hetteglass på 8,3 ml inneholder 38,2 mg natrium.

Ytterligere informasjon til foreldre/omsorgspersoner

Fremskreden SMA

Zolgensma kan redde levende motornevroner, men redder ikke døde motornevroner. Barn med mindre alvorlige symptomer på SMA (som fravær av reflekser eller redusert muskeltonus) kan ha tilstrekkelig med levende motornevroner til å ha betydelig nytte av behandling med Zolgensma. Det er ikke sikkert at Zolgensma virker like godt hos barn med alvorlig muskelsvekkelse eller lammelse, pusteproblemer eller manglende evne til å svelge, eller hos barn med betydelige misdannelser (f.eks. defekter i hjertet), inkludert pasienter med SMA type 0, ettersom det kan være begrensede muligheter for forbedring etter behandling med Zolgensma. Barnets lege vil avgjøre om barnet ditt skal få denne medisinen.

Hygieniske hensyn

Virkestoffet i Zolgensma kan i en periode skilles ut via kroppens avfallsprodukter, dette kalles utskillelse. Foreldre og omsorgspersoner bør ha god håndhygiene i inntil 1 måned etter at barnet har fått Zolgensma. Bruk hansker når du kommer i direkte kontakt med barnets kroppsvæsker eller avfallsprodukter, og vask hendene grundig etterpå med såpe og varmt, rennende vann, eller et alkoholbasert hånddesinfeksjonsmiddel. Man bør bruke doble poser for å kaste brukte bleier og annet avfall. Engangsbleier kan likevel kastes i husholdningsavfall.

Du bør fortsette å følge disse instruksjonene i minst 1 måned etter at barnet er behandlet med Zolgensma. Snakk med barnets lege eller en sykepleier dersom du har spørsmål.

3. Hvordan Zolgensma blir gitt

Zolgensma gis av en lege eller sykepleier som har fått opplæring i å håndtere lidelsen til barnet ditt.

Legen vil regne ut hvor mye Zolgensma barnet ditt skal få ut fra barnets vekt. Zolgensma blir gitt intravenøst (inn i en blodåre) gjennom én enkelt infusjon (drypp) over omtrent 1 time.

Barnet ditt får Zolgensma bare ÉN GANG.

Barnet ditt vil også få prednisolon (eller et annet kortikosteroid) via munnen fra 24 timer før det får Zolgensma. Dosen med kortikosteroid er også avhengig av barnets vekt. Barnets lege vil avgjøre totaldosen som barnet skal få.

Barnet ditt vil få kortikosteroidbehandling daglig i omtrent 2 måneder etter å ha fått Zolgensma-dosen, eller til leverenzymnivået reduseres til et akseptabelt nivå. Legen vil sakte redusere dosen med kortikosteroid til behandlingen kan stanses helt.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Oppsøk lege umiddelbart hvis barnet ditt får noen av følgende alvorlige bivirkninger:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- bloduttredelser eller blødning over lenger tid enn vanlig hvis barnet skader seg – dette kan være tegn på lavt blodplateantall.
- blekt grå eller blå hudfarge, problemer med å puste (f.eks. raskt åndedrett, kortpustethet), hevelse i armer og bein eller i magen – dette kan være tegn på mulige hjerteproblemer.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data)

- oppkast, gulstott (gulning av huden eller det hvite i øyet) eller nedsatt årvåkenhet – dette kan være tegn på skade i leveren (inkludert leversvikt).
- får lett blåmerker, anfall (kramper), nedgang i mengden urin – dette kan være tegn på trombotisk mikroangiopati.

Snakk med barnets lege eller en sykepleier dersom barnet får andre bivirkninger. Disse kan omfatte:

Svært vanlige (kan ramme over 1 av 10 personer)

- økte leverenzymmer påvist ved blodprøver.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- oppkast,
- feber.

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege eller sykepleier dersom barnet opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Zolgensma blir oppbevart

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Følgende informasjon er for helsepersonell som skal klargjøre og gi legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset og esken etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Hetteglassene transporteres nedfrosset (ved -60 °C eller lavere).

Ved mottak bør hetteglassene overføres til kjøleskap ved 2 °C til 8 °C umiddelbart, i originalesken. Zolgensma-terapien bør igangsettes innen 14 dager etter mottak av hetteglassene.

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall. Siden dette legemidlet gis av legen, er legen ansvarlig for korrekt destruksjon av produktet. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Zolgensma

- Virkestoff er onasemnogenabeparvovek. Hvert hetteglass inneholder onasemnogenabeparvovek med en nominell konsentrasjon på 2×10^{13} vektorgenomer/ml.
- Andre innholdsstoffer er trometamin, magnesiumklorid, natriumklorid, poloksamer 188, saltsyre (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zolgensma ser ut og innholdet i pakningen

Zolgensma er en klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs til svakt hvit infusjonsvæske, oppløsning.

Zolgensma kan leveres i hetteglass med et nominelt fyllvolum på enten 5,5 ml eller 8,3 ml. Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.

Hver eske inneholder mellom 2 og 14 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Se preparatomtalen før bruk.

Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer. Lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall skal følges.

Håndtering

- Zolgensma skal håndteres aseptisk under sterile forhold.
- Personlig verneutstyr (som omfatter hansker, vernebriller, laboratoriefrakk og mansjetter) skal brukes mens man håndterer eller administrerer Zolgensma. Personale skal ikke jobbe med Zolgensma hvis de har rifter eller sår i huden.
- Alt søl av Zolgensma må tørkes bort med absorberende kompresser, og spillområdet må desinfiseres med klorholdig løsning etterfulgt av alkoholservietter. Alt rengjøringsmateriale må legges i doble poser og destrueres i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.
- Alt materiale som kan ha kommet i kontakt med Zolgensma (f.eks. hetteglass, alt materiale som brukes til injeksjon, inkludert steril drapering og nåler), må destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.

Utilsiktet eksponering

Utilsiktet eksponering for Zolgensma må unngås.

Ved utilsiktet eksponering av hud må det rammede området rengjøres grundig med såpe og vann i minst 15 minutter. Ved utilsiktet eksponering av øyne må det rammede området skylles grundig med vann i minst 15 minutter.

Oppbevaring

Hetteglassene transporteres nedfrosset (ved -60 °C eller lavere). Ved mottak bør hetteglassene overføres til kjøleskap ved 2 °C til 8 °C umiddelbart, i originaleken. Zolgensma-terapien bør igangsettes innen 14 dager etter mottak av hetteglassene. Dato for mottak skal skrives på originaleken før produktet settes til oppbevaring i kjøleskap.

Tilberedning

Hetteglassene må tines før bruk

- For pakninger som inneholder opptil 9 hetteglass – tines i ca. 12 timer i kjøleskap (2 °C til 8 °C) eller 4 timer i romtemperatur (20 °C til 25 °C).
- For pakninger som inneholder opptil 14 hetteglass – tines i ca. 16 timer i kjøleskap (2 °C til 8 °C) eller 6 timer i romtemperatur (20 °C til 25 °C).

Ikke bruk Zolgensma med mindre det er tint.

Etter tining må legemidlet ikke fryses igjen.

Etter tining vugges Zolgensma forsiktig. IKKE rist.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du legger merke til misfarging eller partikler når det fryste produktet har tint og før administrasjon.

Etter tining må Zolgensma gis så snart som mulig.

Administrasjon

Pasienten får Zolgensma bare ÉN GANG.

Dosen av Zolgensma og det nøyaktige antallet hetteglass som trengs til hver pasient, beregnes etter pasientens vekt (se preparatomtalen pkt. 4.2 og 6.5).

Når Zolgensma skal administreres, må hele dosevolumet trekkes opp i sprøyten. Når dosevolumet er trukket opp i sprøyten, må det administreres i løpet av 8 timer. Fjern all luft i sprøyten før administrasjon til pasienten ved intravenøs infusjon gjennom et venekateter. Innsetting av et sekundært kateter (“reservekateter”) anbefales i tilfelle det primære kateteret blir blokkert.

Zolgensma bør administreres med sprøytepumpe som én enkelt intravenøs infusjon med sakte infusjon i omtrent 60 minutter. Det må bare administreres som intravenøs infusjon. Det må ikke administreres som rask intravenøs injeksjon eller bolus. Etter fullført infusjon må slangen skylles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.

Zolgensma-utskillelse kan oppstå i en periode, hovedsakelig via kroppens avfallsprodukter. Omsorgspersoner og pasientens familie bør få informasjon om følgende instruksjoner om riktig håndtering av pasientens kroppsvæsker og avfallsprodukter:

- God håndhygiene (bruk av hansker og grundig håndvask etterpå med såpe og varmt, rennende vann, eller et alkoholbasert hånddesinfeksjonsmiddel) er påkrevd med tanke på direkte kontakt med kroppsvæskene eller avfallsproduktene fra pasientens kropp i minst 1 måned etter behandling med Zolgensma.
- Engangsbleier bør forsegles i doble plastposer og kan kastes i husholdningsavfall.