

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zolgensma 2×10^{13} vektor genom/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Onasemnogen-abeparvovek är ett genterapiläkemedel som uttrycker det humana proteinet överlevnadsmotorneuron (SMN). Det är en icke-replikerande rekombinant adenoassocierad virusbaserad vektor av serotyp 9 (AAV9) som innehåller cDNA av den humana SMN-genen under kontroll av cytomegalovirusförstärkaren/ β -aktin-hybridpromotorn från kyckling.

Onasemnogen-abeparvovek produceras i humana embryonala njurceller med rekombinant DNA-teknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml innehåller onasemnogen-abeparvovek med en nominell koncentration på 2×10^{13} vektor genom (vg). Injektionsflaskor kommer att innehålla en extraherbar volym som antingen är minst 5,5 ml eller 8,3 ml. Det totala antalet injektionsflaskor och kombinationen av fyllnadsvolymer i varje färdig förpackning kommer att anpassas för att uppfylla doseringskraven hos enskilda patienter baserat på deras vikt (se avsnitt 4.2 och 6.5).

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,2 mmol natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

En klar till lätt ogenomskinlig, färglös till lätt vitaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zolgensma är avsett för behandling av:

- patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en biallelisk mutation i *SMN1*-genen och en klinisk diagnos på SMA typ 1 eller
- patienter med 5q SMA med en biallelisk mutation i *SMN1*-genen och upp till 3 kopior av *SMN2*-genen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och administreras på kliniska centra och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med SMA.

Före administrering av onasemnogen-abeparvovek krävs laborietester vid baslinjen som inkluderar, men inte är begränsade till:

- test av AAV9-antikroppar med en lämplig validerad analys
- leverfunktion: alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), totalt bilirubin, albumin, protrombintid, partiell tromboplastintid (PTT) och internationellt normaliserat förhållande (INR)
- kreatinin
- fullständig blodstatus (inklusive hemoglobin och trombocytantal) och
- troponin I

Behovet av noggrann övervakning av leverfunktion, trombocytantal och troponin I efter administrering och behovet av kortikosteroidbehandling ska beaktas när tidpunkten för behandling med onasemnogen-abeparvovek fastställs (se avsnitt 4.4).

På grund av den ökade risken för ett allvarligt systemiskt immunsvär, rekommenderas det att patienter är kliniskt stabila i sitt allmänna hälsotillstånd (t.ex. vätskebalans och näringstillstånd, frånvaro av infektion) före infusion av onasemnogen-abeparvovek. Vid akuta eller kroniska okontrollerade aktiva infektioner ska behandlingen skjutas upp tills infektionen har försvunnit och patienten är kliniskt stabil (se underavsnitt 4.2 ”Immunmodulerande regim” och 4.4 ”Systemiskt immunsvär”).

Dosering

Endast för infusion av en intravenös engångsdos.

Patienter kommer att få en nominell dos på $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen-abeparvovek. Den totala volymen bestäms av patientens kroppsvikt.

I tabell 1 anges den rekommenderade dosen för patienter som väger 2,6 kg till 21,0 kg.

Tabell 1 Rekommenderad dos baserad på patientens kroppsvikt

Intervall för patientvikt (kg)	Dos (vg)	Total dosvolym ^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 ANM: Antal injektionsflaskor per kit och det antal kit som krävs är viktberoende. Dosvolym beräknas med hjälp av den övre gränsen av intervallet för patientvikt.

Immunmodulerande regim

Ett immunsvär mot AAV9-kapsiden kommer att uppkomma efter administrering av onasemnogen-abeparvovek (se avsnitt 4.4). Detta kan leda till öknings av leveraminotransferaser, öknings av troponin I eller minskat trombocytantal (se avsnitt 4.4 och 4.8). För att dämpa immunsvaret rekommenderas immunmodulering med kortikosteroider. Om möjligt ska patientens vaccinationsschema anpassas för att ge utrymme för samtidig administrering av kortikosteroid före och efter infusion av onasemnogen-abeparvovek (se avsnitt 4.5).

Innan den immunmodulerande regimen initieras och före administrering av onasemnogen-abeparvovek måste patienten kontrolleras för tecken och symtom på någon typ av aktiv infektionssjukdom.

Med början 24 timmar före infusion av onasemnogen-abeparvovek rekommenderas initiering av en immunmodulerande regim enligt schemat nedan (se tabell 2). Om patienterna vid något tillfälle inte svarar adekvat på oralt prednisolon 1 mg/kg/dag (eller motsvarande), ska omedelbar konsultation med en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog övervägas, baserat på patientens kliniska förlopp. Justering av den rekommenderade immunmodulerande regimen, inklusive ökad dos, längre varaktighet eller förlängning av kortikosteroidnedtrappningen ska också övervägas (se avsnitt 4.4). Om oral kortikosteroidbehandling inte tolereras kan kortikosteroid intravenöst anses vara kliniskt indicerat.

Tabell 2 Immunmodulerande regim före och efter infusion

Före infusion	24 timmar före onasemnogen-abeparvovek	Prednisolon oralt 1 mg/kg/dag (eller motsvarande om annan kortikosteroid används)
Efter infusion	30 dagar (inklusive den dag onasemnogen-abeparvovek administreras)	Prednisolon oralt 1 mg/kg/dag (eller motsvarande om annan kortikosteroid används)
	<p>Följt av 28 dagar:</p> <p><i>För patienter med icke anmärkningsvärda resultat (normal klinisk undersökning, normalt totalt bilirubin och hos vilka både ALAT- och ASAT-värden är under $2 \times$ övre normalgränsen (ULN)) efter avslutad 30-dagarsperiod:</i></p> <p>eller</p> <p><i>För patienter med avvikande leverfunktionsvärden efter avslutad 30-dagarsperiod: fortsätt tills ASAT- och ALAT-värden är under $2 \times$ ULN och alla andra värden (t.ex. totalt bilirubin) återgår till normalintervallet, följt av nedtrappning under 28 dagar eller längre om det behövs.</i></p>	<p>Systemiska kortikosteroider ska trappas ned gradvis.</p> <p>Nedtrappning av prednisolon (eller motsvarande om annan kortikosteroid används), t.ex. 2 veckor med 0,5 mg/kg/dag och därefter 2 veckor med 0,25 mg/kg/dag oralt prednisolon</p> <p>Systemiska kortikosteroider (motsvarande oralt prednisolon 1 mg/kg/dag)</p> <p>Systemiska kortikosteroider ska trappas ned gradvis.</p>

Leverfunktionen (ASAT, ALAT, totalt bilirubin) ska kontrolleras med regelbundna intervaller under minst 3 månader efter infusion av onasemnogen-abeparvovek (varje vecka under den första månaden och under hela nedtrappningsperioden av kortikosteroiden och därefter varannan vecka i ytterligare en månad), och vid andra tidpunkter om det anses vara kliniskt indicerat. Patienter med försämrade resultat vid leverfunktionstest och/eller tecken eller symptom på akut sjukdom ska omedelbart utvärderas kliniskt och övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Om en annan kortikosteroid än prednisolon används ska liknande överväganden och metoder användas för att trappa ned dosen efter 30 dagar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för onasemnogen-abeparvovek har inte fastställts för patienter med nedsatt njurfunktion och behandling med onasemnogen-abeparvovek ska övervägas noggrant. En dosjustering ska inte övervägas.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med ALAT-, ASAT-, totala bilirubinnivåer $>2 \times \text{ULN}$ (utom på grund av neonatal gulsot) eller positiv serologi för hepatit B eller hepatit C har inte studerats i kliniska studier med onasemnogen-abeparvovek. Behandling med onasemnogen-abeparvovek ska övervägas noggrant hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8). En dosjustering ska inte övervägas.

OSMNI/ISMN2-genotyp

Ingen dosjustering ska övervägas hos patienter med en biallelisk mutation av *SMN1*-genen och bara en kopia av *SMN2* (se avsnitt 5.1).

Anti-AAV9-antikroppar

Ingen dosjustering ska övervägas hos patienter med anti-AAV9-antikroppstitrar vid baslinjen över 1:50 (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för onasemnogen-abeparvovek hos förtidigt födda barn innan de nått normal gestationsålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Administrering av onasemnogen-abeparvovek ska övervägas noggrant eftersom samtidig behandling med kortikosteroider kan ha en negativ effekt på neurologisk utveckling.

Det finns begränsad erfarenhet hos patienter 2 år och äldre eller med en kroppsvikt över 13,5 kg. Säkerhet och effekt för onasemnogen-abeparvovek för dessa patienter har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1. En dosjustering ska inte övervägas (se tabell 1).

Administreringssätt

För intravenös användning.

Onasemnogen-abeparvovek administreras som en intravenös engångsinfusion. Det ska administreras med en sprutpump som en intravenös engångsinfusion i form av en långsam infusion under cirka 60 minuter. Det får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusdos.

Insättning av en andra kateter (back-up-kateter) rekommenderas vid en blockering i den primära katetern. Efter avslutad infusion ska slangen spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller en genetiskt modifierad organism. Hälso- och sjukvårdspersonal ska därför vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (användning av handskar, säkerhetsglasögon, laboratorierock och ärmskydd) vid hantering eller administrering av produkten (se avsnitt 6.6).

Detaljerade anvisningar om beredning, hantering, oavsiktlig exponering och kassering (inklusive korrekt hantering av kroppsavfall) av onasemnogen-abeparvovek finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Befintlig immunitet mot AAV9

Bildande av anti-AAV9-antikropp kan ske efter naturlig exponering. Det finns flera studier av prevalensen av AAV9-antikroppar hos den allmänna populationen som visar låga frekvenser före exponering för AAV9 hos den pediatrika populationen. Patienter ska testas för förekomst av AAV9-antikroppar före infusion av onasemnogen-abeparvovek. Nytt test ska utföras om AAV9-antikroppstitrar rapporteras vara över 1:50. Det är ännu okänt om eller under vilka förhållanden onasemnogen-abeparvovek kan administreras på ett säkert och effektivt sätt vid förekomst av anti-AAV9-antikroppar över 1:50 (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Avancerad SMA

Eftersom SMA leder till progressiv och icke-reversibel skada på motorneuroner beror nyttan av onasemnogen-abeparvovek hos symtomatiska patienter på sjukdomsbördans omfattning vid tidpunkten för behandling. Tidig behandling kan eventuellt leda till större nytta. Patienter med avancerad symtomatisk SMA uppnår inte en lika omfattande motorisk utveckling som oberörda friska jämlingar. De kan ha klinisk nytta av gensättningsterapi, beroende på hur avancerad sjukdomen är vid tidpunkten för behandling (se avsnitt 5.1).

Behandlande läkare ska beakta att nyttan är kraftigt nedsatt hos patienter med uttalad muskelsvaghet och andningssvikt, patienter som står på permanent ventilation och patienter som inte kan svälja.

Nytta/riskprofilen för onasemnogen-abeparvovek hos patienter med avancerad SMA, som hålls vid liv genom permanent ventilation och utan förmåga att utvecklas, är inte fastställd.

Immunogenicitet

Ett immunsvår mot AAV9-kapsiden kommer att uppkomma efter infusion av onasemnogen-abeparvovek, inklusive antikropps bildning mot AAV9-kapsiden och T-cellsmedierat immunsvår, trots den immunmodulerande regimen som rekommenderas i avsnitt 4.2 (se även underavsnitt "Systemiskt immunsvår" nedan).

Levertoxicitet

Immunmedierad levertoxicitet manifesteras i allmänhet som förhöjda ALAT- och/eller ASAT-nivåer. Akut allvarlig leverskada och akut leversvikt, inklusive dödsfall, har rapporterats med användning av onasemnogen-abeparvovek, vanligtvis inom 2 månader efter infusion trots behandling med kortikosteroider före och efter infusionen. Immunmedierad levertoxicitet kan kräva justering av den immunmodulerande regimen inklusive längre varaktighet, ökad dos eller förlängning av kortikosteroidnedtrappningen.

- Riskerna och fördelarna med behandling med onasemnogen-abeparvovek ska övervägas noggrant hos patienter med befintlig nedsatt leverfunktion.
- Patienter med befintlig nedsatt leverfunktion eller akut virusinfektion i levern kan löpa större risk för akut allvarlig leverskada (se avsnitt 4.2).
- Administrering av AAV-vektor leder ofta till aminotransferasökning.
- Akut allvarlig leverskada och akut leversvikt har uppkommit med onasemnogen-abeparvovek. Fall av akut leversvikt med dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt 4.8).
- Före infusion ska leverfunktion hos alla patienter bedömas genom klinisk undersökning och laborietester (se avsnitt 4.2).
- För att mildra eventuella aminotransferasökningar ska en systemisk kortikosteroid administreras till alla patienter före och efter infusion av onasemnogen-abeparvovek (se avsnitt 4.2).
- Leverfunktion ska kontrolleras med regelbundna intervaller under minst 3 månader efter infusion och vid andra tidpunkter om det anses vara kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).
- Patienter med försämrade resultat vid leverfunktionstest och/eller tecken eller symtom på akut sjukdom ska omedelbart utvärderas kliniskt och övervakas noggrant.
- Om leverskada misstänks rekommenderas omedelbar konsultation med en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog. Justering av den rekommenderade immunmodulerande regimen och ytterligare tester (t.ex. albumin, protrombintid, PTT och INR) rekommenderas också.

ASAT/ALAT/totalt bilirubin ska bedömas varje vecka under den första månaden efter infusion av onasemnogen-abeparvovek och under hela nedtrappningsperioden av kortikosteroiden. Nedtrappning av prednisolon ska inte övervägas förrän ASAT/ALAT-nivåerna är under $2 \times \text{ULN}$ och alla andra värden (t.ex. totalt bilirubin) återgår till normalintervallet (se avsnitt 4.2). Om patienten är kliniskt stabil med icke anmärkningsvärda resultat i slutet av perioden för nedtrappning av kortikosteroiden ska leverfunktionen fortsätta att kontrolleras varannan vecka i ytterligare en månad.

Trombocytopeni

Övergående minskning av trombocytantalet, en del som uppfyllde kriterierna för trombocytopeni, observerades i kliniska studier med onasemnogen-abeparvovek. I de flesta fall uppkom det lägsta trombocytvärdet första veckan efter infusion av onasemnogen-abeparvovek.

Efter godkännande för försäljning har fall med trombocytantal $<25 \times 10^9/l$ rapporterats inträffa inom två veckor efter administrering.

Trombocytantalet ska mätas före infusion med onasemnogen-abeparvovek och kontrolleras noggrant inom loppet av de två första veckorna efter infusionen och regelbundet därefter, åtminstone varje vecka den första månaden och varannan vecka under den andra och tredje månaden tills trombocytantalet återgår till baslinjen.

Trombotisk mikroangiopati

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA) har rapporterats inträffa med onasemnogen-abeparvovek (se avsnitt 4.8). Fallen inträffade vanligtvis inom de två första veckorna efter infusion med onasemnogen-abeparvovek. TMA är ett akut och livshotande tillstånd som kännetecknas av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi. Dödsfall har rapporterats. Akut njurskada har också observerats. I vissa fall har samtidig immunsystemaktivering rapporterats (t.ex. infektioner, vaccinationer) (se avsnitt 4.2 och 4.5 för information om administrering av vaccinationer).

Trombocytopeni är ett centralt inslag i TMA, därför ska trombocytantalet övervakas noggrant inom loppet av de två första veckorna efter infusionen och regelbundet efteråt (se underavsnittet ”Trombocytopeni”). Vid trombocytopeni ska ytterligare utvärdering inklusive diagnostisk testning för hemolytisk anemi och nedsatt njurfunktion göras omedelbart. Om patienter visar kliniska tecken, symtom eller laboratoriefynd som överensstämmer med TMA, ska en specialist omedelbart konsulteras för att hantera TMA som kliniskt indicerat. Vårdgivare ska informeras om tecken och symtom på TMA och ska uppmanas att söka akut medicinsk vård om sådana symtom uppstår.

Ökning av troponin I

Ökningar av kardiellt troponin I-nivåer efter infusion av onasemnogen-abeparvovek observerades (se avsnitt 4.8). De ökade nivåer av troponin I som sågs hos vissa patienter kan eventuellt tyda på skadad hjärtvävnad. Baserat på dessa resultat och den observerade kardiotoxiciteten hos möss ska troponin I-nivåer bestämmas före infusion av onasemnogen-abeparvovek och kontrolleras under minst 3 månader efter infusion av onasemnogen-abeparvovek eller tills nivåerna återgår till det normala referensintervallet för SMA-patienter. Överväg att konsultera en hjärteexpert vid behov.

Systemiskt immunsvär

På grund av den ökade risken för ett allvarligt systemiskt immunsvär, rekommenderas det att patienter är kliniskt stabila i sitt allmänna hälsotillstånd (t.ex. vätskebalans och näringstillstånd, frånvaro av infektion) före infusion av onasemnogen-abeparvovek. Behandling ska inte initieras samtidigt med aktiva infektioner, varken vid akuta (såsom akuta respiratoriska infektioner eller akut hepatit) eller kroniska okontrollerade (såsom kroniskt aktiv hepatit B), förrän infektionen har försvunnit och patienten är kliniskt stabil (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Den immunmodulerande regimen (se avsnitt 4.2) kan också påverka immunsvaret på infektioner (t.ex. respiratoriska), vilket potentiellt kan resultera i allvarligare kliniskt förlopp för infektionen. Patienter med infektion uteslöts från deltagande i kliniska prövningar med onasemnogen-abeparvovek. Ökad vaksamhet vid förebyggande, övervakning och behandling av infektion rekommenderas före och efter infusion av onasemnogen-abeparvovek. Profylaktiska säsongsbehandlingar, som förhindrar infektioner med respiratoriska syncytialvirus (RSV), rekommenderas och ska vara aktuella. Om möjligt ska patientens vaccinationsschema anpassas för att ge utrymme för samtidig administrering av kortikosteroid före och efter infusion av onasemnogen-abeparvovek (se avsnitt 4.5).

Om behandlingstiden med kortikosteroider förlängs eller dosen ökas, ska behandlande läkare känna till risken för binjurebarksvikt.

Utsöndring

Tillfällig utsöndring av onasemnogen-abeparvovek uppkommer, primärt via kroppsavfall. Vårdgivare och patientens familj ska få råd om att använda följande anvisningar för korrekt hantering av patientens kroppsvätskor och avföring:

- God handhygien krävs vid direktkontakt med patientens kroppsvätskor och avföring under minst 1 månad efter behandling med onasemnogen-abeparvovek.
- Engångsblöjor ska förseglas i dubbla plastpåsar och kastas i hushållssoporna.

Blod, organ, vävnad och celledonation

Patienter som behandlas med Zolgensma ska inte donera blod, organ, vävnad eller celler för transplantation.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 4,6 mg natrium per ml motsvarande 0,23 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Varje injektionsflaska à 5,5 ml innehåller 25,3 mg natrium och varje injektionsflaska à 8,3 ml innehåller 38,2 mg natrium

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Erfarenhet av användning av onasemnogen-abeparvovek hos patienter som får levertoxiska läkemedel eller som använder levertoxiska substanser är begränsad. Säkerhet för onasemnogen-abeparvovek hos dessa patienter har inte fastställts.

Erfarenhet av samtidig användning av preparat inriktade mot 5q SMA är begränsad.

Vaccinationer

Om möjligt ska patientens vaccinationsschema anpassas för att ge utrymme för samtidig administrering av kortikosteroid före och efter infusion av onasemnogen-abeparvovek (se avsnitt 4.2 och 4.4). Säsongsprofylax mot RSV rekommenderas (se avsnitt 4.4). Levande vacciner, såsom MMR och vattkoppor, ska inte administreras till patienter som står på en immunsuppressiv steroiddos (dvs. ≥ 2 veckors daglig behandling med 20 mg eller 2 mg/kg/kroppsvikt prednisolon eller motsvarande).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga data om användning hos kvinnor under graviditet eller amning. Fertilitets- eller reproduktionsstudier på djur har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Onasemnogen-abeparvovek har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Onasemnogen-abeparvoveks säkerhet utvärderades för 99 patienter som fick onasemnogen-abeparvovek med den rekommenderade dosen ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) i 5 öppna kliniska studier. De vanligaste rapporterade biverkningarna efter administrering var ökning av leverenzymerna (24,2 %), levertoxicitet (9,1 %), kräkningar (8,1 %), trombocytopeni (6,1 %), ökning av troponin (5,1 %) och feber (5,1 %) (se avsnitt 4.4).

Tabell med lista över biverkningar

De biverkningar som identifierats hos alla patienter som behandlats med en intravenös infusion av onasemnogen-abeparvovek med den rekommenderade dosen och som har ett orsakssamband med behandling visas i Tabell 3. Biverkningar listas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenskategorier är baserade på följande konventioner: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Lista över biverkningar mot onasemnogen-abeparvovek

Biverkningar enligt MedDRA SOC/PT och frekvens	
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Trombocytopeni ¹⁾
Ingen känd frekvens	Trombotisk mikroangiopati ²⁾³⁾
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkningar
Lever och gallvägar	
Vanliga	Levertoxicitet ⁴⁾
Ingen känd frekvens	Akut leversvikt ²⁾³⁾
Ingen känd frekvens	Akut leverskada ²⁾
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Feber
Undersökningar	
Mycket vanliga	Ökning av leverenzym ⁵⁾
Vanliga	Ökning av troponin ⁶⁾
¹⁾ Trombocytopeni inkluderar trombocytopeni och minskat antal trombocyter. ²⁾ Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterade utanför kliniska studier före godkännande för försäljning, inklusive tiden efter godkännande för försäljning. ³⁾ Inkluderar dödsfall. ⁴⁾ Levertoxicitet inkluderar leversteatos och hypertransaminasemi. ⁵⁾ Ökning av leverenzym inkluderar: ökning av alaninaminotransferas, ökning av ammoniak, ökning av aspartataminotransferas, ökning av gamma-glutamyltransferas, ökning av leverenzym, ökning av leverfunktionstest och ökning av transaminaser. ⁶⁾ Ökning av troponin inkluderar ökning av troponin, ökning av troponin T och troponin I (rapporterat utanför kliniska studier inklusive efter godkännande för försäljning).	

Beskrivning av utvalda biverkningar*Lever och gallvägar*

I kliniska studier observerades ökning av transaminaser $> 2 \times \text{ULN}$ (och i vissa fall $> 20 \times \text{ULN}$) hos 31 % av patienterna behandlade med den rekommenderade dosen. Dessa patienter var kliniskt asymtomatiska och ingen av dem hade kliniskt signifikanta ökning av bilirubin. Ökning av serumtransaminaser försvann vanligtvis vid behandling med prednisolon, och patienterna återhämtade sig utan kliniska följdtilstånd (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Utanför kliniska studier, inklusive tiden efter godkännande för försäljning, har det förekommit rapporter om barn som utvecklade tecken och symtom på akut leversvikt (t.ex. gulsot, koagulopati, encefalopati) vanligtvis inom 2 månader av behandling med onasemnogen-abeparvovek, trots behandling med kortikosteroider före och efter infusionen. Fall av akut leversvikt med dödlig utgång har rapporterats.

Övergående trombocytopeni

I kliniska studier observerades övergående minskningar från baslinjen av genomsnittligt trombocytantal, av vilka några uppfyllde kriterierna för trombocytopeni (6,1 %) vid flera tidpunkter efter dosering och försvann normalt inom två veckor. Minskning av trombocytantal var mer uttalad under den första behandlingsveckan. Efter godkännande för försäljning har fall med övergående minskning av antal trombocyter till nivåer $<25 \times 10^9/l$ rapporterats inträffa inom två veckor efter administrering (se avsnitt 4.4).

Ökningar av troponin I-nivåer

Ökningar av kardiellt troponin I-nivåer upp till 0,2 mikrogram/l efter infusion av onasemnogen-abeparvovek observerades. I det kliniska studieprogrammet observerades inga tydliga kliniska kardiella resultat efter administrering av onasemnogen-abeparvovek (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Anti-AAV9-antikroppstitrar mättes före och efter genterapi i de kliniska studierna (se avsnitt 4.4). Alla patienter som fick onasemnogen-abeparvovek hade anti-AAV9-titrar vid eller under $\leq 1:50$ före behandling. Genomsnittliga ökningar från baslinjen av AAV9-titrar observerades hos alla patienter vid alla tidpunkter utom en för antikroppstitrar mot peptiden AAV9, vilket speglar normalt svar på främmande viralt antigen. Vissa patienter fick AAV9-titrar som överskred kvantifieringsnivån, men de flesta av dessa patienter hade inga potentiellt kliniskt signifikanta biverkningar. Således har inget samband mellan höga anti-AAV9-antikroppstitrar och potentialen för eventuella biverkningar eller effektparametrar fastställts.

I den kliniska studien AVXS-101-CL-101 screenades 16 patienter för anti-AAV9-antikroppstitrar: 13 hade titrar under 1:50 och rekryterades till studien; tre patienter hade titrar över 1:50 och två av dessa testades på nytt efter att amning avbrutits och deras titrar uppmättes till under 1:50 och båda rekryterades till studien. Det saknas information om amning ska begränsas hos mödrar som kan vara seropositiva för anti-AAV9-antikroppar. Samtliga patienter hade AAV9-antikroppstitrar under eller lika med 1:50 före behandling med onasemnogen-abeparvovek och uppvisade därefter en ökning av anti-AAV9-antikroppstitrar på minst 1:102 400 och upp till över 1:819 200.

Detektionen av antikropps bildning är till stor del beroende av analysens sensitivitet och specificitet. Dessutom kan den observerade incidensen av antikroppspositivitet (inklusive neutraliserande antikroppar) i en analys påverkas av flera faktorer inklusive analysmetod, provhantering, tidpunkt för provtagning, samtida läkemedel och underliggande sjukdom.

Ingen patient behandlad med onasemnogen-abeparvovek uppvisade ett immunsvaret mot transgenen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga data från kliniska studier är tillgängliga avseende överdosering av onasemnogen-abeparvovek. Justering av prednisolondosen, noggrann klinisk observation och kontroll av laboratorieparametrar (inklusive klinisk kemi och hematologi) för systemiskt immunsvaret rekommenderas (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för sjukdomar i rörelseapparaten, ATC-kod: M09AX09

Verkningsmekanism

Onasemnogen-abeparvovek är en genterapi utformad för att introducera en funktionell kopia av överlevnadsmotorneurongen (*SMN1*) i transducerade celler för att behandla den monogena ursprungliga orsaken till sjukdomen. Genom att tillhandahålla en alternativ källa till uttryck av SMN-protein i motorneuroner förväntas det främja överlevnad och funktion av transducerade motorneuroner.

Onasemnogen-abeparvovek är en icke-replikerande rekombinant AAV-vektor som använder AVV9-kapsid för att ge en stabil, fullt funktionell human *SMN*-transgen. Förmågan hos AAV9-kapsiden att korsa blod-hjärnbarriären och transducerade motorneuroner har påvisats. *SMN1*-genen i onasemnogen-abeparvovek är utformad för att uppehålla sig som episomalt DNA i kärnan av transducerade celler och förväntas vara stabilt uttryckta under en längre tidsperiod i postmitotiska celler. AAV9-viruset är inte känt för att orsaka sjukdom hos människa. Transgenen förs in i målcellerna som en självkomplementär dubbelsträngad molekyl. Uttryck av transgenen drivs av en konstituerande promotor (cytomegalovirusförstärkt β -aktin-hybrid från kyckling), som leder till kontinuerlig och ihållande uttryck av SMN-protein. Bevis på verkningsmekanismen har stöd i icke-kliniska studier och i humana biodistributionsdata.

Klinisk effekt och säkerhet

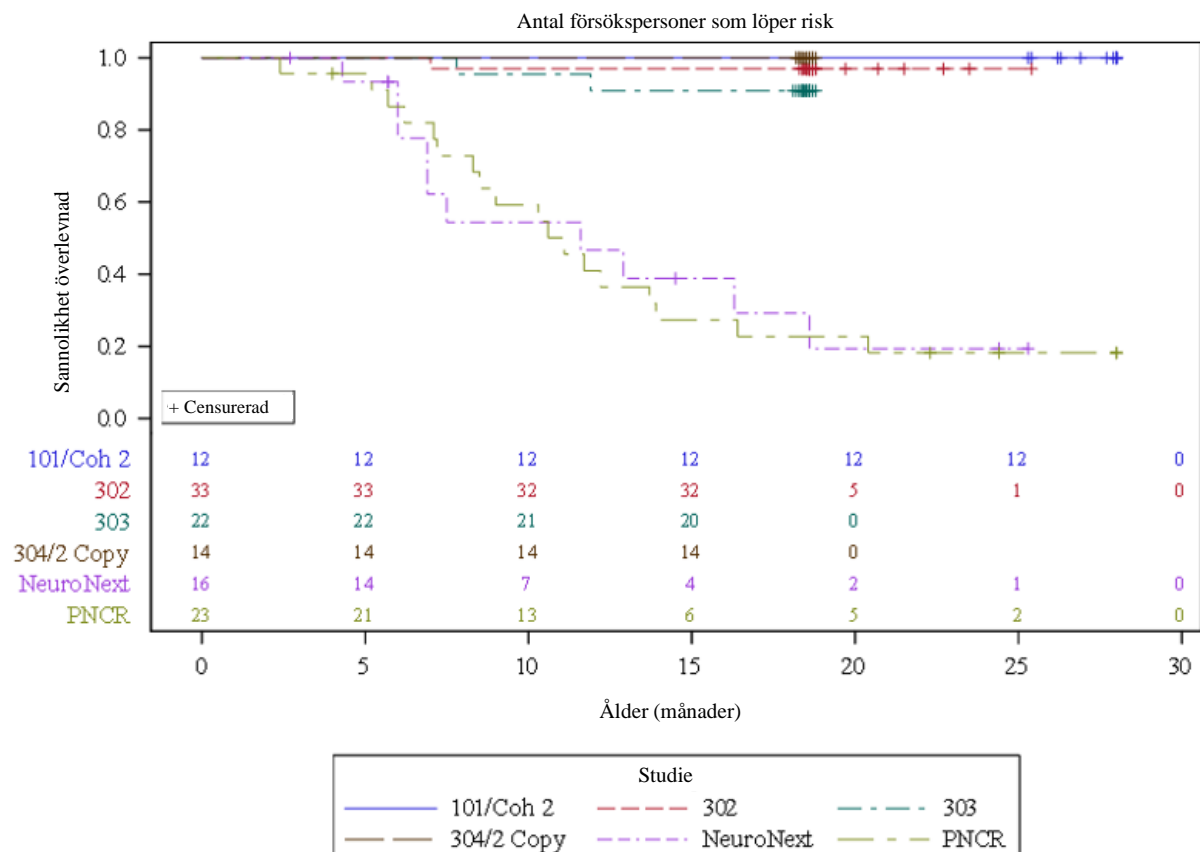
AVXS-101-CL-303 fas 3-studie på patienter med SMA typ 1

AVXS-101-CL-303 (studie CL-303) är en öppen enarmad studie i fas 3 med en engångsdos av intravenös onasemnogen-abeparvovek vid den terapeutiska dosen ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Tjugotvå patienter med SMA typ 1 och 2 kopior av *SMN2* rekryterades. Innan behandling med onasemnogen-abeparvovek behövde ingen av de 22 patienterna icke-invasiv ventilatorbehandling (NIV), och alla patienter kunde uteslutande matas oralt (dvs. behövde inte icke-oral näring). Den genomsnittliga Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)-poängen vid baslinjen var 32,0 (intervall 18 till 52). Den genomsnittliga åldern för de 22 patienterna vid tidpunkten för behandlingen var 3,7 månader (0,5 till 5,9 månader).

Av de 22 rekryterade patienterna överlevde 21 patienter utan permanent ventilation (dvs. händelsefri överlevnad) till $\geq 10,5$ månaders ålder, 20 patienter överlevde till ≥ 14 månaders ålder (samprimärt effektmått) och 20 patienter överlevde händelsefria till 18 månaders ålder.

Tre patienter slutförde inte studien, av vilka 2 patienter hade en händelse (dödsfall eller permanent ventilation) vilket ledde till 90,9 % (95 % KI: 79,7 %, 100 %) händelsefri överlevnad (levande utan permanent ventilation) vid 14 månaders ålder, se figur 1.

Figur 1 Tid (månader) till dödsfall eller permanent ventilation poolad från studier av i.v. onasemnogen-abeparvovek (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-kohort med 2 kopior)



PNCR = Pediatrisk neuromuskulär klinisk forskning naturlig sjukdomskohort

NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials natural history cohort

För de 14 patienterna i studie CL-303 som uppnådde milstolpen oberoende sittande under minst 30 sekunder vid varje besök under studien, var medianåldern när milstolpen först påvisades 12,6 månader (intervall: 9,2 till 18,6 månader). Tretton patienter (59,1 %) bekräftade milstolpen oberoende sittande under minst 30 sekunder vid 18-månadersbesöket (co-primärt effektmått, $p < 0,0001$). En patient uppnådde milstolpen oberoende sittande i 30 sekunder vid 16 månaders ålder, men milstolpen bekräftades inte vid 18-månadersbesöket. Den videobekräftade utvecklingsmilstolpen för patienter i studie CL-303 sammanfattas i tabell 4. Tre patienter uppnådde inte några motoriska milstolpar (13,6 %) och ytterligare 3 patienter (13,6 %) uppnådde huvudkontroll som den maximala motoriska milstolpen före det sista studiebesöket vid 18 månaders ålder.

Tabell 4 Mediantid till videodokumenterat uppnående av motoriska milstolpar studie CL-303

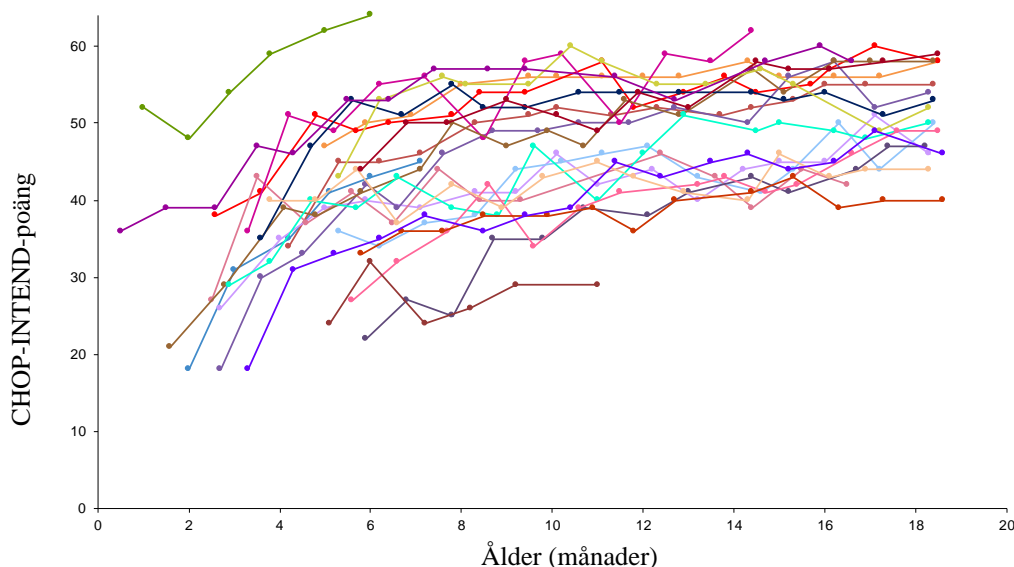
Videodokumenterad milstolpe	Antal patienter som uppnådde milstolpe n/N (%)	Medianålder vid vilken ålder milstolpen uppnåddes (månader)	95 % Konfidensintervall
Huvudkontroll	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Rulla från rygg till sidor	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Sitta utan stöd i 30 sekunder (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Sitta utan stöd i minst 10 sekunder (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* 2 patienter rapporterades ha huvudkontroll vid klinisk bedömning vid baslinjen.

En patient (4,5 %) kunde också gå med assistans vid 12,9 månader. Baserat på sjukdomens naturliga historik förväntas inte patienter som uppfyllde kriterierna för studiedeltagande att nå förmågan att sitta utan stöd. Dessutom var 18 av de 22 patienterna oberoende av ventilationsstöd vid 18 månaders ålder.

Förbättringar av motorisk funktion observerades också mätt med CHOP-INTEND, se figur 2. Tjugoen patienter (95,5 %) uppnådde en CHOP-INTEND-poäng ≥ 40 , 14 patienter (63,6 %) uppnådde CHOP-INTEND-poäng ≥ 50 och 9 patienter (40,9 %) uppnådde en CHOP-INTEND-poäng ≥ 58 . Patienter med obehandlad SMA typ 1 uppnår nästan aldrig en CHOP-INTEND-poäng ≥ 40 . Uppnådd motorisk milstolpe observerades hos vissa patienter trots att de uppnådde platå i CHOP-INTEND. Ingen tydlig korrelation observerades mellan CHOP-INTEND-poäng och uppnådd motorisk milstolpe.

Figur 2 CHOP-INTEND-poäng motorisk funktion studie CL-303 (N=22)



AVXS-101-CL-302 fas 3-studie av patienter med SMA typ 1

AVXS-101-CL-302 (studie CL-302) är en fas 3, öppen, enarmad, studie med en engångsdos av intravenöst givet onasemnogen-abeparvovek vid terapeutisk dos ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Trettiofyra patienter med SMA typ 1 och 2 kopior av *SMN2* rekryterades. Innan behandling med onasemnogen-abeparvovek rapporterade 9 patienter (27,3 %) behov av ventilationsstöd och 9 patienter (27,3 %) rapporterade behov av matningsstöd. Den genomsnittliga CHOP-INTEND-poängen för de 33 patienterna vid studiestart var 27,9 (intervall, 14 till 55). Medelåldern för de 33 patienterna vid behandlingstillfället var 4,1 månader (intervall, 1,8 till 6,0 månader).

Av de 33 rekryterade patienterna (Efficacy Completers population, dvs. populationen som har följt hela studieprotokollet) doserades en patient (3 %) utanför protokollets åldersintervall och inkluderades därför inte i ITT-populationen (intention to treat). Av de 32 patienterna i ITT-populationen dog en patient (3 %) under studien på grund av sjukdomsprogression.

Av de 32 patienterna i ITT-populationen uppnådde 14 patienter (43,8 %) milstolpen att sitta utan stöd i minst 10 sekunder vid varje besök till och med 18-månadersbesöket (primärt effektmått). Medianåldern när denna milstolpe först uppnåddes var 15,9 månader (intervall, 7,7 till 18,6 månader). Trettioen patienter (96,9 %) i ITT-populationen överlevde utan permanent ventilation (dvs. händelsefri överlevnad) till ≥ 14 månaders ålder (sekundärt effektmått).

De ytterligare videobekräftade utvecklingsmilstolparna för patienter i populationen som har följt hela studieprotokollet i studie CL-302 vid varje besök till och med 18-månadersbesöket sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5 Mediantid för att uppnå videodokumenterade motoriska milstolpar i studie CL-302 (Efficacy Completers population, dvs. populationen som har följt hela studieprotokollet)

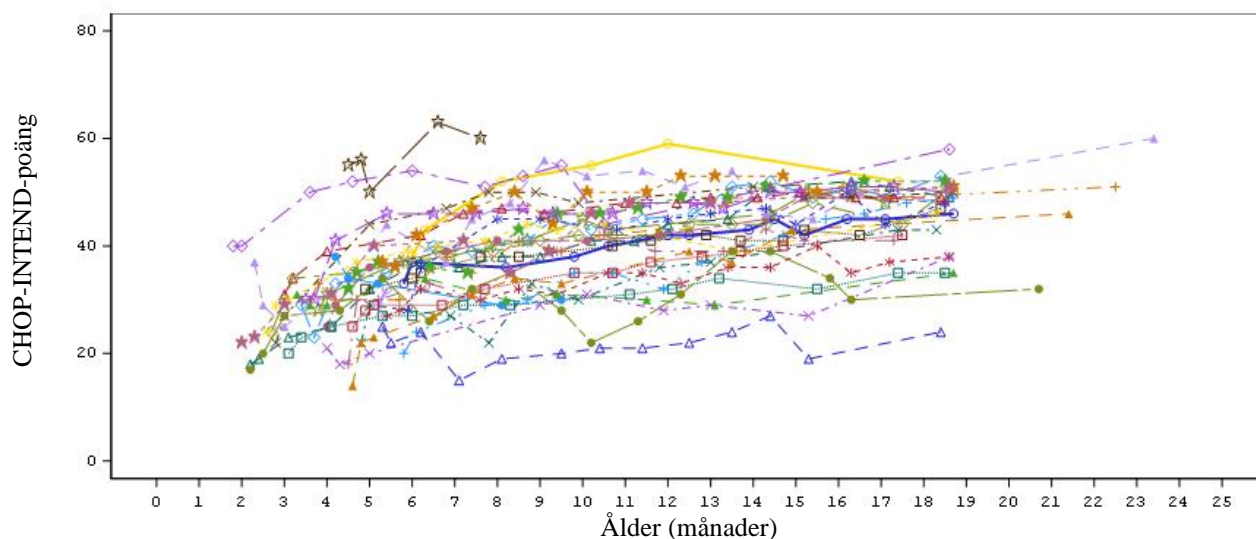
Videodokumenterad milstolpe	Antal patienter som uppnådde milstolpe n/N (%)	Medianålder vid vilken ålder milstolpen uppnåddes (månader)	95 % Konfidensintervall
Huvudkontroll	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Rulla från rygg till sidor	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Sitta utan stöd i minst 30 sekunder	16/33 (48,5)	14,3	(8,3; 18,3)

* 3 patienter rapporterades ha huvudkontroll genom klinisk bedömning vid baslinjen.

En patient (3 %) uppnådde de motoriska milstolparna att krypa, stå med hjälp, stå ensam, gå med assistans och gå ensam, alla vid 18 månaders ålder.

Av de 33 inkluderade patienterna uppnådde 24 patienter (72,7 %) en CHOP-INTEND-poäng ≥ 40 , 14 patienter (42,4 %) uppnådde en CHOP-INTEND-poäng ≥ 50 och 3 patienter (9,1 %) uppnådde en CHOP-INTEND-poäng ≥ 58 (se figur 3). Patienter med obehandlad SMA typ 1 uppnår nästan aldrig en CHOP INTEND-poäng ≥ 40 .

Figur 3 CHOP-INTEND-motorfunktionspoäng i studie CL-302 (Efficacy Completers population, dvs. populationen som har följt hela studieprotokollet; N=33)*



*Obs! Den totala poängen programmässigt beräknad för en patient (---▲---) vid månad 7 (totalpoäng=3) anses ogiltig. Alla delmoment poängsattes inte och den totala poängen borde ha satts till Saknas (dvs. inte beräknat).

AVXS-101-CL-101 fas 1-studie av patienter med SMA typ 1

Resultaten som setts i studie CL-303 stöds av studie AVXS-101-CL-101 (studie CL-101), en fas 1-studie av patienter med SMA typ 1, i vilken onasemrogen-abeparvovek administrerades som en intravenös engångsinfusion till 12 patienter mellan 3,6 kg och 8,4 kg (0,9 till 7,9 månaders ålder). Vid 14 månaders ålder var alla patienter händelsefria, dvs. överlevde utan permanent ventilation, jämfört med 25 % i kohorten för det naturliga sjukdomsförloppet. I slutet av studien (24 månader efter dosering) var alla behandlade patienter händelsefria, jämfört med färre än 8 % i det naturliga sjukdomsförloppet, se figur 1.

Vid uppföljning 24 månader efter dosering kunde 10 av 12 patienter sitta utan stöd i ≥ 10 sekunder, 9 patienter kunde sitta utan stöd i ≥ 30 sekunder och 2 patienter kunde stå och gå utan assistans. En av 12 patienter uppnådde inte huvudkontroll som maximal motorisk milstolpe före 24 månaders ålder. Tio av 12 patienter från studie CL-101 följs fortsatt i en långvarig studie (i upp till 6,6 år efter dosering) och alla 10 patienterna var vid liv och fria från permanent ventilation den 23 maj 2021. Alla patienter har antingen bibehållit tidigare uppnådda milstolpar eller nått nya milstolpar såsom sittande med stöd, stå med assistans och gå själva. Fem av de 10 patienterna fick samtidig behandling med nusinersen eller risdiplam vid någon tidpunkt under den långvariga studien. Underhåll av effekt och uppnådda milstolpar kan således inte tillskrivas endast onasemnogen-abeparvovek hos alla patienter. Milstolpen stå med assistans uppnåddes nyligen av 2 patienter som inte hade fått nusinersen eller risdiplam vid någon tidpunkt innan denna milstolpe uppnåddes.

AVXS-101-CL-304 fas 3-studie på patienter med presymtomatisk SMA

Studie CL-304 är en global, öppen, enarmad fas 3-studie med en engångsdos av intravenös administrering av onasemnogen-abeparvovek till presymtomatiska nyfödda patienter upp till 6 veckor gamla med 2 (kohort 1, n=4) eller 3 (kohort 2, n=15) kopior av *SMN2*.

Kohort 1

De 14 behandlade patienterna med 2 kopior av *SMN2* följdes till 18 månaders ålder. Alla patienter överlevde händelsefritt till ≥ 14 månaders ålder utan permanent ventilation.

Alla 14 patienterna uppnådde oberoende sittande under minst 30 sekunder vid alla besök upp till besöket vid 18 månaders ålder (primärt effektmått), vid åldrar mellan 5,7 och 11,8 månader och 11 av de 14 patienterna uppnådde oberoende sittande vid eller före 279 dagars ålder, den 99:e percentilen för utveckling av denna milstolpe. Nio patienter uppnådde milstolpen gå själva (64,3 %). Alla 14 patienterna uppnådde en CHOP-INTEND-poäng ≥ 58 vid alla besök upp till besöket vid 18 månaders ålder. Inga patienter behövde något ventilationsstöd eller något matningsstöd under studien.

Kohort 2

De 15 behandlade patienterna med 3 kopior av *SMN2* följdes till 24 månaders ålder. Alla patienter överlevde händelsefritt till 24 månaders ålder utan permanent ventilation.

Alla 15 patienterna kunde stå själva utan stöd under minst 3 sekunder (primärt effektmått), vid åldrar mellan 9,5 och 18,3 månader och 14 av de 15 patienterna uppnådde stående ensamma vid eller före 514 dagars ålder, den 99:e percentilen för utveckling av denna milstolpe. Fjorton patienter (93,3%) kunde gå minst fem steg själva. Alla 15 patienterna uppnådde ≥ 4 poäng på skalan Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests inom 2 standardavvikelser från medelvärdet för ålder vid alla besök efter studiestart upp till 24 månaders ålder. Inga patienter behövde något ventilationsstöd eller något matningsstöd under studien.

Onasemnogen-abeparvovek har inte studerats på patienter med en biallelisk mutation i *SMN1*-genen och bara en kopia av *SMN2* i kliniska studier.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för onasemnogen-abeparvovek för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för spinal muskelatrofi för godkänd indikation (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Onasemnogen-abeparvovek vektorutsöndringsstudier, som bedömer den mängd vektor som eliminerats från kroppen via saliv, urin och feces har utförts.

Onasemnogen-abeparvovek kunde detekteras i utsöndringsprover efter infusion. Clearance av onasemnogen-abeparvovek skedde primärt via feces och huvuddelen eliminerades inom 30 dagar efter administrering av dos.

Biodistribution utvärderades hos 2 patienter som dog 5,7 månader respektive 1,7 månader efter infusion av onasemnogen-abeparvovek vid dosen $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Båda fallen visade att den högsta nivån av vektor-DNA sågs i levern. Vektor-DNA detekterades också i mjälte, hjärta, pankreas, inguinal lymfkörtel, skelettmuskulatur, perifera nerver, njurar, lungor, tarmar, könskörtlar, ryggmärg, hjärna och bräss. Immunfärgning för SMN-protein visade generaliserad SMN-expression i spinala motorneuroner, neuronala celler och gliaceller i hjärnan och i hjärta, lever, skelettmuskulatur samt annan utvärderad vävnad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter intravenös administrering till neonatal mus distribuerades vektorn i stor omfattning och de högsta vektor-DNA-nivåerna detekterades generellt i hjärta, lever, lungor och skelettmuskulatur. Uttrycket av transgent mRNA visade liknande mönster. Efter intravenös administrering i juvenila icke-humana primater (NHP) distribuerades vektorn i stor omfattning med efterföljande uttryck av transgent mRNA, med de högsta koncentrationerna av vektor-DNA och transgent mRNA som tenderade att förekomma i lever, muskler och hjärta. Vektor-DNA och transgent mRNA i båda arterna detekterades i ryggmärg, hjärna och könskörtlar.

I pivotala toxikologiska studier på mus under 3 månader var de huvudsakliga målorganen för toxicitet identifierade som hjärta och lever. Resultat som hade samband med onasemnogen-abeparvovek i hjärtats ventrikler bestod av dosrelaterad inflammation, ödem och fibros. I hjärtats förmak observerades inflammation, trombos, myokardiell degeneration/nekros och fibroplasi. NoAEL (No Adverse Effect Level) identifierades inte för onasemnogen-abeparvovek i musstudier eftersom ventrikulär myokardinfektion/ödem/fibros och atriell inflammation observerades vid den lägsta dosen ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg). Denna dos anses vara den maximala tolererade dosen och motsvarar cirka 1,4 gånger den rekommenderade kliniska dosen. Den mortalitet på majoriteten av möss som hade samband med onasemnogen-abeparvovek var associerad med atriell trombos och observerades vid $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Orsaken till mortaliteten hos resten av djuren kunde inte fastställas, även om mikroskopisk degeneration/regeneration hittades i hjärtana på dessa djur.

Leverfynd från möss bestod av hepatocellulär hypertrofi, aktivering av Kupfferceller och spridd hepatocellulär nekros. I långtidstoxicitetsstudier med intravenös och intratekal (ej godkänt för användning) administrering av onasemnogen-abeparvovek hos juvenila icke-humana primater (NHP), visade leverfynd, inklusive individuell cellnekros (single cell necrosis) av hepatocyter och oval cellhyperplasi, partiell (IV) eller fullständig (IT) reversibilitet.

I en 6-månaders toxikologisk studie utförd på juvenila icke-humana primater (NHP) ledde administrering av en engångsdos av onasemnogen-abeparvovek vid den kliniskt rekommenderade intravenösa dosen, med eller utan kortikosteroidbehandling, till akut, minimal till lätt mononukleär cellinflammation och neuronal degeneration i de dorsala rotganglierna (DRG) och trigeminusganglierna (TG), samt axonal degeneration och/eller glios i ryggmärgen. Efter 6 månader resulterade dessa icke-progressiva fynd i full upplösning i TG och partiell upplösning (minskad incidens och/eller svårighetsgrad) i DRG och ryggmärgen. Efter intratekal (ej godkänd för användning) administrering av onasemnogen-abeparvovek noterades dessa akuta, icke-progressiva fynd med minimal till måttlig svårighetsgrad hos juvenila icke-humana primater (NHP) med partiell till full upplösning efter 12 månader. Dessa fynd hos icke-humana primater (NHP) hade inga korrelativa kliniska observationer, därför är den kliniska relevansen hos människor inte känd.

Studier av gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet har inte utförts med onasemnogen-abeparvovek.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trometamin
Magnesiumklorid
Natriumklorid
Poloxamer 188
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Efter upptining

När läkemedlet har tinat upp ska det inte frysas igen och kan förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i originalkartongen under 14 dagar.

När dosvolymen dragits upp i sprutan måste den administreras inom 8 timmar. Kasta sprutan som innehåller vektorn om den inte har administrerats inom tidsramen på 8 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras i djupfrys tillstånd (≤ -60 °C).
Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C) omedelbart vid mottagande.
Förvaras i originalkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter tining finns i avsnitt 6.3

Datum för mottagandet ska anges på originalkartongen innan produkten förvaras i kylskåpet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Onasemnogen-abeparvovek levereras i en injektionsflaska (10 ml polymer Crystal Zenith) med propp (20 mm klorobutylgummi) och försegling (aluminium, snäpp) med ett färgat lock (plast), i två olika fyllnadsvolymer, antingen 5,5 ml eller 8,3 ml.

Dosen onasemnogen-abeparvovek och exakt antal injektionsflaskor som krävs för varje patient beräknas baserat på patientens vikt (se avsnitt 4.2 och Tabell 6 nedan).

Tabell 6 Kartong-/kittyper

Patientvikt (kg)	5,5 ml injektionsflaska ^a	8,3 ml injektionsflaska ^b	Totalt antal injektionsflaskor per kartong
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 Injektionsflaskans nominella koncentration är 2×10^{13} vg/ml och innehåller en extraherbar volym på minst 5,5 ml.

^b Injektionsflaskans nominella koncentration är 2×10^{13} vg/ml och innehåller en extraherbar volym på minst 8,3 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Mottagande och upptining av injektionsflaskor

- Injektionsflaskor ska transporteras i djupfryst tillstånd (≤ -60 °C). Vid mottagande ska injektionsflaskor omedelbart placeras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C och förvaras i originalkartongen. Behandling med onasemnogen-abeparvovek ska initieras inom 14 dagar från mottagande av injektionsflaskor.
- Injektionsflaskor måste tinas före användning. Använd inte onasemnogen-abeparvovek om det inte har tinat.
- För förpackningar innehållande upp till 9 injektionsflaskor tinar läkemedlet efter cirka 12 timmar i kylskåp. För förpackningar innehållande upp till 14 injektionsflaskor tinar läkemedlet efter cirka 16 timmar i kylskåp. Alternativt, och för omedelbar användning, kan tining ske i rumstemperatur.
- För förpackningar innehållande upp till 9 injektionsflaskor sker tining från fruset tillstånd efter cirka 4 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C). För förpackningar innehållande upp till 14 injektionsflaskor sker tining från fruset tillstånd efter cirka 6 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C).
- Före uppdragning av dosvolymen i sprutan ska det tinade läkemedlet snurras varsamt. Skaka INTE.
- Använd inte detta läkemedel om du noterar partiklar eller missfärgning när den frysta produkten har tinat upp och före administrering.
- Läkemedlet ska inte frysas igen efter att det har tinat upp.
- Onasemnogen-abeparvovek ska ges så snart som möjligt efter att det har tinat upp. När dosvolymen dragits upp i sprutan måste den administreras inom 8 timmar. Kasta sprutan som innehåller vektorn om den inte har administrerad inom tidsramen på 8 timmar.

Administrering av onasemnogen-abeparvovek till patienten

Administrera onasemnogen-abeparvovek genom att dra upp hela dosvolymen i sprutan. Ta bort all luft i sprutan före intravenös infusion via en venkateter införd i en perifer extremitetsven på patienten.

Försiktighetsåtgärder för hantering, kassering och oavsiktlig exponering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Lämpliga försiktighetsåtgärder för hantering, kassering och oavsiktlig exponering av onasemnogen-abeparvovek ska beaktas:

- Sprutan med onasemnogen-abeparvovek ska hanteras aseptiskt under sterila förhållanden.
- Personlig skyddsutrustning (inklusive handskar, skyddsglasögon, laboratorierock och ärmskydd) ska användas vid hantering eller administrering av onasemnogen-abeparvovek. Personal med skär- eller skrapmärken på huden ska inte arbeta med onasemnogen-abeparvovek.
- Allt spill av onasemnogen-abeparvovek måste torkas upp med absorberande gasväv och spillområdet måste desinficeras med en blekningslösning följt av sprittorkar. Allt material som använts för upptorkning måste läggas i dubbla påsar och kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.
- Allt material som har kommit i kontakt med onasemnogen-abeparvovek (t.ex. injektionsflaska, allt material som använts för injektion, inklusive sterila dukar och nålar) måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.
- Oavsiktlig exponering för onasemnogen-abeparvovek måste undvikas. I händelse av exponering av huden måste det drabbade området rengöras noggrant med tvål och vatten under minst 15 minuter. I händelse av exponering av ögon måste det drabbade området sköljas noggrant med vatten under minst 15 minuter.

Utsöndring

Tillfällig utsöndring av onasemnogen-abeparvovek kan uppkomma, främst genom kroppsavfall. Vårdgivare och patientens familj ska få råd om att använda följande anvisningar för korrekt hantering av patientens kroppsvätskor och avföring:

- God handhygien (användning av skyddshandskar och noggrann handtvätt efteråt med tvål och rinnande varmt vatten eller ett alkoholbaserat handdesinfektionsmedel) krävs vid direktkontakt med patientens kroppsvätskor och avföring under minst 1 månad efter behandling med onasemnogen-abeparvovek.
- Engångsblöjor ska förseglas i dubbla plastpåsar och kan kastas i hushållssoporna.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 maj 2020

Datum för den senaste förnyelsen: 17 maj 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c 7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Zolgensma används i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens med den nationella behöriga myndigheten (NCA) om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat (MS) där Zolgensma marknadsförs, hälso- och sjukvårdspersonal (HCP) som förväntas förskriva, fördela och administrera Zolgensma förses med följande informationspaket för hälso- och sjukvårdspersonal:

- SmPC
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande nyckelmeddelanden:

- Innan behandlingen påbörjas:
 - Läkaren ska utvärdera patientens vaccinationsschema;
 - Informera vårdgivaren/vårdgivarna om de huvudsakliga riskerna med Zolgensma och dess tecken och symtom, inklusive TMA, leversvikt och trombocytopeni; om behovet av regelbundna blodprover; vikten av kortikosteroidmedicinering; praktiska råd om kassering av kroppsavfall;
 - Informera vårdgivaren/vårdgivarna om behovet av ökad vaksamhet vid förebyggande, övervakning och behandling av infektion före och efter infusion av Zolgensma;
 - Patienter ska testas för förekomst av AAV9-antikroppar;
- Vid tidpunkten för infusionen:
 - Kontrollera om patientens allmänna hälsotillstånd är lämpligt för infusionen (t.ex. frånvaro av infektioner) eller om en senareläggning är motiverad;
 - Kontrollera att kortikosteroidbehandling påbörjades före infusionen av Zolgensma.
- Efter infusionen:
 - Kortikosteroidbehandlingen ska fortsätta i minst 2 månader, och inte trappas ned förrän ASAT/ALAT är under $2 \times \text{ULN}$, och alla andra värden, t.ex. totalt bilirubin, återgår till normalintervallet;
 - Noggrann och regelbunden övervakning (klinisk och laboratoriemässig) av förloppet för varje patient ska utföras i minst 3 månader;
 - Omedelbar utvärdering av patienter med försämrade resultat vid leverfunktionstest och/eller tecken eller symtom på akut sjukdom;
 - Om patienterna inte svarar adekvat på kortikosteroider, eller om leverskada misstänks, ska läkaren konsultera en pediatrik gastroenterolog eller hepatolog;
 - Om TMA misstänks, ska en specialist konsulteras.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat (MS) där Zolgensma marknadsförs, alla vårdgivare till patienter där Zolgensma-behandling planeras eller som har fått Zolgensma förses med följande patientinformationspaket:

- Bipacksedel
- Informationsguide för vårdgivare

Patientinformationspaketet ska innehålla följande nyckelmeddelanden:

- Vad är SMA.
- Vad är Zolgensma och hur det fungerar.
- Förstå riskerna med Zolgensma.
- Behandling med Zolgensma: viktig information före, på infusionsdagen och efter behandling, inklusive när man ska söka läkarvård.
- Det rekommenderas att patienter uppvisar ett allmänt hälsotillstånd som är fullgott (t.ex. vätskebalans och näringsstatus, frånvaro av infektion) före behandling med Zolgensma, annars kan behandlingen behöva skjutas upp.
- Zolgensma kan öka risken för onormal koagulering av blodet i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati). När detta har skett inträffade det vanligtvis inom de två första veckorna efter infusion med onasemnogen-abeparvovek. Trombotisk mikroangiopati är allvarligt och kan leda till döden. Informera omedelbart läkaren om du uppmärksammar tecken och symtom som exempelvis att barnet får blåmärken, får kramper (anfall) eller kissar mindre. I minst 3 månader efter behandlingen tas regelbundna blodprover för att övervaka eventuell minskning av blodplättar, dvs. blodceller som är viktiga för att blodet ska koagulera. Beroende på värdena och andra tecken och symtom kan ytterligare utvärderingar krävas.
- Zolgensma kan minska antal blodplättar (trombocytopeni). När detta har skett inträffade det vanligtvis inom de två första veckorna efter infusion med onasemnogen-abeparvovek. Möjliga tecken på lågt antal blodplättar som du måste vara uppmärksam på efter att ditt barn har fått Zolgensma inkluderar onormala blåmärken eller blödning. Kontakta läkaren om du ser tecken som blåmärken eller blödning som håller i sig längre än vanligt om barnet har gjort sig illa.
- Zolgensma kan leda till en ökning av enzymer (proteiner i kroppen) som produceras av levern. I vissa fall kan Zolgensma påverka leverns funktion och leda till leverskada. Skada på levern kan leda till allvarlig utgång, inklusive leversvikt och död. Möjliga tecken som du behöver vara uppmärksam på när ditt barn har fått detta läkemedel är bland annat kräkning, gulsot (när hud eller ögonvitor gulnar) eller minskad vakenhet. Tala omedelbart om för ditt barns läkare om du märker att ditt barn utvecklar några symtom som tyder på leverskada. Innan behandling med Zolgensma påbörjas tas blodprover för att kontrollera hur väl levern fungerar. I minst 3 månader efter behandlingen tas regelbundna blodprover för att övervaka ökning av leverenzymen. Beroende på värdena och andra tecken och symtom kan ytterligare utvärderingar krävas.
- Ditt barn kommer att få ett kortikosteroidläkemedel såsom prednisolon före behandling med Zolgensma och i cirka 2 månader eller längre efter Zolgensma-behandling. Kortikosteroidläkemedlet kommer att hjälpa till att hantera biverkningar av Zolgensma såsom ökning av leverenzymen som ditt barn kan utveckla efter behandling med Zolgensma.
- Tala om för din läkare i händelse av kräkningar före eller efter behandling med Zolgensma. Detta för att säkerställa att rätt kortikosteroiddos har kunnat tas upp av kroppen.
- Före och efter behandling med Zolgensma är det viktigt att förebygga infektioner genom att undvika situationer som kan öka risken för att barnet får infektioner. Vårdgivare och andra personer som kommer i nära kontakt med patienten ska följa infektionsförebyggande praxis (t.ex. handhygien, hosta/nysa i armvecket, begränsa kontakt med andra personer). Informera omedelbart läkaren vid tecken och symtom som tyder på infektion såsom luftvägsinfektion (hosta, väsande andning, nysningar, rinnande näsa, halsont eller feber) före infusion eftersom infusionen kan behöva skjutas upp tills infektionen har läkt ut eller efter behandling med Zolgensma eftersom det kan leda till medicinska komplikationer som kan kräva akut läkarvård.
- Praktisk ytterligare information (stödande vård, lokala föreningar).
- Kontakter för läkare/förskrivare.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Säkerhets- och effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare karakterisera och kontextualisera resultaten för patienter med en diagnos på SMA, inklusive långvarig säkerhet och effekt för Zolgensma, ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och skicka in resultaten för ett prospektivt observationsregister AVXS-101-RG-001	Slutlig studierapport 2038.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG – GENERISK ETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zolgensma 2×10^{13} vektorgenom/ml infusionsvätska, lösning
onasefnogen-abeparvovek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller onasefnogen-abeparvovek motsvarande 2×10^{13} vektorgenom/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även trometamin, magnesiumklorid, natriumklorid, poloxamer 188, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
8,3 ml injektionsflaska x 2
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 1
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 2
8,3 ml injektionsflaska x 3
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 2
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 3
8,3 ml injektionsflaska x 4
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 3
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 4
8,3 ml injektionsflaska x 5
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 4
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 5
8,3 ml injektionsflaska x 6
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 5
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 6
8,3 ml injektionsflaska x 7
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 6
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 7
8,3 ml injektionsflaska x 8
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 7
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 8
8,3 ml injektionsflaska x 9
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 8
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 9
8,3 ml injektionsflaska x 10
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 9
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 10
8,3 ml injektionsflaska x 11
5,5 ml injektionsflaska x 2, 8,3 ml injektionsflaska x 10
5,5 ml injektionsflaska x 1, 8,3 ml injektionsflaska x 11

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Intravenös användning
Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Måste användas inom 14 dagar från mottagande

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd vid ≤ -60 °C.
Förvaras i kylskåp 2 °C–8 °C omedelbart vid mottagande.
Förvaras i originalkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.
Ej använt läkemedel och avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

YTTRE KARTONG – VARIERBARA DATA (som ska tryckas direkt på den yttre kartongen vid tiden för förpackning)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zolgensma 2 x 10¹³ vektorgenom/ml infusionsvätska, lösning
onasemnogen-abeparvovek
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

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

6. ÖVRIGT

Patientvikt

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

Mottagandedatum:

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

PC

SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zolgensma 2×10^{13} vektorgenom/ml infusionsvätska, lösning
onasemnogen-abeparvovek
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5,5 ml
8,3 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zolgensma 2×10^{13} vektor genom/ml infusionsvätska, lösning onasemnogen-abeparvovek

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till ditt barns läkare eller sjuksköterska.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med barnets läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zolgensma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn får Zolgensma
3. Hur Zolgensma ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zolgensma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zolgensma är och vad det används för

Vad Zolgensma är

Zolgensma är en typ av läkemedel som kallas genterapi. Det innehåller den aktiva substansen onasemnogen-abeparvovek, som innehåller genetiskt material från människa.

Vad Zolgensma används för

Zolgensma används för att behandla ”spinal muskelatrofi” (SMA), en sällsynt, allvarlig ärftlig sjukdom.

Hur Zolgensma fungerar

SMA uppkommer vid en avsaknad av eller en onormal version av en gen som behövs för att skapa ett nödvändigt protein som kallas överlevnadsmotorneuron (SMN). Avsaknad av SMN-protein innebär att nerver som kontrollerar muskler (motoriska nervceller) dör. Detta leder till att musklerna blir svaga och förtvinar och slutligen till förlust av rörelseförmåga.

Detta läkemedel fungerar genom att tillhandahålla en fullt fungerande kopia av SMN-genen som därefter hjälper kroppen att producera tillräckligt med SMN-protein. Genen ges i cellerna där de behövs med hjälp av ett modifierat virus som inte orsakar sjukdom hos människor.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn får Zolgensma

Använd INTE Zolgensma

- om ditt barn är allergisk mot onasemnogen-abeparvovek eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Ditt barns läkare kommer att testa för antikroppar innan behandling för att kunna fastställa om detta läkemedel är lämpligt för ditt barn.

Leverproblem

Tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska innan detta läkemedel ges om ditt barn har haft några leverproblem. Detta läkemedel kan leda till en ökning av de enzymer (proteiner som finns i kroppen) som produceras i levern eller skada på levern. Skada på levern kan leda till allvarlig utgång, inklusive leversvikt och död. Möjliga tecken som du måste vara uppmärksam på efter att ditt barn har fått detta läkemedel inkluderar kräkningar, gulsot (guldfärgning av huden eller ögonvitorna) eller minskad vakenhet (se avsnitt 4 för mer information). Tala omedelbart om för ditt barns läkare om du märker att ditt barn utvecklar några symtom som tyder på skada på levern.

Ditt barn kommer att få lämna blodprov för att kontrollera hur bra levern fungerar innan behandling med Zolgensma påbörjas. Ditt barn kommer också att regelbundet få lämna blodprover minst 3 månader efter behandling för att kontrollera ökning av leverenzzymer.

Infektion

En infektion (t.ex. förkylning, influensa eller bronkiolit) före eller efter Zolgensma-behandling kan leda till mer allvarliga komplikationer. Vårdgivare och andra personer som kommer i nära kontakt med patienten ska följa infektionsförebyggande praxis (t.ex. handhygien, hosta/nysa i armvecket, begränsa kontakt med andra personer). Du måste vara uppmärksam på tecken på en infektion som t.ex. hosta, väsande andning, nysning, rinnande näsa, halsont eller feber. Tala omedelbart om för ditt barns läkare om du noterar att ditt barn utvecklar något symtom som tyder på infektion **före** eller **efter** Zolgensma-behandling.

Regelbundna blodprover

Detta läkemedel kan minska antal blodplättar (trombocytopeni). Du måste vara uppmärksam på eventuella tecken på lågt antal blodplättar efter att ditt barn har fått Zolgensma som t.ex. onormala blåmärken eller blödning (se avsnitt 4 för mer information). De flesta fallen med lågt antal blodplättar som har rapporterats inträffade inom två veckor efter att barnet hade fått Zolgensma.

Zolgensma kan öka nivåerna av ett hjärtprotein som kallas ”troponin I” och kan vara tecken på en skada på hjärtat. Du måste vara uppmärksam på eventuella tecken på hjärtproblem efter att ditt barn har fått detta läkemedel, som t.ex. blekgrå eller blå hudfärg, andningsbesvär, svullnad av armar och ben eller magen (se avsnitt 4 för mer information).

Innan behandlingen med Zolgensma påbörjas kommer ditt barn att få lämna blodprov för att kontrollera mängden blodkroppar (inklusive röda blodkroppar och blodplättar) samt troponin I-nivån i kroppen. De kommer också att få lämna blodprov för att kontrollera kreatininnivån, vilket är ett mått på hur njurarna fungerar. En tid efter behandlingen kommer ditt barn också att regelbundet få lämna blodprover för att kontrollera förändringar av blodplättar och troponin I-nivåer.

Onormal koagulering av blod i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati)

Det har rapporterats om patienter som utvecklar trombotisk mikroangiopati vanligtvis inom de två första veckorna efter Zolgensma-behandlingen. Trombotisk mikroangiopati åtföljs av en minskning av röda blodkroppar och celler som är involverade i koagulation (blodplättar) och kan vara dödligt. Dessa blodproppar kan påverka ditt barns njurar. Ditt barns läkare kanske vill kontrollera ditt barns blod (antalet blodplättar) och blodtryck. Möjliga tecken som du måste vara uppmärksam på efter att ditt barn har fått Zolgensma inkluderar att blåmärken lätt uppstår, kramper (anfall) eller minskning av urinmängd (se avsnitt 4 för mer information). Kontakta omedelbart läkare om ditt barn utvecklar något av dessa tecken.

Blod, organ, vävnad och celledonation

Efter det att ditt barn har behandlats med Zolgensma kommer han/hon inte att kunna donera blod, organ, vävnad eller celler. Det beror på att Zolgensma är ett genterapiläkemedel.

Andra läkemedel och Zolgensma

Tala om för barnets läkare eller sjuksköterska om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Prednisolon

Under ungefär 2 månader eller längre kommer ditt barn också att få ett kortikosteroidläkemedel t.ex. prednisolon (se även avsnitt 3) som en del av Zolgensma-behandlingen. Kortikosteroidläkemedlet hjälper till att behandla ökning av leverenzymerna som ditt barn kan utveckla efter att ha fått Zolgensma.

Vaccinationer

Eftersom kortikosteroider kan påverka kroppens immunsystem (försvarssystem) **kan ditt barns läkare besluta att fördröja vissa vaccinationer** under den tid barnet får kortikosteroidbehandling. Tala med barnets läkare eller sjuksköterska om du har frågor.

Zolgensma innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 4,6 mg natrium per ml motsvarande 0,23 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Varje injektionsflaska à 5,5 ml innehåller 25,3 mg natrium och varje injektionsflaska à 8,3 ml innehåller 38,2 mg natrium.

Ytterligare information för föräldrar/vårdgivare

Avancerad SMA

Zolgensma kan rädda levande motoriska nervceller, men räddar inte döda motoriska nervceller. Barn med mindre svåra symtom på SMA (såsom avsaknad av reflexer eller nedsatt muskeltonus) kan ha tillräckligt med levande motoriska nervceller för att dra betydande nytta av behandling med Zolgensma. Zolgensma kanske inte fungerar lika bra hos barn med svår muskelsvaghet eller förlamning, andningsproblem eller hos barn som inte kan svälja, eller barn som har omfattande missbildning (t.ex. hjärtdefekter), inklusive patienter med SMA typ 0, eftersom det kan innebära begränsad möjlighet till förbättring efter behandling med Zolgensma. Ditt barns läkare beslutar om ditt barn ska få detta läkemedel.

Hygienvård

Den aktiva substansen i Zolgensma kan tillfälligt utsöndras via kroppsliga vätskor och avföring från ditt barn; detta kallas ”utsöndring”. Föräldrar och vårdgivare ska iaktta god handhygien i upp till 1 månad efter att barnet har fått Zolgensma. Använd skyddshandskar vid direktkontakt med barnets kroppsvätskor eller avföring och tvätta händerna noggrant efteråt med tvål och rinnande varmt vatten eller ett alkoholbaserat handdesinfektionsmedel. Dubbla påsar ska användas för att kassera smutsiga blöjor och annat avfall. Engångsblöjor kan fortfarande kastas i hushållssoporna.

Du ska fortsätta att följa dessa anvisningar under minst 1 månad efter ditt barns behandling med Zolgensma. Tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska om du har frågor.

3. Hur Zolgensma ges

Zolgensma ges av en läkare eller sjuksköterska som är utbildad i behandling av ditt barns tillstånd.

Läkaren kommer att räkna ut mängden Zolgensma som ditt barn ska få enligt barnets vikt. Zolgensma ges intravenöst (i en ven) som en engångsinfusion (dropp) under cirka 1 timme.

Zolgensma ges endast EN gång till ditt barn.

Ditt barn kommer också att få prednisolon (eller någon annan kortikosteroid) via munnen med början 24 timmar innan han/hon får Zolgensma. Dosen kortikosteroid beror också på barnets vikt. Ditt barns läkare kommer att räkna ut den totala dos som ska ges.

Ditt barn kommer att få kortikosteroidbehandling dagligen under cirka 2 månader efter dosen av Zolgensma, eller tills barnets leverenzymerna minskar till en acceptabel nivå. Läkaren kommer att reducera kortikosteroiddosen långsamt tills behandlingen kan avslutas helt.

Om du har ytterligare frågor, kontakta ditt barns läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel ha biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare om ditt barn utvecklar någon av följande allvarliga biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- blåmärken eller blödning som håller i sig längre än vanligt om barnet har gjort sig illa – dessa kan vara tecken på lågt antal blodplättar
- blekgrå eller blå hudfärg, andningsbesvär (t.ex. snabb andning, andnöd), svullnad av armar och ben eller magen – dessa kan vara tecken på eventuella problem med hjärtat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- kräkningar, gulsot (guldfärgning av huden eller ögonvitrorna) eller minskad vakenhet - dessa kan vara tecken på skada på levern (inklusive leversvikt)
- blåmärken uppstår lätt, kramper (anfall) eller minskning av urinmängd – dessa kan vara tecken på trombotisk mikroangiopati.

Tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska om barnet utvecklar andra biverkningar. Dessa kan inkludera:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- öknningar av leverenzymmer som ses på blodprover.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- kräkningar
- feber.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zolgensma ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Följande uppgifter är avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal som kommer att förbereda och ge läkemedlet.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Injektionsflaskor ska transporteras i djupfryst tillstånd (vid eller under -60°C).

Vid mottagande ska injektionsflaskor omedelbart placeras i kylskåp vid 2°C till 8°C och förvaras i originalkartongen. Behandling med Zolgensma ska påbörjas inom 14 dagar från mottagande av injektionsflaskor.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Ej använt läkemedel eller avfall måste kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall. Eftersom detta läkemedel kommer att ges av en läkare, är läkaren ansvarig för korrekt destruktion av produkten. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är onasemnogen-abeparvovek. Varje injektionsflaska innehåller onasemnogen-abeparvovek med en nominell koncentration på 2×10^{13} vektorer/ml.
- Övriga innehållsämnen är trometamin, magnesiumklorid, natriumklorid, poloxamer 188 saltsyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zolgensma är en klar till lätt ogenomskinlig, färglös till lätt vitaktig infusionsvätska, lösning.

Zolgensma levereras i injektionsflaskor innehållande en nominell fyllnadsvolym på antingen 5,5 ml eller 8,3 ml. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Varje kartong innehåller mellan 2 och 14 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt! Se produktresumén före användning.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall ska följas.

Hantering

- Zolgensma ska hanteras aseptiskt under sterila förhållanden.
- Personlig skyddsutrustning (inklusive handskar, skyddsglasögon, laboratorierock och ärmskydd) ska användas vid hantering eller administrering av onasemnogen-abeparvovek. Personal med skär- eller skrapmärken på huden ska inte arbeta med onasemnogen-abeparvovek.
- Allt spill av onasemnogen-abeparvovek måste torkas upp med absorberande gasväv och spillområdet måste desinficeras med en blekningslösning följt av sprittorkar. Allt material som använts för upptorkning måste läggas i dubbla påsar och kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.
- Allt material som har kommit i kontakt med Zolgensma (t.ex. injektionsflaska, allt material som använts för injektion, inklusive sterila dukar och nålar) måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.

Oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering för Zolgensma måste undvikas.

I händelse av exponering av huden måste det drabbade området rengöras noggrant med tvål och vatten under minst 15 minuter. I händelse av exponering av ögon måste det drabbade området sköljas noggrant med vatten under minst 15 minuter.

Förvaring

Injektionsflaskor ska transporteras i djupfryst tillstånd (vid eller under $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$). Vid mottagande ska injektionsflaskor omedelbart placeras i kylskåp vid $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ till $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ och förvaras i originalkartongen. Behandling med Zolgensma ska initieras inom 14 dagar från mottagande av injektionsflaskor. Datum för mottagandet ska anges på originalkartongen innan produkten förvaras i kylskåpet.

Förberedelse

Injektionsflaskor ska tinas upp före användning

- För förpackningar innehållande upp till 9 injektionsflaskor – tina cirka 12 timmar i kylskåp ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ till $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller 4 timmar vid rumstemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ till $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- För förpackningar innehållande upp till 14 injektionsflaskor – tina cirka 16 timmar i kylskåp ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ till $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller 6 timmar vid rumstemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ till $25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Använd inte Zolgensma om det inte har tinat.

Läkemedlet ska inte frysas igen efter att det har tinat upp.

Snurra Zolgensma försiktigt efter att det har tinat upp. Skaka INTE.

Använd inte detta läkemedel om du noterar partiklar eller missfärgning när den frysta produkten har tinat upp och före administrering.

Zolgensma ska ges så snart som möjligt efter att det har tinat upp.

Administrering

Zolgensma ska endast ges EN gång till patienten.

Dosen Zolgensma och exakt antal injektionsflaskor som krävs för varje patient beräknas enligt patientens vikt (se produktresumén avsnitt 4.2 och 6.5).

Administrera Zolgensma genom att dra upp hela dosvolymen i sprutan. När dosvolymen har dragits upp i sprutan måste den administreras inom 8 timmar. Ta bort all luft i sprutan före administrering till patienten via en venkateter. Insättning av en andra kateter (back-up-kateter) rekommenderas vid en blockering i den primära katetern.

Zolgensma ska administreras med sprutpumpen som en intravenös engångsinfusion med en långsam infusion under cirka 60 minuter. Det ska bara administreras som en intravenös infusion. Det ska inte administreras som en snabb intravenös injektion eller bolus. Efter avslutad infusion ska slangen spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala riktlinjer för hantering av biologiskt avfall.

Tillfällig utsöndring av Zolgensma kan uppkomma, främst genom kroppsligt avfall. Vårdgivare och patientens familj ska få råd om att använda följande anvisningar för korrekt hantering av patientens kroppsvätskor och avföring:

- God handhygien (användning av skyddshandskar och noggrann handtvätt efteråt med tvål och rinnande varmt vatten eller ett alkoholbaserat handdesinfektionsmedel) krävs vid direktkontakt med patientens kroppsvätskor och avföring under minst 1 månad efter behandling med Zolgensma.
- Engångsblöjor ska förseglas i dubbla plastpåsar och kan kastas i hushållssoporna.