

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolgensma 2×10^{13} vectorgenomen/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Onasemnogene abeparvovec is een geneesmiddel voor gentherapie dat het humane 'survival motor neuron'-eiwit (SMN-eiwit) tot expressie brengt. Het is een niet-replicerende, recombinante, adenogeassocieerde, op virus serotype 9 (AAV9) gebaseerde vector die het cDNA van het humane SMN-gen bevat onder controle van de cytomegalovirusversterker/kippen- β -actine-hybride promotor.

Onasemnogene abeparvovec wordt bereid in humane embryonale niercellen door middel van recombinant-DNA-techniek.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke ml bevat onasemnogene abeparvovec met een nominale concentratie van 2×10^{13} vectorgenomen (vg). De injectieflacons bevatten een extraheerbaar volume van niet minder dan 5,5 ml of 8,3 ml. Het totale aantal injectieflacons en de combinatie van vulvolumes in elke eindverpakking worden aangepast aan de dosisvereisten voor individuele patiënten, afhankelijk van hun lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2 en 6.5).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,2 mmol natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Een heldere tot licht ondoorzichtige en kleurloze tot witachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zolgensma is geïndiceerd voor de behandeling van:

- patiënten met 5q spinale spieratrofie (SMA) met een bi-allelische mutatie in het *SMN1*-gen en een klinische diagnose van SMA-type 1 of
- patiënten met 5q SMA met een bi-allelische mutatie in het *SMN1*-gen en maximaal 3 kopieën van het *SMN2*-gen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd en toegediend in een klinisch centrum onder toezicht van een arts die ervaren is in het behandelen van patiënten met SMA.

Vóór toediening van onasemnogene abeparvovec dienen in de uitgangssituatie laboratoriumtesten te worden uitgevoerd, waaronder, maar niet beperkt tot:

- testen op AAV9-antistoffen met behulp van een op de juiste wijze gevalideerde test,
- leverfunctie: alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), totaal bilirubine, albumine, protrombinetijd, partiële tromboplastinetijd (PTT), en internationale genormaliseerde ratio (INR),
- creatinine,
- volledig bloedbeeld (waaronder hemoglobine en aantal bloedplaatjes), en
- troponine-I.

De noodzaak van nauwlettende monitoring van de leverfunctie, het aantal bloedplaatjes en troponine I na toediening en de noodzaak van een corticosteroïdenbehandeling moeten worden overwogen bij het vaststellen van de timing van de behandeling met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.4).

Vanwege het verhoogde risico op ernstige systemische immunrespons wordt aanbevolen dat patiënten klinisch stabiel zijn in hun algemene gezondheidstoestand (bijv. hydratatie en voedingstoestand, afwezigheid van infectie) voorafgaand aan de infusie met onasemnogene abeparvovec. In geval van acute of chronische ongecontroleerde actieve infecties moet behandeling worden uitgesteld tot de infectie is verdwenen en de patiënt klinisch stabiel is (zie subrubriek 4.2 'Immunomodulerend behandelingsschema' en 4.4 'Systemische immunrespons').

Dosering

Alleen voor intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis.

Patiënten krijgen een dosis van nominaal $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogene abeparvovec. Het totale volume wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.

Tabel 1 vermeldt de aanbevolen dosering voor patiënten met een lichaamsgewicht van 2,6 kg tot 21,0 kg.

Tabel 1 Aanbevolen dosering op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Dosis (vg)	Totaal dosisvolume ^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 OPMERKING: Het aantal injectieflacons per kit en het benodigde aantal kits is afhankelijk van het gewicht.

Het dosisvolume wordt berekend op basis van de bovengrens van de gewichtscategorie van het lichaamsgewicht van de patiënt.

Immunomodulerend behandelingsschema

Na toediening van onasemnogene abeparvovec ontstaat er een immuunrespons op de capside van de AAV9 (zie rubriek 4.4). Dit kan leiden tot verhoogde concentraties van leveraminotransferasen, verhoogde concentraties van troponine I of verlaagde aantallen bloedplaatjes (zie rubriek 4.4 en 4.8). Om de immuunrespons te temperen wordt immunomodulatie met corticosteroiden aanbevolen. Waar mogelijk moet het vaccinatieschema van de patiënt worden aangepast aan de gelijktijdige toediening van corticosteroiden voorafgaand aan en na de infusie met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.5).

Voorafgaand aan de start van het immunomodulerende behandelingsschema en voorafgaand aan de toediening van onasemnogene abeparvovec dient de patiënt te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van een actieve infectieziekte van welke aard dan ook.

Het wordt aanbevolen om vanaf 24 uur voorafgaand aan de infusie van onasemnogene abeparvovec een immunomodulerend behandelingsschema te starten volgens het onderstaande schema (zie tabel 2). Indien patiënten op enig moment niet adequaat reageren op het equivalent van 1 mg/kg/dag oraal prednisolon, op basis van het klinisch beloop van de patiënt, dient onmiddellijk overleg met een kindergastroenteroloog of -hepatoloog en aanpassing van het aanbevolen immunomodulerend behandelingsschema, waaronder verhoging van de dosis, langere duur of verlenging van de corticosteroid-afbouw, te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Indien behandeling met orale corticosteroiden niet wordt verdragen, kunnen intraveneuze corticosteroiden worden overwogen zoals klinisch geïndiceerd.

Tabel 2 Immunomodulerend behandelingsschema vóór en na infusie

Vóór infusie	24 uur voorafgaand aan onasemnogene abeparvovec	Prednisolon oraal 1 mg/kg/dag (of equivalent als een ander corticosteroid wordt gebruikt)
Na infusie	30 dagen (inclusief de dag waarop onasemnogene abeparvovec wordt toegediend)	Prednisolon oraal 1 mg/kg/dag (of equivalent als een ander corticosteroid wordt gebruikt)
	Gevolgd door 28 dagen: <i>Voor patiënten met niet-afwijkende resultaten (normaal klinisch onderzoek, normaal totaal bilirubine, en wier ALAT- en ASAT-waarden beide lager zijn dan 2 × bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN)) aan het einde van de periode van 30 dagen:</i> of <i>Voor patiënten met een afwijkende leverfunctie aan het eind van de periode van 30 dagen: voortzetten totdat de ASAT- en de ALAT-waarden lager zijn dan 2 × ULN en alle andere beoordelingen (bijv. totaal bilirubine) zich weer binnen het normale bereik bevinden, gevolgd door afbouwen gedurende 28 dagen of langer indien nodig.</i>	Systemische corticosteroiden moeten geleidelijk afgebouwd worden. Afbouwen van prednisolon (of equivalent als een ander corticosteroid wordt gebruikt), bijv. 2 weken 0,5 mg/kg/dag en vervolgens 2 weken 0,25 mg/kg/dag oraal prednisolon
		Systemische corticosteroiden (overeenkomend met orale prednisolon 1 mg/kg/dag) Systemische corticosteroiden moeten geleidelijk afgebouwd worden.

De leverfunctie (ALAT, ASAT, totaal bilirubine) moet regelmatig worden gecontroleerd gedurende ten minste 3 maanden na de infusie van onasemnogene abeparvovec (wekelijks in de eerste maand en gedurende de gehele afbouwperiode van de corticosteroiden, gevolgd door om de twee weken gedurende nog een maand), en op andere tijdstippen zoals klinisch geïndiceerd. Patiënten met verslechterende leverfunctietestresultaten en/of klachten of symptomen van acute ziekte moeten onmiddellijk klinisch worden beoordeeld en nauwlettend worden gevolgd (zie rubriek 4.4).

Indien door de arts in plaats van prednisolon een ander corticosteroid wordt gebruikt, dienen - in voorkomend geval - dezelfde overwegingen en dezelfde werkwijze te worden gevolgd om de dosis na 30 dagen af te bouwen.

Speciale patiëntencategorieën

Nierfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van onasemnogene abeparvovec zijn niet vastgesteld bij patiënten met een nierfunctiestoornis en behandeling met onasemnogene abeparvovec moet zorgvuldig worden overwogen. Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met ALAT-, ASAT-, totale bilirubinewaarden (behalve omwille van neonatale geelzucht) $>2 \times$ ULN of positieve serologie voor hepatitis B of hepatitis C werden niet bestudeerd in de klinische onderzoeken met onasemnogene abeparvovec. Behandeling met onasemnogene abeparvovec moet zorgvuldig worden overwogen bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 4.8). Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen.

OSMNI/ISMN2 genotype

Bij patiënten met een bi-allelische mutatie in het *SMN1*-gen en slechts één kopie van *SMN2* dient aanpassing van de dosis niet te worden overwogen (zie rubriek 5.1).

Antistoffen tegen AAV9

Bij patiënten met AAV9-antistoftiters boven 1:50 in de uitgangssituatie, dient aanpassing van de dosis niet te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van onasemnogene abeparvovec bij premature pasgeborenen die de a terme gestatieleeftijd nog niet hebben bereikt, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Toediening van onasemnogene abeparvovec moet zorgvuldig worden overwogen omdat gelijktijdige behandeling met corticosteroiden een negatief effect kan hebben op de neurologische ontwikkeling.

Er is beperkte ervaring bij patiënten van 2 jaar en ouder of met een lichaamsgewicht boven de 13,5 kg. De veiligheid en werkzaamheid van onasemnogene abeparvovec bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. De data die op dit moment beschikbaar zijn, worden beschreven in rubriek 5.1. Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen (zie tabel 1).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Onasemnogene abeparvovec wordt toegediend als een éénmalige intraveneuze infusie. Het moet met een spuitpomp worden toegediend als een eenmalige intraveneuze infusie met een langzame infusie gedurende ongeveer 60 minuten. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze injectie of bolus.

Het is raadzaam een tweede katheter (back-upkatheter) in te brengen voor het geval de eerste katheter geblokkeerd raakt. Na afloop van de infusie moet de lijn met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden gespoeld.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat een genetisch gemodificeerd organisme. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten daarom gepaste voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas en armbeschermers moeten worden gebruikt) bij het hanteren of toedienen van het geneesmiddel (zie rubriek 6.6).

Voor gedetailleerde instructies over bereiding, hantering, accidentele blootstelling en verwijdering (inclusief de juiste hantering van lichaamsafval) van onasemnogene abeparvovec, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Vooraf bestaande immuniteit voor AAV9

Vorming van antistoffen tegen AAV9 kan plaatsvinden na natuurlijke blootstelling. Er zijn verschillende onderzoeken naar de prevalentie van antistoffen tegen AAV9 in de algemene populatie uitgevoerd die lage niveaus van eerdere blootstelling aan AAV9 aantonen bij pediatrische patiënten. Voorafgaand aan de infusie met onasemnogene abeparvovec moeten patiënten getest worden op de aanwezigheid van antistoffen tegen AAV9. Bij AAV9-antistoftiters boven 1:50 kan de test herhaald worden. Het is nog niet bekend of, en zo ja onder welke omstandigheden, onasemnogene abeparvovec veilig en effectief kan worden toegediend indien er sprake is van AAV9-antistoffen boven 1:50 (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Gevorderde SMA

Aangezien SMA leidt tot progressieve en niet-reversibele beschadiging van motorische neuronen, is het voordeel van onasemnogene abeparvovec bij symptomatische patiënten afhankelijk van de graad van de ziektelast op het moment van de behandeling, waarbij vroegere behandeling resulteert in een mogelijk groter voordeel. Hoewel patiënten met gevorderde symptomatische SMA niet dezelfde ontwikkeling van de grove motoriek als niet-aangedane gezonde leeftijdgenoten zullen bereiken, kunnen ze klinisch baat hebben bij de genvervangings therapie, afhankelijk van de mate waarin de ziekte is gevorderd op het moment van de behandeling (zie rubriek 5.1).

De behandelend arts moet rekening houden met het feit dat het voordeel veel kleiner is bij patiënten met ernstige spierzwakte en ademhalingsinsufficiëntie, patiënten die continu beademd worden en patiënten die niet kunnen slikken.

Het voordeel/risicoprofiel van onasemnogene abeparvovec is niet vastgesteld bij patiënten met gevorderde SMA die in leven worden gehouden door middel van continue beademing en bij wie geen verbetering meer kan optreden.

Immunogeniciteit

Na de infusie met onasemnogene abeparvovec ontstaat er een immuunrespons op de capside van de AAV9, inclusief de vorming van antistoffen tegen de AAV9-capside en T-cel gemedieerde immuunrespons, ondanks het immunomodulerend behandelingsschema dat wordt aanbevolen in rubriek 4.2 (zie ook onderstaande subrubriek ‘*Systemische immuunrespons*’).

Levertoxiciteit

Immuungemedieerde levertoxiciteit uit zich over het algemeen in verhoogde ALAT- en/of ASAT-waarden. Acute, ernstige leverschade en acuut leverfalen, waaronder fatale gevallen, zijn gemeld bij gebruik van onasemnogene abeparvovec, meestal binnen 2 maanden na infusie en ondanks het ontvangen van corticosteroiden vóór en na infusie. Immuungemedieerde levertoxiciteit kan een aanpassing van het immunomodulerende behandelingsschema, inclusief langere duur, verhoogde dosering of verlenging van de afbouw van corticosteroiden noodzakelijk maken (zie rubriek 4.8).

- De risico's en voordelen van behandeling met onasemnogene abeparvovec moeten zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met een vooraf bestaande leverfunctiestoornis.
- Patiënten met een vooraf bestaande leverfunctiestoornis of een acute levervirusinfectie kunnen een hoger risico lopen op acute, ernstige leverschade (zie rubriek 4.2).
- De gegevens van een kleine studie bij kinderen met een gewicht van $\geq 8,5$ kg tot ≤ 21 kg (in de leeftijd van ongeveer 1,5 tot 9 jaar) wijzen op een hogere frequentie van ASAT- of ALAT-verhogingen (bij 23 van de 24 patiënten) in vergelijking met de frequenties van ASAT/ALAT-verhogingen die zijn waargenomen in andere studies bij patiënten met een gewicht van $< 8,5$ kg (bij 31 van de 99 patiënten) (zie rubriek 4.8).
- Toediening van een AAV-vector leidt vaak tot aminotransferaseverhogingen.
- Acute, ernstige leverschade en acuut leverfalen zijn opgetreden met onasemnogene abeparvovec. Gevallen van acuut leverfalen met fatale afloop werden gemeld (zie rubriek 4.8).
- Vóór de infusie moet bij elke patiënt de leverfunctie worden beoordeeld door middel van klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek (zie rubriek 4.2).
- Om mogelijke aminotransferaseverhogingen te beperken, moet bij elke patiënt vóór en na de infusie met onasemnogene abeparvovec een systemisch corticosteroid worden toegediend (zie rubriek 4.2).
- De leverfunctie moet gedurende ten minste 3 maanden na de infusie regelmatig worden gecontroleerd, en op andere tijdstippen zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).
- Patiënten met verslechterende leverfunctietestresultaten en/of klachten of symptomen van acute ziekte moeten onmiddellijk klinisch worden beoordeeld en nauwlettend worden gevolgd.
- Indien leverschade wordt vermoed, wordt onmiddellijk overleg met een kindergastroenteroloog of -hepatoloog, aanpassing van het aanbevolen immunomodulerende behandelingsschema en verdere onderzoeken aanbevolen (bijv. albumine, protrombintijd, PTT en INR).

ASAT/ALAT/totaal bilirubine moeten wekelijks beoordeeld worden gedurende de eerste maand na de infusie van onasemnogene abeparvovec en gedurende de gehele periode van afbouw van de corticosteroiden. Afbouw van prednisolon mag niet worden overwogen totdat de ASAT/ALAT-spiegel lager is dan $2 \times \text{ULN}$ en alle andere beoordelingen (bijv. totaal bilirubine) weer binnen het normale bereik komen (zie rubriek 4.2). Als de patiënt aan het eind van de afbouwperiode van het corticosteroid klinisch stabiel is met onbeduidende bevindingen, moet de leverfunctie nog een maand om de twee weken worden gecontroleerd.

Trombocytopenie

In klinisch onderzoek met onasemnogene abeparvovec zijn voorbijgaande afnames van het aantal bloedplaatjes waargenomen, waarvan sommige de criteria voor trombocytopenie bereikten. In de meeste gevallen trad de laagste bloedplaatjeswaarde op in de eerste week na de infusie met onasemnogene abeparvovec.

Postmarketing-gevallen van bloedplaatjes $< 25 \times 10^9/l$ werden gemeld binnen drie weken na toediening.

Het aantal bloedplaatjes moet vóór de infusie met onasemnogene abeparvovec worden gemeten en moet nauwkeurig worden gecontroleerd gedurende de eerste drie weken na de infusie en vervolgens met regelmaat, ten minste wekelijks gedurende de eerste maand en om de twee weken gedurende de tweede en de derde maand totdat het aantal bloedplaatjes genormaliseerd is tot de waarde in de uitgangssituatie.

De gegevens van een kleine studie bij kinderen met een gewicht van $\geq 8,5$ kg tot ≤ 21 kg (in de leeftijd van ongeveer 1,5 tot 9 jaar) wijzen op een hogere frequentie van trombocytopenie (bij 20 van de 24 patiënten) in vergelijking met de frequenties van trombocytopenie waargenomen in andere studies bij patiënten met een gewicht van $< 8,5$ kg (bij 22 van de 99 patiënten) (zie rubriek 4.8).

Trombotische microangiopathie

Verscheidene gevallen van trombotische microangiopathie (TMA) werden gemeld met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.8). Gevallen traden over het algemeen op binnen de eerste twee weken na de infusie met onasemnogene abeparvovec. TMA is een acute en levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopathische hemolytische anemie. Gevallen met fatale afloop werden gemeld. Acuut nierfalen werd tevens geobserveerd. In sommige gevallen werd de gelijktijdige activering van het immuunsysteem (zoals bij infecties en vaccinaties) gemeld (zie rubriek 4.2 en 4.5 voor informatie over de toediening van vaccinaties).

Trombocytopenie is een belangrijk kenmerk van TMA. Daarom moet het aantal bloedplaatjes nauwkeurig worden gecontroleerd gedurende de eerste drie weken na de infusie en vervolgens met regelmaat (zie subrubriek Trombocytopenie). In het geval van trombocytopenie moet verdere evaluatie onmiddellijk worden uitgevoerd, inclusief diagnostische tests voor hemolytische anemie en nierfunctiestoornissen. Als patiënten klachten, verschijnselen of laboratoriumresultaten vertonen die wijzen op TMA, dient direct gespecialiseerd advies te worden ingewonnen, en dient TMA onmiddellijk behandeld te worden zoals klinisch geïndiceerd. Zorgverleners moeten worden geïnformeerd over klachten en verschijnselen van TMA en moeten worden geadviseerd om dringende medische hulp in te roepen als dergelijke verschijnselen optreden.

Verhoogd troponine-I

Na de infusie met onasemnogene abeparvovec zijn verhogingen van cardiale troponine-I-concentraties waargenomen (zie rubriek 4.8). Verhoogde troponine-I-concentraties die bij sommige patiënten worden waargenomen, kunnen wijzen op mogelijk letsel aan myocardweefsel. Op basis van deze bevindingen en de waargenomen cardiale toxiciteit bij muizen moeten de troponine-I-concentraties worden gemeten vóór de infusie met onasemnogene abeparvovec en gecontroleerd gedurende ten minste 3 maanden na de infusie met onasemnogene abeparvovec of totdat de concentraties zich weer binnen het normale referentiebereik voor SMA-patiënten bevinden. Overweeg, indien nodig, om een hartspecialist te raadplegen.

Systemische immuunrespons

Vanwege het verhoogde risico op ernstige systemische immuunrespons wordt aanbevolen dat patiënten klinisch stabiel zijn in hun algemene gezondheidstoestand (bijv. hydratatie en voedingstoestand, afwezigheid van infectie) voorafgaand aan de infusie met onasemnogene abeparvovec. Behandeling moet niet tegelijk worden gestart met actieve infecties, hetzij acute (zoals acute luchtweginfecties of acute hepatitis) hetzij ongecontroleerde chronische infecties (zoals chronische actieve hepatitis B), totdat de infectie is verdwenen en de patiënt klinisch stabiel is (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Het immunomodulerend behandelingsschema (zie rubriek 4.2) kan ook effect hebben op de immuunrespons op infecties (bijv. luchtweginfecties), wat mogelijk leidt tot een ernstiger klinisch beloop van de infectie. Patiënten met een infectie werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken met onasemnogene abeparvovec. Verhoogde waakzaamheid vóór en na de infusie met onasemnogene abeparvovec is geboden bij de preventie, controle, en behandeling van een infectie. Seizoensgebonden profylactische behandelingen, ter voorkoming van infecties met respiratoir syncytieel virus (RSV), worden aanbevolen en dienen up-to-date te zijn. Waar mogelijk moet het vaccinatieschema van de patiënt worden aangepast aan de gelijktijdige toediening van corticosteroiden voorafgaand aan en na de infusie met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.5).

Als de duur van de behandeling met corticosteroiden wordt verlengd of de dosis wordt verhoogd, moet de behandelend arts bekend zijn met de mogelijkheid van bijnierinsufficiëntie.

Risico op tumorgeniciteit als gevolg van vectorintegratie

Er bestaat een theoretisch risico op tumorgeniciteit als gevolg van integratie van het DNA van de AAV-vector in het genoom.

Onasemnogene abeparvovec bestaat uit een niet-replicerend AAV9 vector waarvan het DNA grotendeels in episodale vorm blijft bestaan. Zeldzame gevallen van willekeurige vectorintegratie in het menselijk DNA zijn mogelijk met recombinante AAV. De klinische relevantie van individuele integratiegebeurtenissen is onbekend, maar er wordt erkend dat individuele integratiegebeurtenissen mogelijk kunnen bijdragen tot een risico op tumorgeniciteit.

Tot nu toe zijn er geen gevallen gemeld van maligniteiten geassocieerd met een behandeling met onasemnogene abeparvovec. In het geval van een tumor, moet er contact worden opgenomen met de vergunninghouder om advies te verkrijgen over het verzamelen van monsters voor onderzoek.

Uitscheiding

Onasemnogene abeparvovec wordt tijdelijk uitgescheiden, voornamelijk via afvalproducten van het lichaam. Verzorgers en gezinsleden van de patiënt moeten geadviseerd worden over de volgende instructies met betrekking tot een correcte hantering van ontlasting van de patiënt:

- een goede handhygiëne is vereist bij direct contact met lichaamsafval van de patiënt gedurende minimaal 1 maand na behandeling met onasemnogene abeparvovec.
- wegwerpluiers moeten in afgesloten dubbele plastic zakken worden geplaatst en kunnen met het huishoudelijk afval worden verwijderd.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten behandeld met Zolgensma mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 4,6 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,23% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Elke injectieflacon van 5,5 ml bevat 25,3 mg natrium en elke injectieflacon van 8,3 ml bevat 38,2 mg natrium.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De ervaring met het gebruik van onasemnogene abeparvovec bij patiënten die hepatotoxische geneesmiddelen krijgen of hepatotoxische stoffen gebruiken, is beperkt. De veiligheid van onasemnogene abeparvovec bij deze patiënten is niet vastgesteld.

De ervaring met het gebruik van gelijktijdige op 5q SMA gerichte middelen, is beperkt.

Vaccinaties

Waar mogelijk moet het vaccinatieschema van de patiënt worden aangepast aan de gelijktijdige toediening van corticosteroïden voorafgaand aan en na de infusie met onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.2 en 4.4). Seizoensgebonden RSV-profylaxe wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4). Levende vaccins, zoals het BMR- en het varicellavaccin, mogen niet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met een immunosuppressieve dosis steroïden (d.w.z. ≥ 2 weken dagelijkse behandeling met 20 mg of 2 mg/kg lichaamsgewicht prednisolon of een equivalent).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding bij de mens zijn niet beschikbaar en er is geen vruchtbaarheids- of reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Onasemnogene abeparvovec heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van onasemnogene abeparvovec werd onderzocht bij 99 patiënten die onasemnogene abeparvovec kregen aan de aanbevolen dosis ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) in 5 open-label klinische onderzoeken. De meest frequent gemelde bijwerkingen na toediening waren verhoogd leverenzymen (24,2%), hepatotoxiciteit (9,1%), braken (8,1%), trombocytopenie (6,1%), troponine verhoogd (5,1%) en pyrexie (5,1%) (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 3 zijn de bijwerkingen weergegeven die met onasemnogene abeparvovec zijn waargenomen bij alle patiënten die behandeld werden met een intraveneuze infusie met de aanbevolen dosis en waarbij een oorzakelijk verband met de behandeling is vastgesteld. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 **Lijst van bijwerkingen van onasemnogene abeparvovec**

Bijwerkingen volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse, -voorkeursterm en frequentie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Trombocytopenie ¹⁾
Soms	Trombotische microangiopathie ²⁾³⁾
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Braken
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Hepatotoxiciteit ⁴⁾
Soms	Acuut leverfalen ²⁾³⁾
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pyrexie
Onderzoeken	
Zeer vaak	Leverenzymen verhoogd ⁵⁾
Vaak	Troponine verhoogd ⁶⁾
¹⁾ Trombocytopenie waaronder trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd. ²⁾ Behandelingsgerelateerde bijwerkingen gemeld buiten de premarketing klinische onderzoeken, waaronder in de postmarketingsetting. ³⁾ Waaronder gevallen met fatale afloop. ⁴⁾ Hepatotoxiciteit waaronder hepatische steatose en hypertransaminasemie. ⁵⁾ Leverenzymen verhoogd waaronder alanine-aminotransferase verhoogd, ammonium verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzymen verhoogd, leverfunctietest verhoogd en transaminasen verhoogd. ⁶⁾ Troponine verhoogd waaronder troponine verhoogd, troponine T verhoogd, en troponine I verhoogd (gemeld buiten de klinische onderzoeken, waaronder in de postmarketingsetting).	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*Lever- en galaandoeningen*

In het klinische ontwikkelingsprogramma (zie rubriek 5.1) zijn verhoogde transaminasen $> 2 \times \text{ULN}$ (en in sommige gevallen $> 20 \times \text{ULN}$) waargenomen bij 31% van de patiënten die behandeld werden met de aanbevolen dosis. Deze patiënten waren klinisch asymptomatisch en geen van hen had klinisch significante verhogingen van bilirubine. Verhogingen van serumtransaminasen losten gewoonlijk op met behandeling met prednisolon en patiënten herstelden zonder klinische gevolgen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

In de postmarketingsetting, waren er meldingen van kinderen die klachten en verschijnselen ontwikkelden van acuut leverfalen (bijv. geelzucht, coagulopathie, encefalopathie) meestal binnen 2 maanden na de behandeling met onasemnogene abeparvovec, ondanks het krijgen van corticosteroiden voor en na de infusie. Gevallen van acuut leverfalen met fatale afloop werden gemeld.

In een onderzoek (COAV101A12306) met 24 kinderen met een gewicht van $\geq 8,5$ kg tot ≤ 21 kg (in de leeftijd van ongeveer 1,5 tot 9 jaar; 21 stopten met eerdere SMA-behandeling) werden verhoogde transaminasen waargenomen bij 23 van de 24 patiënten. De patiënten waren asymptomatisch en er waren geen verhogingen van bilirubine. De ASAT- en ALAT-verhogingen werden behandeld door corticosteroiden te gebruiken, meestal met een verlengde duur (in week 26 kregen 17 patiënten nog prednisolon, in week 52 kregen 6 patiënten nog steeds prednisolon) en/of een hogere dosis.

Voorbijgaande trombocytopenie

In het klinische ontwikkelingsprogramma (zie rubriek 5.1) werd voorbijgaande trombocytopenie op verschillende tijdstippen na de toediening waargenomen die doorgaans binnen twee weken verdween. De afnames van het aantal bloedplaatjes waren meer uitgesproken gedurende de eerste week van de behandeling. Postmarketing-gevallen van bloedplaatjes $< 25 \times 10^9/l$ werden gemeld binnen drie weken na toediening (zie rubriek 4.4).

In een onderzoek (COAV101A12306) met 24 kinderen met een gewicht van $\geq 8,5$ kg tot ≤ 21 kg (in de leeftijd van ongeveer 1,5 tot 9 jaar) werd trombocytopenie waargenomen bij 20 van de 24 patiënten.

Verhogingen in troponine I-concentraties

Na de infusie met onasemnogene abeparvovec zijn verhogingen van cardiale troponine I-concentraties tot 0,2 mcg/l waargenomen. In het klinische studieprogramma werden er geen klinisch duidelijke cardiale bevindingen waargenomen na toediening van onasemnogene abeparvovec (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

In de klinische onderzoeken werden vóór en na de gentherapie antistoffen tegen AAV9 gemeten (zie rubriek 4.4). Alle patiënten die onasemnogene abeparvovec ontvingen, hadden een AAV9-antistoftiter van 1:50 of lager vóór de behandeling. Gemiddelde verhogingen van de AAV9-antistoftiter ten opzichte van de uitgangssituatie werden bij alle patiënten waargenomen op elk van de meetpunten behalve 1 voor antistoftiters tegen AAV9-peptide, wat wijst op een normale respons op niet-eigen viraal antigeen. Sommige patiënten hadden AAV9-antistoftiters die hoger waren dan het kwantificatieniveau, maar de meeste van deze patiënten hadden geen potentieel klinisch significante bijwerkingen. Er is dus geen verband vastgesteld tussen hoge AAV9-antistoftiters en de kans op bijwerkingen of werkzaamheidsparameters.

In het klinisch onderzoek AVXS-101-CL-101 werden 16 patiënten gescreend op AAV9-antistoftiters: 13 patiënten hadden titers beneden 1:50 en werden in het onderzoek opgenomen; drie patiënten hadden titers boven 1:50, van wie twee opnieuw getest werden na stopzetting van de borstvoeding. Bij hen werden vervolgens titers beneden 1:50 gemeten en beide patiënten werden alsnog opgenomen in het onderzoek. Er is geen informatie over het feit of borstvoeding moet worden beperkt bij moeders die mogelijk seropositief zijn voor antistoffen tegen AAV9. Vóór de behandeling met onasemnogene abeparvovec hadden alle patiënten een AAV9-antistoftiter van minder dan of gelijk aan 1:50 en vervolgens vertoonden zij een verhoging van de AAV9-antistoftiter tot minimaal 1:102.400 en maximaal 1:819.200.

De detectie van antistofvorming is sterk afhankelijk van de gevoeligheid en de specificiteit van de test. Bovendien kan de waargenomen incidentie van positiviteit voor antistoffen (waaronder neutraliserende antistoffen) in een test door verschillende factoren beïnvloed worden, waaronder de methodologie van de test, de hantering van het monster, het tijdstip van monsternamen, gelijktijdige medicatie en een onderliggende ziekte.

Geen enkele patiënt die met onasemnogene abeparvovec behandeld werd, vertoonde een immuunrespons op het transgen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens van klinisch onderzoek beschikbaar met betrekking tot overdosering van onasemnogene abeparvovec. Het is raadzaam de dosis prednisolon aan te passen en een zorgvuldige klinische observatie en controle van de laboratoriumparameters uit te voeren (inclusief klinische chemie en hematologie) voor een systemische immuunrespons (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor aandoeningen van het skeletspierstelsel, ATC-code: M09AX09

Werkingsmechanisme

Onasemnogene abeparvovec is een gentherapie die ontwikkeld is om een functionele kopie van het 'survival motor neuron'-gen (*SMN1-gen*) in te brengen in de getransduceerde cellen om de monogene grondoorzaak van de ziekte aan te pakken. Door in een alternatieve bron van SMN-eiwitexpressie in motorische neuronen te voorzien, verwacht men dat dit de overleving en de werking van getransduceerde motorische neuronen bevordert.

Onasemnogene abeparvovec is een niet-replicerende, recombinante AAV9-vector die gebruik maakt van AAV9-capside om een stabiel, volledig functionerend, humaan *SMN*-transgen af te leveren. Er is aangetoond dat de AAV9-capside de bloed-hersenbarrière passeert en motorische neuronen transduceert. Het *SMN1*-gen dat aanwezig is in onasemnogene abeparvovec is ontwikkeld om als een DNA-episoom in de kern van getransduceerde cellen te verblijven en wordt naar verwachting gedurende langere tijd stabiel tot expressie gebracht in post-mitotische cellen. Van het AAV9-virus is niet bekend dat het aandoeningen zou veroorzaken bij de mens. Het transgen wordt ingebracht in doelcellen als een zelf-complementair, dubbelstrengs molecuul. De expressie van het transgen wordt aangestuurd door een constitutieve promotor (door het cytomegalovirus versterkt kippen- β -actine hybride), wat tot een continue en duurzame expressie van het SMN-eiwit leidt. Bewijs van het werkingsmechanisme is ondersteund door niet-klinisch onderzoek en gegevens met betrekking tot de biologische distributie bij de mens.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

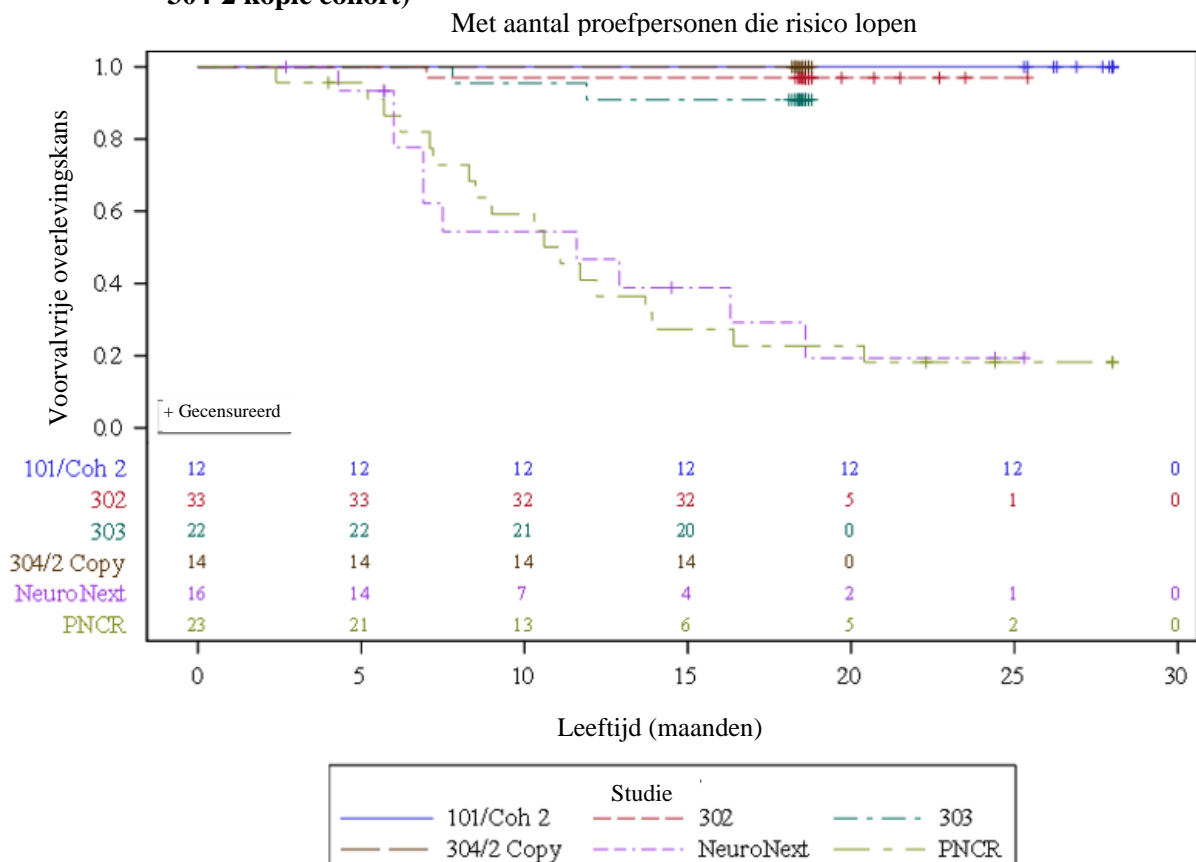
Fase 3-onderzoek AVXS-101-CL-303 bij patiënten met SMA-type 1

AVXS-101-CL-303 (onderzoek CL-303) is een open-label fase 3-onderzoek met één enkele groep en een enkelvoudige dosis ter beoordeling van intraveneuze toediening van een therapeutische dosis onasemnogene abeparvovec ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). In dit onderzoek werden 22 patiënten met type 1 SMA en 2 kopieën van *SMN2* opgenomen. Voor de behandeling met onasemnogene abeparvovec had geen van de 22 patiënten niet-invasieve ventilatie (NIV)-ondersteuning nodig, en alle patiënten konden uitsluitend oraal eten (d.w.z. niet-orale voeding was niet nodig). De gemiddelde *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND)-score bij baseline bedroeg 32,0 (spreiding: 18 tot 52). De gemiddelde leeftijd van de 22 patiënten op het moment van de toediening was 3,7 maanden (0,5 tot 5,9 maanden).

Van de 22 opgenomen patiënten overleefden 21 patiënten zonder permanente ventilatie (d.w.z. voorvalvrije overleving) tot een leeftijd van $\geq 10,5$ maanden, 20 patiënten overleefden tot een leeftijd van ≥ 14 maanden (co-primair werkzaamheidseindpunt), en 20 patiënten overleefden voorvalvrij tot een leeftijd van ≥ 18 maanden.

Drie patiënten maakten het onderzoek niet af en bij 2 van deze 3 patiënten deed zich een voorval (overlijden of continue beademing) voor, waardoor de voorvalvrije overleving (in leven zonder continue beademing) op een leeftijd van 14 maanden 90,9% (95%-BI: 79,7%; 100,0%) bedroeg, zie Figuur 1.

Figuur 1 Tijd (maanden) tot overlijden of continue beademing in samengevoegde onderzoeken naar onasemnogene abeparvovec IV (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304-2 kopie cohort)



PNCR = cohort met een natuurlijk beloop in pediatriesch neuromusculair klinisch onderzoek (*Pediatric Neuromuscular Clinical Research*).

NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, cohort met een natuurlijk beloop

Voor de 14 patiënten die in onderzoek CL-303 de mijlpaal van zelfstandig zitten gedurende ten minste 30 seconden bij eender welk bezoek tijdens het onderzoek bereikten, bedroeg de mediane leeftijd op het moment dat deze mijlpaal voor het eerst werd aangetoond 12,6 maanden (spreiding: 9,2 en 18,6 maanden). Dertien patiënten (59,1%) bevestigden de mijlpaal van zelfstandig zitten gedurende ten minste 30 seconden tijdens het bezoek op 18 maanden (coprimair eindpunt, $p < 0,0001$). Eén patiënt bereikte de mijlpaal van zelfstandig zitten gedurende 30 seconden op een leeftijd van 16 maanden, maar deze mijlpaal werd niet bevestigd tijdens het bezoek op 18 maanden. De met videobeelden bevestigde mijlpalen voor ontwikkeling bij patiënten in onderzoek CL-303 zijn samengevat in tabel 4. Drie patiënten bereikten geen enkele motorische mijlpaal (13,6%) en nog 3 andere patiënten (13,6%) bereikten hoofdcontrole als maximale motorische mijlpaal vóór het laatste onderzoeksbezoek op de leeftijd van 18 maanden.

Tabel 4 Mediane tijd tot het bereiken van met videobeelden gedocumenteerde motorische mijlpalen in onderzoek CL-303

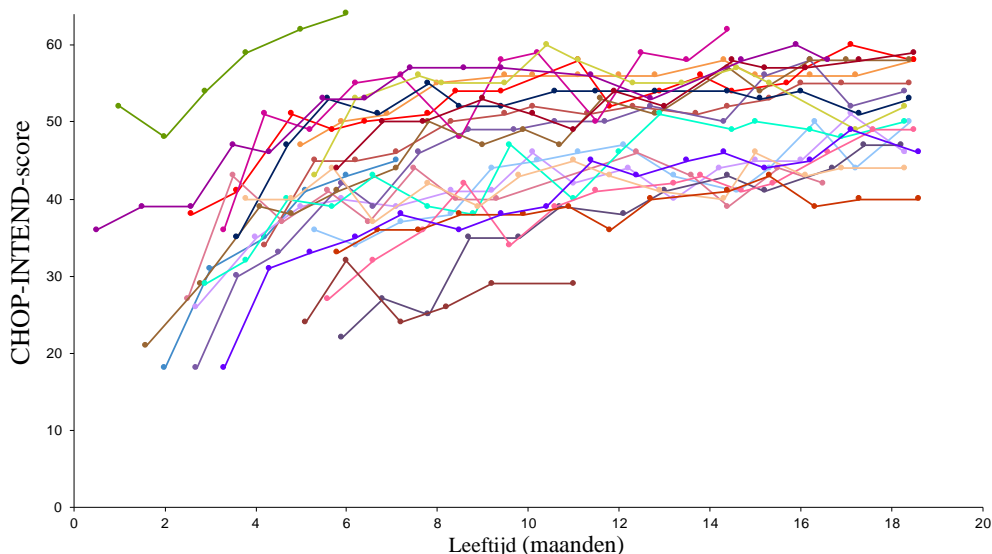
Met videobeelden gedocumenteerde mijlpaal	Aantal patiënten die de mijlpaal bereiken n/N (%)	Mediane leeftijd tot het bereiken van de mijlpaal (maanden)	95%-betrouwbaarheidsinterval
Hoofdcontrole	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Rollen van rug naar zij	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Zitten zonder steun gedurende 30 seconden (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Zitten zonder steun gedurende ten minste 10 seconden (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

* Op basis van een klinisch beoordeling werd van 2 patiënten gemeld dat zij hoofdcontrole hadden in de uitgangssituatie.

Eén patiënt (4,5%) kon ook met hulp lopen op een leeftijd van 12,9 maanden. Op basis van het natuurlijke beloop van de ziekte werd verwacht dat patiënten die aan de inclusiecriteria van het onderzoek voldeden er niet in zouden slagen om zonder steun te zitten. Daarnaast waren 18 van de 22 patiënten onafhankelijk van beademingsondersteuning op de leeftijd van 18 maanden.

Verbeteringen in de motoriek werden ook waargenomen in metingen op basis van de CHOP-INTEND, zie figuur 2. Eenentwintig patiënten (95,5%) bereikten een CHOP-INTEND-score ≥ 40 , 14 patiënten (63,6%) bereikten een CHOP-INTEND-score ≥ 50 , en 9 patiënten (40,9%) bereikten een CHOP-INTEND-score ≥ 58 . Patiënten met onbehandelde SMA-type 1 bereiken bijna nooit een CHOP-INTEND-score ≥ 40 . Het bereiken van een motorische mijlpaal werd waargenomen bij sommige patiënten ondanks de zich stabiliserende scores van CHOP-INTEND. Er werd geen duidelijke correlatie waargenomen tussen de CHOP-INTEND-scores en het bereiken van een motorische mijlpaal.

Figuur 2 CHOP-INTEND-scores voor motoriek in onderzoek CL-303 (N=22)



Fase 3-onderzoek AVXS-101-CL-302 bij patiënten met SMA-type 1

AVXS-101-CL-302 (onderzoek CL-302) is een fase 3, open-label, enkelarmig, enkele dosis onderzoek waarin onasemnogene abeparvovec werd toegediend als een intraveneuze infusie aan de therapeutische dosis ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg). Drieëndertig patiënten werden opgenomen met SMA-type 1 en 2 kopieën van *SMN2*. Vóór de behandeling met onasemnogene abeparvovec meldden 9 patiënten (27,3%) beademing en 9 patiënten (27,3%) voedingsondersteuning. De gemiddelde CHOP-INTEND-score van de 33 patiënten bij baseline bedroeg 27,9 (spreiding: 14 tot 55). De gemiddelde leeftijd van de 33 patiënten op het moment van de behandeling bedroeg 4,1 maanden (spreiding: 1,8 tot 6 maanden).

Van de 33 opgenomen patiënten (Efficacy Completers-populatie) was één patiënt (3%) gedoseerd buiten het leeftijdsbereik in het protocol en daarom niet opgenomen in de 'intent to treat' (ITT)-populatie. Van de 32 patiënten in de ITT-populatie overleed één patiënt tijdens het onderzoek door ziekteprogressie.

Van de 32 patiënten in de ITT-populatie bereikten 14 patiënten (43,8%) de mijlpaal van zitten zonder ondersteuning gedurende minstens 10 seconden bij elk bezoek tot en met het bezoek op 18 maanden (primair werkzaamheidseindpunt). De mediane leeftijd wanneer deze mijlpaal eerst bereikt werd, bedroeg 15,9 maanden (spreiding: 7,7 tot 18,6 maanden). Eenendertig patiënten (96,9%) in de ITT-populatie overleefden zonder permanente beademing (i.e. voorvalvrije overleving) tot de leeftijd van ≥ 14 maanden (secundair werkzaamheidseindpunt).

De bijkomende op video bevestigde ontwikkelingsmijlpalen voor patiënten in de Efficacy Completers populatie in onderzoek CL-302 bij elk bezoek tot en met het bezoek op 18 maanden worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5 Mediane tijd tot bereiken van op video bevestigde motorische mijlpalen in onderzoek CL-302 (Efficacy Completers populatie)

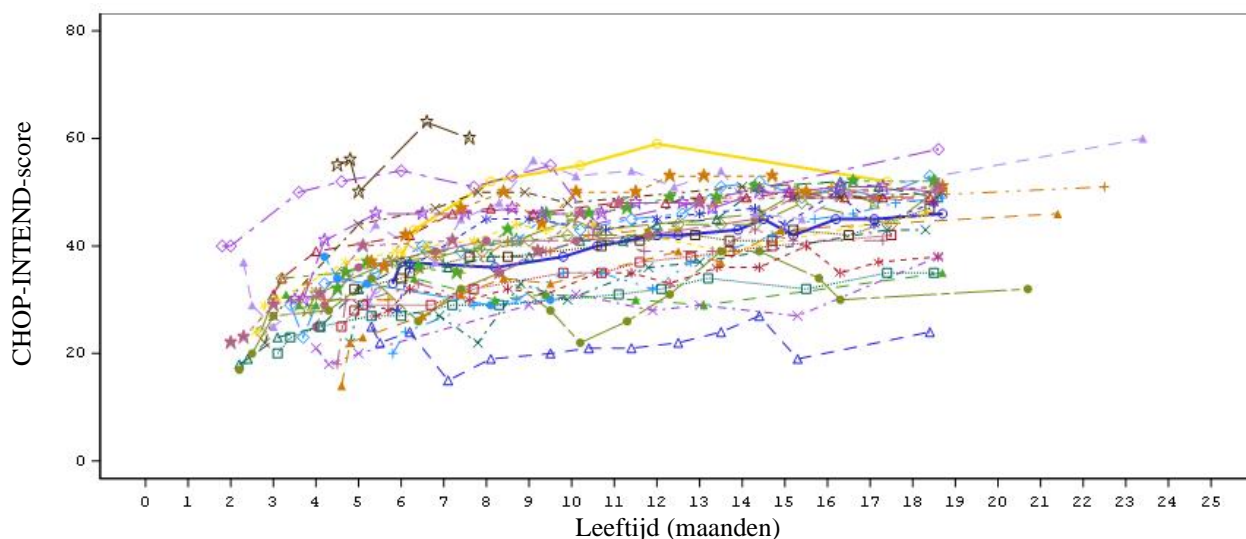
Op video bevestigde mijlpaal	Aantal patiënten die de mijlpaal bereiken n/N (%)	Mediane leeftijd tot het bereiken van de mijlpaal (maanden)	95%-betrouwbaarheidsinterval
Controle van het hoofd	23/30* (76,7)	8,0	(5,8-9,2)
Rolt van rug op zijkant	19/33 (57,6)	15,3	(12,5-17,4)
Zit zonder steun gedurende minstens 30 seconden	16/33 (48,5)	14,3	(8,3-18,3)

* over 3 patiënten werd gemeld dat ze controle over het hoofd hadden, zoals beoordeeld door de arts bij baseline.

Eén patiënt (3%) bereikte de motorische mijlpalen van kruipen, rechtop staan met ondersteuning, alleen staan, lopen met ondersteuning en alleen lopen allemaal op de leeftijd van 18 maanden.

Van de 33 opgenomen patiënten, bereikten 24 patiënten (72,7%) een CHOP-INTEND-score van ≥ 40 , 14 patiënten (42,4%) een CHOP-INTEND-score van ≥ 50 en 3 patiënten (9,1%) een CHOP-INTEND-score van ≥ 58 (zie figuur 3). Patiënten met onbehandelde SMA-type 1 bereiken bijna nooit een CHOP-INTEND-score van ≥ 40 .

Figuur 3 CHOP-INTEND-scores voor motoriek in onderzoek CL-302 (Efficacy Completers populatie; N=33)*



*Opmerking: De voor één patiënt programmatisch berekende totale score (---▲---) op maand 7 (totale score=3) wordt als ongeldig beschouwd. Niet alle items hadden een score gekregen en de totale score had op “ontbrekend” (d.w.z. niet berekend) gezet moeten worden.

Fase 1-onderzoek AVXS-101-CL-101 bij patiënten met SMA-type 1

De resultaten van onderzoek CL-303 worden ondersteund door onderzoek AVXS-101-CL-101 (onderzoek CL-101), een fase 1-onderzoek bij patiënten met SMA-type 1 waarin onasemnogene abeparvovec werd toegediend als een éénmalige, intraveneuze infusie aan 12 patiënten tussen 3,6 kg en 8,4 kg (in de leeftijd van 0,9 tot 7,9 maanden). Op een leeftijd van 14 maanden waren alle behandelde patiënten vrij van voorvallen, d.w.z. dat zij zonder continue beademing overleefden, in vergelijking met 25% in het cohort met een natuurlijk beloop. Aan het einde van het onderzoek (24 maanden na toediening) waren alle behandelde patiënten vrij van voorvallen, in vergelijking met minder dan 8% bij een natuurlijk beloop, zie figuur 1.

In het vervolg van 24 maanden na de toediening waren 10 van de 12 patiënten in staat om gedurende ≥ 10 seconden zonder steun te zitten, waren 9 patiënten in staat om gedurende ≥ 30 seconden zonder steun te zitten en waren 2 patiënten in staat om zonder hulp te staan en te lopen. Eén van de 12 patiënten bereikte geen hoofdcontrole als maximale motorische mijlpaal op de leeftijd van 24 maanden. Tien van de 12 patiënten in onderzoek CL-101 worden verder gevolgd in een langetermijnonderzoek (gedurende maximaal 6,6 jaar na de toediening) en alle 10 patiënten waren in leven en vrij van continue beademing op 23 mei 2021. Alle patiënten hebben ofwel eerder bereikte mijlpalen behouden ofwel nieuwe mijlpalen bereikt, zoals zitten met steun, staan met hulp en alleen lopen. Vijf van de 10 patiënten kregen een gelijktijdige behandeling met nusinersen of risdiplam op een bepaald moment tijdens het langdurige onderzoek. Het behoud van de werkzaamheid en het bereiken van mijlpalen kunnen daarom niet bij alle patiënten uitsluitend aan onasemnogene abeparvovec worden toegeschreven. Voor het eerst werd de mijlpaal van staan met hulp bereikt door 2 patiënten die op geen enkel moment nusinersen of risdiplam hadden gekregen voordat deze mijlpaal werd bereikt.

Fase 3-onderzoek AVXS-101-CL-304 bij patiënten met presymptomatische SMA

Onderzoek CL-304 is een wereldwijd, open-label, fase 3-onderzoek met één enkele groep en een enkelvoudige dosis ter beoordeling van intraveneus toegediende onasemnogene abeparvovec bij presymptomatische, pasgeboren patiënten met een maximale leeftijd van 6 weken met 2 (cohort 1, n=14) of 3 (cohort 2, n=15) kopieën van *SMN2*.

Cohort 1

De 14 behandelde patiënten met 2 kopieën van *SMN2* werden opgevolgd tot de leeftijd van 18 maanden. Alle patiënten overleefden voorvalvrij tot de leeftijd ≥ 14 maanden zonder permanente beademing.

Alle 14 patiënten bereikten dat zij zonder steun konden zitten gedurende ten minste 30 seconden bij een bezoek tot het bezoek van de leeftijd van 18 maanden (primair werkzaamheidseindpunt), op een leeftijd tussen 5,7 en 11,8 maanden, waarbij 11 van de 14 patiënten in staat waren om zelfstandig te zitten bij of vóór een leeftijd van 279 dagen, het 99^{ste} percentiel voor ontwikkeling van deze mijlpaal. Negen patiënten bereikten de mijlpaal van het alleen lopen (64,3%). Alle 14 patiënten hebben een CHOP-INTEND-score ≥ 58 bereikt op een bezoek tot het bezoek van de leeftijd van 18 maanden. Geen enkele patiënt had beademing of voedingsondersteuning nodig gedurende het onderzoek.

Cohort 2

De 15 behandelde patiënten met 3 kopieën van *SMN2* werden opgevolgd tot de leeftijd van 24 maanden. Alle patiënten overleefden voorvalvrij tot de leeftijd van 24 maanden zonder permanente beademing.

Alle 15 patiënten waren in staat om gedurende ten minste 3 seconden alleen te staan zonder steun (primair werkzaamheidseindpunt), bij leeftijden van 9,5 tot 18,3 maanden, met 14 van de 15 patiënten die onafhankelijk konden staan op of voor de leeftijd van 514 dagen, het 99^{ste} percentiel voor ontwikkeling van deze mijlpaal. Veertien patiënten (93,3%) waren in staat om ten minste vijf stappen zelfstandig te lopen. Alle 15 patiënten bereikten een geschaalde score van ≥ 4 op Bayley-III Gross en Fine Motor Subtests binnen 2 standaarddeviaties van de gemiddelde leeftijd op een bezoek na baseline tot de leeftijd van 24 maanden. Geen enkele patiënt had beademing of voedingsondersteuning nodig tijdens het onderzoek.

Onasemnogene abeparvovec is niet in klinische studies onderzocht bij patiënten met een bi-allelische mutatie in het *SMN1*-gen en slechts één kopie van *SMN2*.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met onasemnogene abeparvovec in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met spinale spieratrofie bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is onderzoek uitgevoerd naar de uitscheiding van de onasemnogene abeparvovec vector, waarin de hoeveelheid vector die via speeksel, urine en feces door het lichaam wordt uitgescheiden, beoordeeld werd.

Onasemnogene abeparvovec was detecteerbaar in uitscheidingsmonsters die na de infusie werden afgenomen. De klaring van onasemnogene abeparvovec vond voornamelijk plaats via de feces en de grootste hoeveelheid werd binnen 30 dagen na toediening van de dosis geklaard.

De biologische distributie is beoordeeld bij 2 patiënten die respectievelijk 5,7 maanden en 1,7 maanden na infusie met onasemnogene abeparvovec in een dosering van $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg waren overleden. Uit beide gevallen bleek dat de hoogste concentratie vector-DNA in de lever werd gevonden. Er werd ook vector-DNA gedetecteerd in milt, hart, pancreas, lymfeklier in de liesstreek, skeletspieren, perifere zenuwen, nieren, longen, darmen, gonaden, ruggenmerg, hersenen en thymus. Immunokleuring voor SMN-eiwit toonde een gegeneraliseerde SMN-expressie in motorische neuronen in het ruggenmerg, neuronale en gliacellen van de hersenen, en in hart, lever, skeletspieren en andere weefsels die onderzocht werden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na intraveneuze toediening aan neonatale muizen, werd de vector uitgebreid verdeeld, waarbij de hoogste concentraties vector-DNA over het algemeen werden waargenomen in het hart, de lever, de longen en de skeletspieren. De expressie van transgeen mRNA vertoonde gelijkaardige patronen. Na intraveneuze toediening aan niet-humane primaten werd de vector uitgebreid verdeeld met daaropvolgende expressie van transgeen mRNA, met de neiging van hoogste concentraties vector-DNA en transgeen mRNA in de lever, de spieren en het hart. Vector-DNA en transgeen mRNA in beide soorten werd waargenomen in het ruggenmerg, de hersenen en de gonaden.

In toxicologische hoofdonderzoeken met muizen gedurende 3 maanden waren het hart en de lever de belangrijkste doelorganen voor toxiciteit. Aan onasemnogene abeparvovec gerelateerde bevindingen in de ventrikels van het hart bestonden uit dosisgerelateerd(e) ontsteking, oedeem en fibrose. In de atria van het hart werden ontsteking, trombose, myocardiale degeneratie/necrose en fibroplasie waargenomen. Een niveau waarop geen bijwerkingen worden waargenomen (no adverse effect level, NOAEL) werd voor onasemnogene abeparvovec niet waargenomen in onderzoek met muizen, aangezien de laagste geteste dosis ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg) gepaard ging met ontsteking/oedeem/fibrose van het ventriculaire myocard en ontsteking van het atrium. Deze dosis wordt beschouwd als de maximaal verdraagbare dosis en komt overeen met ongeveer 1,4 maal de aanbevolen klinische dosis onasemnogene abeparvovec. De aan onasemnogene abeparvovec gerelateerde mortaliteit was bij de meeste muizen gerelateerd aan atriale trombose en werd waargenomen bij een dosis van $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg. Bij de overige dieren was de oorzaak van de mortaliteit onbepaald, hoewel in het hart van deze dieren microscopische degeneratie/regeneratie werd vastgesteld.

Bevindingen in de lever bij muizen bestonden uit hepatocellulaire hypertrofie, Kupffercelactivatie en verspreide hepatocellulaire necrose. In langetermijntoxiciteitsstudies met intraveneuze en intrathecale toediening (niet aangewezen voor gebruik) van onasemnogene abeparvovec bij juveniele niet-humane primaten toonden bevindingen in de lever, waaronder enkelvoudige celnecrose van hepatocyten en ovale celhyperplasie, gedeeltelijke (IV) of volledige (IT) omkeerbaarheid.

In een toxicologisch onderzoek van 6 maanden met juveniele niet-humane primaten (NHP) resulteerde toediening van een enkelvoudige dosis onasemnogene abeparvovec aan de klinisch geïndiceerde intraveneuze dosis, met of zonder corticosteroïdenbehandeling, in acute, minimale tot milde ontsteking en neuronale degeneratie van mononucleaire cellen in de dorsale wortelganglia (DRG) en trigeminale ganglia (TG), evenals axonale degeneratie en/of gliose in het ruggenmerg. Op 6 maanden resulteerden deze niet-progressieve bevindingen in volledige resolutie in de TG en gedeeltelijke resolutie (verminderd voorkomen en/of ernst) in de DRG en het ruggenmerg. Na intrathecale toediening (niet aangewezen voor gebruik), werden deze acute, niet-progressieve bevindingen waargenomen met minimale tot matige ernst in niet-humane primaten met een gedeeltelijke of volledige resolutie op 12 maanden. Deze bevindingen in niet-humane primaten hadden geen correlatieve klinische observaties, daardoor is de klinische relevantie bij mensen niet bekend.

Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit uitgevoerd met onasemnogene abeparvovec.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tromethamine
Magnesiumchloride
Natriumchloride
Poloxameer 188
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na ontdooien

Na ontdooien mag het geneesmiddel niet opnieuw worden ingevroren en kan het gedurende 14 dagen in de koelkast worden bewaard bij 2°C tot 8°C in de oorspronkelijke doos.

Zodra het dosisvolume is opgetrokken in de spuit, moet het binnen 8 uur worden geïnfundeed. Werp de spuit met vector weg indien de infusie niet binnen deze periode van 8 uur heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren ($\leq -60^{\circ}\text{C}$).

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C) onmiddellijk na ontvangst.

Bewaren in de oorspronkelijke doos.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooien, zie rubriek 6.3.

De datum van ontvangst moet op de originele doos worden vermeld voordat het product in de koelkast wordt bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onasemnogene abeparvovec wordt afgeleverd in een injectieflacon (10 ml, Crystal Zenith-polymeer) met stop (20 mm, chloorbutylrubber) en sluitzegel (aluminium, flip-off) met een gekleurde dop (plastic), in twee injectieflacons met een verschillend vulvolume, namelijk 5,5 ml of 8,3 ml.

De dosis onasemnogene abeparvovec en het precieze aantal injectieflacons dat voor iedere patiënt vereist is, worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2 en tabel 6 hieronder).

Tabel 6: Configuraties van de doos/kit

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Injectieflacon van 5,5 ml ^a	Injectieflacon van 8,3 ml ^b	Totale aantal injectieflacons per doos
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 De injectieflacon bevat een nominale concentratie van 2×10^{13} vg/ml en bevat een extraheerbaar volume van niet minder dan 5,5 ml.

^b De injectieflacon bevat een nominale concentratie van 2×10^{13} vg/ml en bevat een extraheerbaar volume van niet minder dan 8,3 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ontvangst en ontdooien van injectieflacons

- De injectieflacons worden bevroren getransporteerd ($\leq 60^{\circ}\text{C}$). Na ontvangst moeten de injectieflacons onmiddellijk in de koelkast worden bewaard bij 2°C tot 8°C in de oorspronkelijke doos. De behandeling met onasemnogene abeparvovec moet binnen 14 dagen na ontvangst van de injectieflacons worden opgestart.
- De injectieflacons moeten vóór gebruik worden ontdooid. Gebruik onasemnogene abeparvovec alleen nadat het is ontdooid.
- Voor verpakkingsvormen die maximaal 9 injectieflacons bevatten, is het product ontdooid na ongeveer 12 uur in de koelkast. Voor verpakkingsvormen die maximaal 14 injectieflacons bevatten, is het product ontdooid na ongeveer 16 uur in de koelkast. Voor onmiddellijk gebruik kan het product ook op kamertemperatuur worden ontdooid.
- Voor verpakkingsvormen die maximaal 9 injectieflacons bevatten, vindt ontdooiing uit bevroren toestand plaats na ongeveer 4 uur op kamertemperatuur (20°C tot 25°C).
- Voor verpakkingsvormen die maximaal 14 injectieflacons bevatten, vindt ontdooiing uit bevroren toestand plaats na ongeveer 6 uur op kamertemperatuur (20°C tot 25°C).
- Zwenk het ontdooid product voorzichtig voordat het dosisvolume in de spuit wordt opgetrokken. NIET schudden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes of verkleuring opmerkt nadat het bevroren product is ontdooid en voorafgaand aan de toediening.
- Eens ontdooid mag het geneesmiddel niet meer opnieuw worden ingevroren.
- Na het is ontdooid, moet onasemnogene abeparvovec zo snel mogelijk worden toegediend. Zodra het dosisvolume is opgetrokken in de spuit, moet het binnen 8 uur worden geïnfundeed. Werp de spuit met vector weg indien de infusie niet binnen deze periode van 8 uur heeft plaatsgevonden.

Toediening van onasemnogene abeparvovec aan de patiënt

Om onasemnogene abeparvovec toe te dienen, trekt u het volledige dosisvolume op in de spuit. Verwijder eventuele lucht uit de spuit alvorens de intraveneuze infusie uit te voeren via een veneuze katheter.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de hantering, verwijdering en accidentele blootstelling aan het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Er moeten gepaste voorzorgsmaatregelen worden genomen voor de hantering en verwijdering van of accidentele blootstelling aan onasemnogene abeparvovec:

- De spuit met onasemnogene abeparvovec moet aseptisch worden gehanteerd onder steriele omstandigheden.
- Tijdens de hantering en de toediening van onasemnogene abeparvovec moeten persoonlijke beschermingsmiddelen (met name handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas en armbeschermers) worden gedragen. Onasemnogene abeparvovec mag niet worden gehanteerd door personeel met een snijwond of geschramde huid.
- Als er onasemnogene abeparvovec wordt gemorst, moet dit worden weggeveegd met een absorberend gaasje en moet het gebied waar is gemorst ontsmet worden met een bleekmiddeloplossing en vervolgens met alcoholdoekjes. Al het schoonmaakmateriaal moet in een dubbele zak geplaatst en vernietigd worden overeenkomstig de lokale voorschriften voor het hanteren van biologisch afval.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale richtlijnen voor het hanteren van biologisch afval.
- Al het materiaal dat mogelijk in contact is gekomen met onasemnogene abeparvovec (bijv. de injectieflacon, al het materiaal dat gebruikt is voor de injectie, waaronder steriel afdek materiaal en naalden) moet worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor het hanteren van biologisch afval.
- Accidentele blootstelling aan onasemnogene abeparvovec moet worden vermeden. Bij blootstelling van de huid moet het desbetreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gereinigd met water en zeep. Bij blootstelling van de ogen moet het desbetreffende gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gespoeld met water.

Uitscheiding

Onasemnogene abeparvovec kan tijdelijk worden uitgescheiden, voornamelijk via afvalproducten van het lichaam. Verzorgers en gezinsleden van de patiënt moeten geadviseerd worden over de volgende instructies met betrekking tot een correcte hantering van lichaamsvocht en lichaamsafval van de patiënt:

- Een goede handhygiëne (beschermende handschoenen dragen en de handen nadien zorgvuldig wassen met zeep en warm stromend water, of een handreiniger op basis van alcohol) is vereist bij direct contact met lichaamsvocht en lichaamsafval van de patiënt gedurende minimaal 1 maand na behandeling met onasemnogene abeparvovec.
- Wegwerpluiers moeten in afgesloten dubbele plastic zakken worden geplaatst en kunnen met het huishoudelijk afval worden verwijderd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2020

Datum van laatste verlenging: 17 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk management plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan het gebruik van Zolgensma in elke lidstaat, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) met de nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van het educatief programma, met inbegrip van de communicatiemedia, de distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De MAH zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Zolgensma op de markt is, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Zolgensma voorschrijven, verstrekken en toedienen het volgende informatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ontvangen, bestaande uit:

- SmPC
- Informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bevat de volgende kernboodschappen:

- Vóór het begin van de behandeling:
 - De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet het vaccinatieschema van de patiënt evalueren;
 - Informeer de verzorger(s) over de belangrijkste risico's van Zolgensma en de klachten en symptomen daarvan, waaronder TMA, leverfalen en trombocytopenie; over de noodzaak van regelmatige bloedafname; het belang van corticosteroïdenmedicatie; praktisch advies over het verwijderen van lichaamsafval;
 - Informeer de zorgverlener(s) over de noodzaak van verhoogde waakzaamheid bij de preventie, controle en behandeling van infecties voor en na de Zolgensma-infusie;
 - Patiënten moeten worden getest op de aanwezigheid van AAV9-antilichamen;
- Op het moment van de infusie:
 - Controleren of de algemene gezondheidsstatus van de patiënt geschikt is voor de infusie (bijv. resolutie van infecties) of dat uitstel gerechtvaardigd is;
 - Controleren of vóór de infusie van Zolgensma een behandeling met corticosteroïden is gestart.

- Na de infusie:
 - De behandeling met corticosteroiden moet ten minste 2 maanden worden voortgezet; en mag niet worden afgebouwd totdat ASAT/ALAT-niveaus onder $2 \times$ ULN zijn, en alle andere beoordelingen, bijv. totaal bilirubine, zich weer binnen het normale bereik bevinden;
 - Nauwgezette en regelmatige controle (klinisch en laboratorium) van het beloop van de individuele patiënt moet gedurende ten minste 3 maanden plaatsvinden;
 - Onmiddellijke beoordeling van patiënten met verslechterende leverfunctietests en/of tekenen of symptomen van acute ziekte;
 - Als patiënten niet adequaat reageren op corticosteroiden, of als leverschade wordt vermoed, moet de zorgverlener een kindergastroenteroloog of -hepatoloog raadplegen;
 - Als TMA wordt vermoed, moet een specialist worden geraadpleegd.

De handelsvergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Zolgensma op de markt is alle verzorgers van patiënten die zullen worden behandeld met Zolgensma of al zijn behandeld met Zolgensma het volgende patiënteninformatiepakket ontvangen, bestaande uit:

- Bijsluiter
- Informatiebrochure voor verzorgers

Het patiënteninformatiepakket zal de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

- Wat is SMA.
- Wat Zolgensma is en hoe het werkt.
- De risico's van Zolgensma begrijpen.
- Behandeling met Zolgensma: belangrijke informatie vóór, op de dag van de infusie en na de behandeling, waaronder wanneer een arts te raadplegen.
- Het wordt aanbevolen dat patiënten vóór de behandeling met Zolgensma een adequate algemene gezondheidstoestand vertonen (bijv. hydratatie en voedingstoestand, afwezigheid van infectie), anders moet de behandeling mogelijk worden uitgesteld.
- Zolgensma kan het risico op een abnormale bloedstolling in de kleine bloedvaten verhogen (trombotische microangiopathie). Gevallen traden over het algemeen op binnen twee weken na de infusie met onasemnogene abeparvovec. Trombotische microangiopathie is ernstig en kan de dood tot gevolg hebben. Vertel het uw arts onmiddellijk als u klachten of verschijnselen opmerkt zoals blauwe plekken, epileptische aanvallen (stuipen) of een afname van de urineproductie. Uw kind zal gedurende minstens 3 maanden na de behandeling regelmatig bloedonderzoek ondergaan om een eventuele afname van de bloedplaatjes, de cellen die verantwoordelijk zijn voor de bloedstolling, te controleren. Afhankelijk van de waarden en andere klachten en symptomen kan verder onderzoek nodig zijn.
- Zolgensma kan het aantal bloedplaatjes verlagen (trombocytopenie). De gevallen deden zich meestal voor binnen de eerste drie weken na de infusie met onasemnogene abeparvovec. Mogelijke klachten van een laag aantal bloedplaatjes waar u op moet letten nadat uw kind Zolgensma heeft gekregen, zijn abnormale blauwe plekken of bloedingen. Spreek met uw arts als u klachten ziet zoals blauwe plekken of langer dan normaal bloeden als uw kind zich verwond heeft.

- Zolgensma kan leiden tot een toename van enzymen (eiwitten in het lichaam) die door de lever worden geproduceerd. In sommige gevallen kan Zolgensma de werking van de lever aantasten en leiden tot schade aan de lever. Schade aan de lever kan ernstige gevolgen hebben, waaronder leverfalen en overlijden. Mogelijke klachten waar u waakzaam dient voor te zijn nadat uw kind dit geneesmiddel heeft gekregen omvatten braken, geelzucht (geel worden van de huid of het wit van de ogen), of verminderde alertheid. Vertel het onmiddellijk aan de arts van uw kind als u merkt dat uw kind symptomen ontwikkelt die wijzen op schade aan de lever. Uw kind zal een bloedonderzoek ondergaan om na te gaan hoe goed de lever werkt vóór de start van de behandeling met Zolgensma. Uw kind zal tevens regelmatige bloedonderzoeken ondergaan gedurende minstens 3 maanden na de behandeling om te controleren op verhogingen in leverenzymen. Afhankelijk van de waarden en andere klachten en symptomen kunnen verdere onderzoeken vereist zijn.
- Uw kind zal een geneesmiddel met corticosteroïden krijgen, bijvoorbeeld prednisolon, vóór de behandeling Zolgensma en gedurende ongeveer 2 maanden of langer na de behandeling met Zolgensma. Het geneesmiddel met corticosteroïden zal de effecten van Zolgensma helpen beheersen, zoals verhoging in leverenzymen, die uw kind zou kunnen ontwikkelen na de behandeling met Zolgensma.
- Vertel het uw arts in het geval van overgeven vóór of na de behandeling met Zolgensma om zeker te zijn dat uw kind geen dosis corticosteroïden mist.
- Vóór en na de behandeling met Zolgensma is het belangrijk infecties te voorkomen door situaties te vermijden die het risico op het krijgen van infecties kunnen vergroten. Verzorgers en nauwe contacten van de patiënt moeten zich houden aan infectiepreventiepraktijken (bijv. handhygiëne, etiquette wat betreft hoesten/niezen, beperking van mogelijke contacten). Informeer uw arts onmiddellijk in geval van klachten of verschijnselen die wijzen op infectie zoals luchtweginfectie (hoesten, piepende ademhaling, niezen, loopneus, zere keel of koorts) voorafgaand aan de infusie, aangezien de infusie dan mogelijk uitgesteld moet worden totdat de infectie voorbij is of na de behandeling met Zolgensma aangezien dit kan leiden tot medische complicaties die dringende medische hulp kunnen vereisen.
- Nuttige aanvullende informatie (ondersteunende verzorging, lokale verenigingen).
- Contactgegevens van de arts/voorschrijver.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation efficacy study, PAES):</p> <p>Om de uitkomsten van patiënten met een SMA-diagnose, waaronder de veiligheid en de werkzaamheid van Zolgensma op lange termijn, verder te karakteriseren en te contextualiseren, moet de vergunninghouder een prospectief observationeel registeronderzoek (AVXS-101-RG-001) verrichten en de resultaten hiervan indienen, volgens een overeengekomen protocol.</p>	<p>Definitief onderzoeksrapport 2038.</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – GENERIEKE ETIKETTERING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolgensma 2×10^{13} vectorgenomen/ml oplossing voor infusie
onasemnogene abeparvovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat onasemnogene abeparvovec overeenkomend met 2×10^{13} vectorgenomen/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook tromethamine, magnesiumchloride, natriumchloride, poloxameer 188, zoutzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

Injectieflacon van 8,3 ml x 2
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 1
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 2
Injectieflacon van 8,3 ml x 3
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 2
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 3
Injectieflacon van 8,3 ml x 4
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 3
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 4
Injectieflacon van 8,3 ml x 5
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 4
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 5
Injectieflacon van 8,3 ml x 6
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 5
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 6
Injectieflacon van 8,3 ml x 7
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 6
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 7
Injectieflacon van 8,3 ml x 8
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 7
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 8
Injectieflacon van 8,3 ml x 9
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 8
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 9
Injectieflacon van 8,3 ml x 10
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 9
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 10
Injectieflacon van 8,3 ml x 11
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 10
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 11
Injectieflacon van 8,3 ml x 12
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 11
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 12
Injectieflacon van 8,3 ml x 13
Injectieflacon van 5,5 ml x 2, injectieflacon van 8,3 ml x 12
Injectieflacon van 5,5 ml x 1, injectieflacon van 8,3 ml x 13
Injectieflacon van 8,3 ml x 14

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor intraveneus gebruik
Uitsluitend voor éénmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**EXP:**

Te gebruiken binnen 14 dagen na ontvangst

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bevroren bewaren en transporteren bij $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

Bewaren in de koelkast $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ onmiddellijk na ontvangst.

Bewaren in de oorspronkelijke doos.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen.

Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor het hanteren van biologisch afval.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – VARIABELE GEGEVENS (rechtstreeks op de omdoos af te drukken op het moment van verpakking)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zolgensma 2×10^{13} vectorgenomen/ml oplossing voor infusie
onasemnogene abeparvovec

IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

Lichaamsgewicht patiënt

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

Datum van ontvangst:

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zolgensma 2×10^{13} vectorgenomen/ml oplossing voor infusie
onasemnogene abeparvovec
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5,5 ml
8,3 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zolgensma 2×10^{13} vectorgenomen/ml oplossing voor infusie onasemnogene abeparvovec

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zolgensma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zolgensma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Zolgensma?

Zolgensma is een type geneesmiddel dat 'gentherapie' wordt genoemd. Het bevat de werkzame stof onasemnogene abeparvovec, die menselijk genetisch materiaal bevat.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van 'spinale spieratrofie' (SMA), een zeldzame, ernstige erfelijke aandoening.

Hoe werkt dit middel?

SMA doet zich voor wanneer een gen dat noodzakelijk is voor de aanmaak van een onmisbaar eiwit, 'Survival Motor Neuron' (SMN) eiwit genaamd, ontbreekt of een afwijking heeft. Door een gebrek aan SMN-eiwit sterven zenuwen die de spieren controleren (motorische neuronen) af. Hierdoor worden de spieren zwak en takelen ze af, wat uiteindelijk tot een verlies van beweging leidt.

Dit geneesmiddel werkt door een volledig werkende kopie van het SMN-gen af te geven, die het lichaam vervolgens helpt bij de aanmaak van voldoende SMN-eiwit. Het gen wordt afgegeven in de cellen waar het nodig is met behulp van een aangepast virus dat geen ziektes veroorzaakt bij mensen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?

- als uw kind allergisch is voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

De arts van uw kind zal vóór de behandeling uw kind controleren op de aanwezigheid van antilichamen om te helpen beslissen of dit geneesmiddel geschikt is voor uw kind.

Leverproblemen

Neem contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind voordat dit geneesmiddel toegediend wordt als uw kind leverproblemen heeft gehad. Dit geneesmiddel kan leiden tot een verhoging van enzymen (eiwitten aanwezig in het lichaam) die door de lever worden aangemaakt of tot schade aan de lever. Schade aan de lever kan leiden tot ernstige gevolgen, waaronder leverfalen en overlijden. Mogelijke klachten waarop u waakzaam moet zijn nadat uw kind dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen omvatten overgeven, geelzucht (geel worden van de huid of het wit van de ogen) of verminderde alertheid (zie rubriek 4 voor meer informatie). Vertel het onmiddellijk aan de arts van uw kind als u merkt dat uw kind klachten krijgt die wijzen op schade aan de lever.

Voordat de behandeling met Zolgensma wordt gestart, wordt er een bloedonderzoek bij uw kind uitgevoerd om na te gaan hoe goed de lever werkt. Gedurende ten minste 3 maanden na de behandeling zullen ook regelmatig bloedonderzoeken bij uw kind worden uitgevoerd om verhogingen van leverenzymen te monitoren.

Infectie

Een infectie (bijv. verkoudheid, griep of bronchiolitis) vóór of na behandeling met Zolgensma kan leiden tot ernstigere verwickelingen. Verzorgers en nauwe contacten van de patiënt moeten zich houden aan infectiepreventiepraktijken (bijv. handhygiëne, etiquette wat betreft hoesten/niezen, beperking van mogelijke contacten). U moet letten op verschijnselen van een infectie zoals hoesten, piepende ademhaling, niezen, loopneus, keelpijn of koorts. Vertel het de arts van uw kind onmiddellijk als u merkt dat uw kind verschijnselen krijgt die wijzen op een infectie **vóór** of **na** de behandeling met Zolgensma.

Regelmatige bloedonderzoeken

Dit geneesmiddel kan het aantal bloedplaatjes verlagen (trombocytopenie). U moet letten op verschijnselen van een laag aantal bloedplaatjes nadat uw kind Zolgensma heeft toegediend gekregen zoals ongewone blauwe plekken of bloedingen (zie rubriek 4 voor meer informatie). De meeste gemelde gevallen van een laag aantal bloedplaatjes deden zich voor in de eerste drie weken nadat het kind Zolgensma toegediend had gekregen.

Dit geneesmiddel kan concentraties van een eiwit dat specifiek is voor het hart verhogen, ‘troponine I’ genaamd. Dit kan wijzen op hartletsel. U moet letten op mogelijke verschijnselen van hartproblemen nadat uw kind dit geneesmiddel heeft toegediend gekregen zoals een bleke, grijze of blauwe verkleuring van de huid, ademhalingsproblemen, zwelling van de armen en benen of buik (zie rubriek 4 voor meer informatie).

Voordat de behandeling met Zolgensma wordt gestart, wordt er een bloedonderzoek bij uw kind uitgevoerd om het aantal bloedcellen (waaronder rode bloedcellen en bloedplaatjes) evenals het troponine I-gehalte in hun lichaam te controleren. Er wordt ook een bloedonderzoek gedaan om hun creatininegehalte te controleren, wat een indicator is van hoe de nieren werken. Gedurende een periode na de behandeling zullen ook regelmatig bloedonderzoeken bij uw kind worden uitgevoerd om veranderingen in het aantal bloedplaatjes en in het troponine I-gehalte te monitoren.

Abnormale bloedstolling in de kleine bloedvaten (trombotische microangiopathie)

Er zijn gevallen gemeld van patiënten die trombotische microangiopathie ontwikkelen over het algemeen binnen de eerste twee weken na de behandeling met Zolgensma. Trombotische microangiopathie gaat gepaard met een afname van rode bloedcellen en van cellen die betrokken zijn bij de stolling (bloedplaatjes) en kan dodelijk zijn. Deze bloedstolsels kunnen de nieren van uw kind aantasten. Mogelijk vindt de arts van uw kind het nodig om het bloed (de bloedplaatjes) en de bloeddruk van uw kind te controleren. Mogelijke verschijnselen waar u op moet letten nadat uw kind Zolgensma heeft gekregen, zijn onder meer blauwe plekken, aanvallen (stuipen) of een verminderde urineproductie (zie rubriek 4 voor meer informatie). Zoek dringend medische hulp als uw kind een van deze klachten ontwikkelt.

Bloed-, orgaan- en weefseldonatie

Nadat uw kind behandeld werd met Zolgensma, mag het geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren. Dit is omdat Zolgensma een gentherapiegeneesmiddel is.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Zolgensma nog andere geneesmiddelen, heeft hij/zij dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind.

Prednisolon

Uw kind krijgt gedurende ongeveer 2 maanden of langer ook een corticosteroïd geneesmiddel zoals prednisolon toegediend (zie ook rubriek 3) als onderdeel van de behandeling met Zolgensma. Dit corticosteroïd geneesmiddel helpt verhogingen van leverenzymen, die na de toediening van Zolgensma bij uw kind kunnen ontstaan, onder controle te houden.

Vaccinaties

Aangezien corticosteroïden het immuun(afweer)systeem van het lichaam kunnen aantasten, **kan de arts van uw kind beslissen om de toediening van bepaalde vaccinaties uit te stellen** zolang uw kind een behandeling met corticosteroïden krijgt. Neem contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind als u nog vragen heeft.

Zolgensma bevat natrium

Dit middel bevat 4,6 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,23% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen maximale dagelijks inname van 2 g natrium voor een volwassene. Elke injectieflacon van 5,5 ml bevat 25,3 mg natrium, en elke injectieflacon van 8,3 ml bevat 38,2 natrium.

Aanvullende informatie voor ouders/verzorgers

Gevorderde SMA

Zolgensma kan levende motorische neuronen redden, maar redt geen dode motorische neuronen. Kinderen met minder ernstige verschijnselen van SMA (zoals afwezige reflexen of verminderde spierspanning) kunnen voldoende levende motorische neuronen hebben om aanzienlijk baat te hebben bij de behandeling met Zolgensma. Mogelijk werkt Zolgensma niet even goed bij kinderen met ernstige spierzwakte of paralyse (verlamming), ademhalingsproblemen of die niet in staat zijn om te slikken, of bij kinderen met een ernstige afwijking (zoals hartdefecten), waaronder patiënten met SMA Type 0, aangezien er beperkte potentiële verbetering na behandeling met Zolgensma kan zijn. De arts van uw kind zal beslissen of uw kind dit geneesmiddel moet krijgen.

Risico op tumoren door mogelijke opname in het erfelijk materiaal

Het is mogelijk dat middelen zoals Zolgensma worden opgenomen in het erfelijke materiaal (DNA) van lichaamscellen. Door deze eigenschap van het middel zou Zolgensma de kans op tumoren kunnen vergroten. Bespreek dit met de arts van uw kind. Als uw kind een tumor krijgt, dan kan de arts van uw kind een monster nemen voor verder onderzoek.

Hygiënische zorg

De werkzame stof in Zolgensma kan tijdelijk worden uitgescheiden via afvalproducten van het lichaam van uw kind; dit heet “uitscheiding”. Ouders en verzorgers moeten een goede handhygiëne volgen gedurende maximaal 1 maand nadat uw kind Zolgensma heeft gekregen. Draag beschermende handschoenen wanneer u direct in contact komt met lichaamsvocht of lichaamsafval van uw kind en was uw handen nadien zorgvuldig met zeep en warm stromend water, of een handreiniger op basis van alcohol. Er moeten dubbele zakken worden gebruikt om vuile luiers en ander afval te verwijderen. Wegwerpluiers kunnen wel nog met het huishoudelijk afval worden verwijderd.

U moet deze aanwijzingen blijven opvolgen gedurende ten minste 1 maand na de behandeling van uw kind met Zolgensma. Neem contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind als u nog vragen heeft.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit middel wordt toegediend door een arts of verpleegkundige die is opgeleid in het behandelen van de aandoening die uw kind heeft.

De arts van uw kind berekent hoeveel van dit middel uw kind toegediend krijgt op basis van zijn/haar gewicht. Zolgensma zal intraveneus (in een ader) worden toegediend via één infusie (druppelinfuus) gedurende ongeveer 1 uur.

Dit middel wordt slechts ÉÉN KEER aan uw kind gegeven.

Vanaf vierentwintig uur vóór toediening van Zolgensma krijgt uw kind ook prednisolon (of een ander corticosteroid) via de mond toegediend. De dosis corticosteroid hangt ook af van het gewicht van uw kind. De arts van uw kind berekent de totale dosis die moet toegediend worden.

Uw kind krijgt dagelijks een corticosteroidenbehandeling toegediend gedurende ongeveer 2 maanden na toediening van de dosis Zolgensma, of totdat de leverenzymen van uw kind tot een aanvaardbaar niveau zijn gedaald. De arts zal geleidelijk de dosis corticosteroid verlagen totdat de behandeling volledig kan worden stopgezet.

Heeft u nog andere vragen? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek dringend medische hulp als uw kind een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

Vaak (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- blauwe plekken of bloedingen die langer dan normaal duren wanneer uw kind zich heeft bezeerd – dit kunnen verschijnselen van een laag aantal bloedplaatjes zijn;
- bleke grijze of blauwe verkleuring van de huid, ademhalingsproblemen (bijv. snelle ademhaling, kortademigheid), zwelling van de armen en de benen of buik – dit kunnen verschijnselen van mogelijke problemen met het hart zijn.

Soms (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- overgeven, geelzucht (geel worden van de huid of het wit van de ogen) of verminderde alertheid – dit kunnen klachten zijn van schade aan de lever (waaronder leverfalen).
- gemakkelijk optreden van blauwe plekken, aanvallen (stuipen), een verminderde urineproductie – dit kunnen klachten zijn die wijzen op trombotische microangiopathie.

Neem contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind als uw kind andere bijwerkingen krijgt, zoals:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verhogingen van leverenzymen, aangetoond in bloedonderzoek.

Vaak (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- braken;
- koorts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De informatie hierna is voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die het geneesmiddel zullen klaarmaken voor gebruik en toedienen.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de injectieflacon en op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De injectieflacons worden bevroren getransporteerd (bij of beneden -60°C).

Na ontvangst moeten de injectieflacons onmiddellijk in de koelkast worden bewaard bij 2°C tot 8°C in de oorspronkelijke doos. De behandeling met Zolgensma moet binnen 14 dagen na ontvangst van de injectieflacons worden opgestart.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de plaatselijke richtlijnen voor het omgaan met biologisch afval. Aangezien dit geneesmiddel door een arts zal worden toegediend, is de arts verantwoordelijk voor de correcte verwijdering van het product. Deze maatregelen zullen helpen het milieu te beschermen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is onasemnogene abeparvovec. Elke injectieflacon bevat onasemnogene abeparvovec in een nominale concentratie van 2×10^{13} vectorgenomen/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn tromethamine, magnesiumchloride, natriumchloride, poloxameer 188, zoutzuur (voor aanpassing van de pH) en water voor injecties.

Hoe ziet Zolgensma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zolgensma is een heldere tot licht ondoorzichtige, kleurloze tot witachtige oplossing voor infusie.

Zolgensma kan afgeleverd worden in injectieflacons met een nominaal vulvolume van 5,5 ml of 8,3 ml. Elke injectieflacon is uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Elke doos bevat tussen 2 en 14 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Nederland

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatste goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Raadpleeg vóór gebruik de Samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Elke injectieflacon is uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde organismen. Lokale richtlijnen voor de hantering van biologisch afval dienen te worden nageleefd.

Verwerking

- Zolgensma moet aseptisch worden gehanteerd onder steriele omstandigheden.
- Tijdens de hantering en de toediening van Zolgensma moet persoonlijke beschermende uitrusting (met name handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas en armbeschermers) worden gedragen. Zolgensma mag niet worden gehanteerd door personeel met een snijwond of opengekrabde huid.
- Als er Zolgensma wordt gemorst, moet dit worden weggeveegd met een absorberend gaasje en moet het gebied waar is gemorst ontsmet worden met een bleekmiddeloplossing en vervolgens met alcoholdoekjes. Al het schoonmaakmateriaal moet in een dubbele zak geplaatst en vernietigd worden overeenkomstig lokale voorschriften voor het hanteren van biologisch afval.
- Al het materiaal dat mogelijk in contact is gekomen met Zolgensma (bijv. de injectieflacon, al het materiaal dat gebruikt werd voor de injectie, waaronder steriel afdek materiaal en naalden) moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor het hanteren van biologisch afval.

Accidentele blootstelling

Accidentele blootstelling aan Zolgensma moet worden vermeden.

In geval van accidentele blootstelling van de huid moet het aangetaste gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gereinigd met water en zeep. In geval van accidentele blootstelling van de ogen moet het aangetaste gebied gedurende ten minste 15 minuten grondig worden gespoeld met water.

Bewaring

De injectieflacons worden bevroren getransporteerd (bij of beneden -60°C). Na ontvangst moeten de injectieflacons onmiddellijk in de koelkast worden bewaard bij 2°C tot 8°C in de oorspronkelijke doos. De behandeling met Zolgensma moet binnen 14 dagen na ontvangst van de injectieflacons worden opgestart. De datum van ontvangst moet op de originele doos worden vermeld voordat het product in de koelkast wordt bewaard.

Bereiding

De injectieflacons moeten vóór gebruik worden ontdooid:

- Voor verpakkingen met maximaal 9 injectieflacons – ontdooi ongeveer 12 uur in de koelkast (2°C tot 8°C) of 4 uur op kamertemperatuur (20°C tot 25°C).
- Voor verpakkingen met maximaal 14 injectieflacons – ontdooi ongeveer 16 uur in de koelkast (2°C tot 8°C) of 6 uur op kamertemperatuur (20°C tot 25°C).

Gebruik Zolgensma alleen nadat het is ontdooid.

Eens ontdooid mag het geneesmiddel niet meer opnieuw worden ingevroren.

Zwenk Zolgensma voorzichtig nadat het is ontdooid. NIET schudden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u deeltjes of verkleuring opmerkt nadat het bevroren product is ontdooid en voorafgaand aan de toediening.

Nadat Zolgensma is ontdooid, moet het zo snel mogelijk worden toegediend.

Toediening

Zolgensma mag slechts ÉÉNMALIG aan de patiënt worden toegediend.

De dosis Zolgensma en het precieze aantal injectieflacons dat voor iedere patiënt vereist is, worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2 en 6.5 van de SPC).

Om Zolgensma toe te dienen, trekt u het volledige dosisvolume op in de spuit. Zodra het dosisvolume in de spuit is opgetrokken, moet het binnen 8 uur worden toegediend. Verwijder eventuele lucht uit de spuit alvorens het geneesmiddel toe te dienen bij de patiënt via een intraveneuze infusie met behulp van een veneuze katheter ingebracht in een ader. Het is raadzaam een tweede katheter (back-upkatheter) in te brengen voor het geval de eerste katheter geblokkeerd raakt.

Zolgensma moet worden toegediend met een spuitpomp als een enkelvoudige intraveneuze infusie met een langzame infusiesnelheid van ongeveer 60 minuten. Het mag alleen als een intraveneuze infusie worden toegediend. Het mag niet worden toegediend als een snelle intraveneuze injectie of bolus. Na afloop van de infusie moet de lijn met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden gespoeld.

Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale richtlijnen voor het hanteren van biologisch afval.

Zolgensma kan tijdelijk worden uitgescheiden, voornamelijk via het lichaamsafval. Verzorgers en gezinsleden van de patiënt moeten geadviseerd worden over de volgende instructies met betrekking tot een correcte hantering van lichaamsvocht en lichaamsafval van de patiënt:

- Een goede handhygiëne (beschermende handschoenen dragen en de handen nadien zorgvuldig wassen met zeep en warm stromend water, of een handreiniger op basis van alcohol) is vereist bij direct contact met lichaamsvocht en lichaamsafval van de patiënt gedurende minimaal 1 maand na behandeling met Zolgensma.
- Wegwerpluiers moeten in dubbele plastic zakken worden geplaatst en kunnen met het huishoudelijk afval worden verwijderd.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor onasemnogene abeparvovec, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over hepatotoxiciteit, TMA en trombocytopenie uit klinische studies, de literatuur en spontane meldingen, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die onasemnogene abeparvovec bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor onasemnogene abeparvovec is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) onasemnogene abeparvovec bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.