

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  vektorgenomer/ml infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### 2.1 Generel beskrivelse

Onasemnogene abeparvovec er et genterapeutisk lægemiddel, som udtrykker det humane survival motor neuron (SMN)-protein. Det er en ikke-replikerende rekombinant adeno-associeret virus serotype 9 (AAV9)-baseret vektor, som indeholder cDNA'et af det humane SMN-gen under regulering af cytomegalovirus-forstærkeren/kyllinge- $\beta$ -aktin-hybrid-promoter.

Onasemnogene abeparvovec fremstilles i humane embryoniske nyreceller ved rekombinant DNA-teknologi.

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver ml indeholder onasemnogene abeparvovec med en nominel koncentration på  $2 \times 10^{13}$  vektorgenomer (vg). Hætteglassene vil indeholde en ekstraherbar mængde på mindst 5,5 ml eller 8,3 ml. Det samlede antal hætteglas og kombinationen af påfyldningsvolumener i hver færdig pakning vil være tilpasset, så det opfylder den enkelte patients doseringskrav, afhængigt af patientens vægt (se pkt. 4.2 og 6.5).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mmol natrium pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

En klar til let uigennemsigtig, farveløs til svagt hvid opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Zolgensma er indiceret til behandling af:

- patienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en biallel mutation i *SMN1*-genet og en klinisk diagnose på SMA type 1 eller
- patienter med 5q SMA med en biallel mutation i *SMN1*-genet og op til 3 kopier af *SMN2*-genet.

## 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og administreres i kliniske centre og overvåges af en læge med erfaring inden for behandling af patienter med SMA.

Laboratorietest ved *baseline* er påkrævet inden administration af onasemnogene abeparvovec. Dette omfatter, men er ikke begrænset til:

- antistoftest af AAV9 med anvendelse af en relevant, valideret analyse
- leverfunktion: alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), total bilirubin, albumin, protrombintid, partiel protrombintid (PTT) samt international normaliseret ratio (INR)
- kreatinin
- komplet blodtælling (inklusive hæmoglobin-niveau og trombocytal) og troponin-I.

Behovet for tæt monitorering af leverfunktion, trombocytal og troponin-I efter administration og behovet for behandling med kortikosteroid skal overvejes ved fastlæggelse af tidspunktet for behandling med onasemnogene abeparvovec (se pkt. 4.4).

På grund af den øgede risiko for alvorligt systemisk immunreaktion er det anbefalet, at patienter er klinisk stabile i deres generelle helbredstilstand (fx hydrerings- og ernæringstilstand, fravær af infektioner) inden infusion med onasemnogene abeparvovec. I tilfælde af akutte eller kroniske ukontrollerede aktive infektioner skal behandlingen udsættes, indtil infektionen er forsvundet og patienten er klinisk stabil (se pkt. 4.2, 'Immunmodulerende regime' og 4.4, 'Systemisk immunreaktion').

### Dosering

Kun til enkeltdosis intravenøs infusion.

Patienterne vil få en dosis på nominelt  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg onasemnogene abeparvovec. Den samlede volumen afhænger af patientens legemsvægt.

Tabel 1 viser den anbefalede dosering til patienter, som vejer 2,6 kg til 21,0 kg.

**Tabel 1 Anbefalet dosering baseret på patientens legemsvægt**

Patientvægtinterval (kg)	Dosis (vg)	Samlet dosisvolumen <sup>a</sup> (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

<sup>a</sup> BEMÆRK: Antal hætteglas pr. kit og det nødvendige antal kits afhænger af vægten. Dosisvolumen beregnes med anvendelse af den øvre grænse af patientvægtintervallet.

#### *Immunmodulerende regime*

Der vil opstå en immunreaktion på kapsidet til AAV9 efter administration af onasemnogene abeparvovec (se pkt. 4.4). Dette kan føre til stigninger i leveraminotransferaser, stigninger i troponin I eller reducerede trombocytter (se pkt. 4.4 og 4.8). Immunmodulering med kortikosteroider anbefales til at dæmpe immunresponset. Om muligt bør patientens vaccinationsprogram tilpasses samtidig administration af kortikosteroider inden og efter infusion af onasemnogene abeparvovec (se pkt. 4.5).

Inden initiering af det immunmodulerende regime og inden administration af onasemnogene abeparvovec skal patienten kontrolleres for tegn og symptomer på enhver form for aktiv infektionssygdom.

Det anbefales at starte et immunmodulerende regime med start 24 timer inden infusion af onasemnogene abeparvovec ifølge nedenstående skema (se tabel 2). På baggrund af patientens kliniske forløb, bør det overvejes straks at søge råd hos en pædiatrisk gastroenterolog eller hepatolog, hvis patienterne på noget tidspunkt ikke reagerer tilstrækkeligt på det, der svarer til 1 mg/kg/dag oral prednisolon samt at justere i henhold til det anbefalede immunmodulerende regime inklusive øget dosis, længere varighed eller forlængelse af nedtrapning af kortikosteroid (se pkt. 4.4). Hvis oral kortikosteroidbehandling ikke tåles, bør intravenøs kortikosteroidbehandling overvejes, hvis det er klinisk relevant.

**Tabel 2 Immunmodulerende regime inden og efter infusion**

Inden infusion	24 timer inden onasemnogene abeparvovec	Prednisolon oralt 1 mg/kg/dag (eller tilsvarende, hvis der anvendes et andet kortikosteroid)
Efter infusion	30 dage (inklusive dagen for administration af onasemnogene abeparvovec)	Prednisolon oralt 1 mg/kg/dag (eller tilsvarende, hvis der anvendes et andet kortikosteroid)
	Efterfulgt af 28 dage:  <i>For patienter med ikke markante fund (normal klinisk undersøgelse, total bilirubin, og hvis ALAT- og ASAT-værdier begge er under <math>2 \times</math> den øvre normalgrænse (ULN)) ved slutningen af 30-dages perioden:</i>  <b>eller</b>  <i>For patienter med anomalier i leverfunktion ved slutningen af 30-dages perioden: fortsættelse, indtil ASAT- og ALAT-værdierne begge er under <math>2 \times</math> ULN, og alle øvrige undersøgelser (fx total bilirubin) igen er inden for normalområdet, efterfulgt af nedtrapning over 28 dage eller længere hvis nødvendigt.</i>	Systemiske kortikosteroider bør nedtrappes gradvist  Nedtrapning af prednisolon (eller tilsvarende, hvis der anvendes et andet kortikosteroid), fx 2 uger med 0,5 mg/kg/dag og derefter 2 uger med 0,25 mg/kg/dag oral prednisolon  Systemiske kortikosteroider (svarende til oral prednisolon 1 mg/kg/dag)  Systemiske kortikosteroider bør nedtrappes gradvist

Leverfunktion (ALAT, ASAT, total bilirubin) bør monitoreres i regelmæssige intervaller i mindst 3 måneder efter infusion med onasemnogene abeparvovec (ugentlig i den første måned og under hele perioden med nedtrapning af kortikosteroid og efterfølgende hveranden uge i endnu en måned) og på andre tidspunkter som klinisk indiceret. Patienter med forværring i leverfunktionstestresultater og/eller tegn eller symptomer på akut sygdom, bør straks blive klinisk evalueret og monitoreret tæt (se pkt. 4.4).

Hvis lægen behandler med et andet kortikosteroid i stedet for prednisolon, skal tilsvarende overvejelser og tilgang til nedtrapning af dosis efter 30 dage anvendes efter behov.

### Specielle populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Onasemnogene abeparvovecs sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt, og behandling med onasemnogene abeparvovec bør overvejes nøje. Justering af dosis bør ikke overvejes.

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med ALAT, ASAT, totale bilirubinniveauer (med mindre det skyldes neonatalt gulsot) >2 x ULN eller positiv serologi for hepatitis B eller hepatitis C er ikke undersøgt i kliniske studier med onasemnogene abeparvovec. Behandling med onasemnogene abeparvovec bør overvejes nøje hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.8). Justering af dosis bør ikke overvejes.

#### *0SMN1/1SMN2-genotype*

Justering af dosis bør ikke overvejes til patienter med en biallel mutation af *SMN1*-genet og kun én kopi af *SMN2* (se pkt. 5.1).

#### *Anti-AAV9-antistoffer*

Justering af dosis bør ikke overvejes til patienter med anti-AAV9-antistoftitre på over 1:50 ved *baseline* (se pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Onasemnogene abeparvovecs sikkerhed og virkning hos præmature nyfødte, inden de har nået den fulde gestationsalder, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Administration af onasemnogene abeparvovec bør overvejes nøje, da samtidig behandling med kortikosteroider kan påvirke den neurologiske udvikling negativt.

Der er begrænset erfaring med patienter på 2 år og derover eller en legemsvægt over 13,5 kg. Onasemnogene abeparvovecs sikkerhed og virkning hos disse patienter er ikke klarlagt. De aktuelt tilgængelige data beskrives i pkt. 5.1. Justering af dosis bør ikke overvejes (se tabel 1).

#### Administration

Til intravenøs anvendelse.

Onasemnogene abeparvovec administreres som en enkeltdosis intravenøs infusion. Det skal administreres med en sprøjtepumpe som en enkelt intravenøs infusion som en langsom infusion på cirka 60 minutter. Det må ikke administreres som en intravenøs push eller bolus.

Indføring af et sekundært kateter ('reservekateter') anbefales i tilfælde af, at der opstår blokering i det primære kateter. Slangen skal skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til injektion, når infusionen er færdig.

#### *Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes inden håndtering eller administration af lægemidlet*

Dette lægemiddel indeholder en genetisk modificeret organisme. Sundhedspersoner skal derfor tage de nødvendige sikkerhedsforanstaltninger (anvende handsker, beskyttelsesbriller, laboratoriekittel og ærmer), når dette produkt håndteres eller administreres (se pkt. 6.6).

For detaljerede instruktioner om klargøring, håndtering, utilsigtet eksponering samt bortskaffelse (herunder korrekt håndtering af kroppens affaldsstoffer) af onasemnogene abeparvovec, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

##### Eksisterende immunitet over for AAV9

Dannelse af anti-AAV9-antistoffer kan forekomme efter naturlig eksponering. Der har været adskillige undersøgelser af prævalensen af AAV9-antistoffer i den almene befolkning, der viser lave rater af tidligere eksponering for AAV9 i den pædiatriske population. Patienterne bør testes for forekomst af AAV9-antistoffer inden infusion af onasemnogene abeparvovec. Gentagne tests kan udføres, hvis de målte AAV9-antistoftitre er over 1:50. Det vides endnu ikke, hvorvidt eller under hvilke omstændigheder onasemnogene abeparvovec kan administreres sikkert og effektivt ved forekomst af anti-AAV9-antistoffer over 1:50 (se pkt. 4.2 og 5.1).

##### Fremskreden SMA

Da SMA medfører progressiv og irreversibel beskadigelse af motorneuroner, afhænger fordelen ved anvendelse af onasemnogene abeparvovec til symptomatiske patienter af graden af sygdomsbyrde på behandlingstidspunktet, hvor tidligere behandling giver en potentielt større fordel. Selvom patienter med fremskreden, symptomatisk SMA ikke vil opnå samme markante motoriske udvikling som ikke-ramte, raske ligesindede, kan de opnå en klinisk fordel ved gensubstitutionsterapi, afhængigt af sygdommens progression på behandlingstidspunktet (se pkt. 5.1).

Den behandlende læge skal tage hensyn til, at fordelen er markant reduceret hos patienter med udtalt muskelsvækkelse og respirationssvigt, patienter i permanent ventilation samt patienter, der ikke kan synke.

Onasemnogene abeparvovecs benefit/risk-profil hos patienter med fremskreden SMA, der holdes i live ved permanent ventilation og som ikke er i stand til at trives, er ikke klarlagt.

##### Immunogenicitet

Der vil opstå en immunreaktion på AAV9-kapsid efter infusion af onasemnogene abeparvovec, herunder dannelse af antistoffer mod AAV9-kapsidet og T-celle medieret immunreaktion, på trods af det immunmodulerende regime, der anbefales i pkt. 4.2 (se også underafsnittet '*Systemisk immunreaktion*' nedenfor).

### Levertoksicitet

Immunmedieret levertoksicitet er generelt manifesteret som forhøjet ALAT og/eller ASAT niveauer. Akut alvorlig leverskade og akut leversvigt, herunder fatale tilfælde, er blevet rapporteret ved brug af onasemnogene abeparvovec, typisk indenfor 2 måneder efter infusion på trods af modtagelse af kortikosteroider før og efter infusion. For immunmedieret levertoksicitet kan det være nødvendigt at justere det immunomodulerende regime inklusive længere varighed, øget dosis, eller forlængelse af nedtrapning af kortikosteroid (se pkt. 4.8).

- Risici og fordele af behandling med onasemnogene abeparvovec bør nøje overvejes hos patienter med eksisterende leverinsufficiens.
- Patienter med eksisterende leverinsufficiens eller akut virusinfektion i leveren kan have øget risiko for akut, alvorlig leverskade (se pkt. 4.2).
- Data fra et mindre studie med børn, der vejer  $\geq 8,5$  kg til  $\leq 21$  kg (i alderen 1,5 til 9 år), indikerer en højere frekvens af ASAT- eller ALAT-forhøjelser (hos 23 ud af 24 patienter) sammenlignet med hyppigheden af ASAT/ALAT forhøjelser observeret i andre studier med patienter der vejer  $< 8,5$  kg (hos 31 ud af 99 patienter) (se pkt. 4.8).
- Administration af AAV-vektor kan ofte medføre stigninger i aminotransferaser.
- Der er opstået akut, alvorlig leverskade og akut leversvigt med onasemnogene abeparvovec. Tilfælde af akut leversvigt med fatal udgang er blevet rapporteret (se pkt. 4.8).
- Alle patienters leverfunktion bør undersøges inden infusion med en klinisk undersøgelse og laboratorieprøver (se pkt. 4.2).
- For at mindske potentielle stigninger i aminotransferaser bør alle patienter få et systemisk kortikosteroid inden og efter infusion af onasemnogene abeparvovec (se pkt. 4.2).
- Leverfunktion bør monitoreres i regelmæssige intervaller i mindst 3 måneder efter infusion samt på andre tidspunkter som klinisk indiceret (se pkt. 4.2).
- Patienter med forværring i leverfunktionstestresultater og/eller tegn eller symptomer på akut sygdom, bør straks blive klinisk evalueret og monitoreret tæt.
- I tilfælde hvor leverskader mistænkes, er øjeblikkelig konsultation hos en pædiatrisk gastroenterolog eller hepatolog, justering af det anbefalede immunomodulerende regimen samt yderligere undersøgelser anbefalet (fx albumin, protrombintid, PTT, og INR).

ASAT/ALAT/total bilirubin bør måles ugentligt i den første måned efter infusion med onasemnogene abeparvovec og under hele perioden med nedtrapning af kortikosteroid. Nedtrapning af prednisolon bør ikke overvejes, før ASAT/ALAT niveauer er under 2 x ULN og alle andre undersøgelser (fx total bilirubin) vender tilbage til normalområdet (se pkt. 4.2). Hvis patienten er klinisk stabil uden bemærkelsesværdige fund ved slutningen af perioden med nedtrapning af kortikosteroider, bør leverfunktionen fortsat monitoreres hver anden uge i endnu en måned.

### Trombocytopeni

Der blev observeret forbigående fald i trombocytal, hvoraf nogle opfyldte kriterierne for trombocytopeni, i kliniske studier med onasemnogene abeparvovec. I de fleste tilfælde forekom den laveste trombocytværdi den første uge efter infusion af onasemnogene abeparvovec.

Efter markedsføring er der blevet rapporteret tilfælde med trombocytal på  $< 25 \times 10^9/l$ , som opstod inden for tre uger efter administration.

Trombocytal bør måles inden infusion af onasemnogene abeparvovec og bør monitoreres tæt inden for de tre første uger efter infusionen og regelmæssigt derefter, minimum hver uge i den første måned og hver anden uge i den anden og tredje måned, indtil trombocytallet igen er som ved *baseline*.

Data fra et mindre studie med børn, der vejer  $\geq 8,5$  kg til  $\leq 21$  kg (i alderen 1,5 til 9 år), indikerer en højere hyppighed af trombocytopeni (hos 20 ud af 24 patienter) sammenlignet med hyppigheden af trombocytopeni observeret i andre undersøgelser hos patienter der vejer  $< 8,5$  kg (hos 22 ud af 99 patienter) (se pkt. 4.8).



### Trombotisk mikroangiopati

Der er blevet rapporteret flere tilfælde af trombotisk mikroangiopati (TMA) med onasemnogene abeparvovec (se pkt. 4.8). Tilfældene opstod generelt indenfor de første to uger efter infusion med onasemnogene abeparvovec. TMA er en akut og livstruende tilstand, som er karakteriseret ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi. Der er rapporteret om fatale tilfælde. Der er også observeret akut nyreskade. I nogle tilfælde er der blevet rapporteret samtidig aktivering af immunsystemet (fx infektioner, vaccinationer) (se pkt. 4.2 og 4.5 for information om administration af vaccinationer).

Trombocytopeni er en vigtig komponent af TMA og derfor bør trombocyt-tallene monitoreres tæt inden for de tre første uger efter infusionen og regelmæssigt derefter (se underafsnittet 'Trombocytopeni'). I tilfælde af trombocytopeni bør der straks foretages yderligere vurdering inklusive test til diagnosticering af hæmolytisk anæmi og nedsat nyrefunktion. Hvis der hos patienter opstår kliniske tegn, symptomer eller laboratoriefund, som er i overensstemmelse med TMA, skal en specialist omgående konsulteres for at håndtere TMA som klinisk indiceret. Omsorgspersoner bør informeres om tegn og symptomer på TMA og bør rådgives til at søge akut lægehjælp, hvis sådanne symptomer opstår.

### Forhøjet troponin-I

Der er observeret stigninger i troponin-I-niveauerne i hjertet efter infusion af onasemnogene abeparvovec (se pkt. 4.8). Forhøjede troponin-I-niveauer, der findes hos nogle patienter, kan tyde på potentiel beskadigelse af myokardievæv. På baggrund af disse fund og den observerede hjertetoksicitet hos mus bør troponin-I-niveauerne måles inden infusion af onasemnogene abeparvovec og monitoreres i mindst 3 måneder efter infusion af onasemnogene abeparvovec, eller indtil niveauerne igen er inden for det normale referenceområde for SMA-patienter. Det bør overvejes at konsultere en hjertespecialist efter behov.

### Systemisk immunreaktion

På grund af den øgede risiko for alvorligt systemisk immunreaktion er det anbefalet, at patienter er klinisk stabile i deres generelle helbredstilstand (fx hydrerings- og ernæringstilstand, fravær af infektioner) inden infusion med onasemnogene abeparvovec. Behandling bør ikke initieres samtidig med aktive infektioner, hverken akutte (for eksempel akutte luftvejsinfektioner eller akut hepatitis) eller ukontrollerede kroniske (for eksempel kronisk aktiv hepatitis B), indtil infektionen er forsvundet og patienten er klinisk stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det immunmodulerende regime (se pkt. 4.2) kan også påvirke immunreaktionen på samtidige infektioner (fx luftvejsinfektioner), der potentielt kan medføre mere alvorlige kliniske forløb af den samtidige infektion. Patienter med infektioner blev ekskluderet fra deltagelse i kliniske studier med onasemnogene abeparvovec. Øget vagtsomhed ved forebyggelse, monitorering samt aktiv behandling af en (viral) luftvejsinfektion anbefales før og efter infusion med onasemnogene abeparvovec. Sæsonbestemte profylaktiske behandlinger, som forebygger infektioner med respiratorisk syncytialvirus (RSV), anbefales og bør være opdaterede. Patientens vaccinationsprogram bør om muligt justeres i henhold til den samtidige administration af kortikosteroider inden og efter infusion af onasemnogene abeparvovec (se pkt. 4.5).

Hvis længden af kortikosteroidbehandling er forlænget eller hvis dosis bliver øget, bør den behandlende læge være opmærksom på muligheden for adrenal insufficiens.

### Risiko for tumorigenitet som resultat af vektorintegration

Der er en teoretisk risiko for tumorigenitet på grund af integration af AAV-vektorens DNA i genomet.

Onasemnogen abeparvovec består af en ikke-replikerende AAV9-vektor, hvis DNA stort set forbliver i episomal form. Sjældne tilfælde af vektorintegration i humant DNA er mulig med rekombinant AAV. Den kliniske relevans af individuelle integrationshændelser er ukendt, men det anerkendes, at individuelle integrationshændelser potentielt kan bidrage til en risiko for tumorigenitet.

Indtil videre er der ikke rapporteret tilfælde af maligniteter i forbindelse med onasemnogen abeparvovec-behandling. I tilfælde af en tumor skal indehaveren af markedsføringstilladelsen kontaktes for at få vejledning om indsamling af patientprøver til prøvetagning.

### Udskillelse

Der forekommer midlertidig udskillelse af onasemnogene abeparvovec, fortrinsvis gennem kroppens affaldsstoffer. Omsorgspersoner og patientens familie skal vejledes om følgende instruktioner til korrekt håndtering af patientens afføring:

- god håndhygiejne er påkrævet i tilfælde af direkte kontakt med affaldsstoffer fra patientens krop. Dette gør sig gældende i mindst 1 måned efter behandling med onasemnogene abeparvovec.
- Engangsbleer kan forsegles i dobbelte plastposer og kasseres sammen med husholdningsaffaldet.

### Blod-, organ-, vævs- og celledonation

Patienter behandlet med Zolgensma bør ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 4,6 mmol natrium pr. ml, svarende til 0,23% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Hvert 5,5 ml hætteglas indeholder 25,3 mg natrium, og hvert 8,3 ml hætteglas indeholder 38,2 mg natrium.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der er kun begrænset erfaring med anvendelse af onasemnogene abeparvovec til patienter, der får hepatotoksiske lægemidler, eller som anvender hepatotoksiske substanser. Onasemnogene abeparvovecs sikkerhed hos disse patienter er ikke klarlagt.

Der er kun begrænset erfaring med anvendelse af samtidige præparater rettet mod 5q SMA.

### Vaccinationer

Patientens vaccinationsprogram bør om muligt justeres, så det passer til samtidig administration af kortikosteroider inden og efter infusion af onasemnogene abeparvovec (se pkt. 4.2 og 4.4). Sæsonbestemt RSV-profylakse anbefales (se pkt. 4.4). Levende vacciner såsom MMR og varicella bør ikke administreres til patienter på en immunsupprimerende steroiddosis (dvs.  $\geq 2$  ugers daglig administration af 20 mg eller 2 mg/kg legemsvægt prednisolon eller tilsvarende).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der findes ingen data fra mennesker vedrørende brug under graviditet eller amning, og der er ikke udført fertilitets- eller reproduktionsstudier på dyr.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Onasemnogene abeparvovec påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af onasemnogene abeparovvec blev evalueret i 5 åbne kliniske studier, hvor 99 patienter modtog den anbefalede dosis af onasemnogene abeparovvec ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). De hyppigst indberettede bivirkninger efter administration var stigning i leverenzymmer (24,2 %), hepatoksicitet (9,1 %), opkastning (8,1 %), trombocytopeni (6,1 %), forhøjet troponin (5,1 %) og pyreksi (5,1 %) (se pkt. 4.4).

### Bivirkningstabel

De bivirkninger, som er identificeret ved onasemnogene abeparovvec hos alle patienter, der er blevet behandlet med intravenøs infusion ved den anbefalede dosis, og som har en kausal sammenhæng med behandlingen, vises i Tabel 3. Bivirkningerne er inddelt i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne er inddelt i henhold til følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 3 Liste over bivirkninger ved onasemnogene abeparovvec**

<b>Bivirkninger inddelt efter MedDRA systemorganklasse/foretrukken term og hyppighed</b>	
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Almindelig	Trombocytopeni <sup>1)</sup>
Ikke almindelig	Trombotisk mikroangiopati <sup>2)3)</sup>
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Opkastning
<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig	Hepatoksicitet <sup>4)</sup>
Ikke almindelig	Akut leversvigt <sup>2)3)</sup>
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Pyreksi
<b>Undersøgelser</b>	
Meget almindelig	Forhøjede leverenzymmer <sup>5)</sup>
Almindelig	Forhøjet troponin <sup>6)</sup>
<sup>1)</sup> Trombocytopeni inkluderer trombocytopeni og nedsat trombocytaltal.	
<sup>2)</sup> Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret uden for kliniske studier før markedsføring, herunder efter markedsføring.	
<sup>3)</sup> Inkluderer fatale tilfælde	
<sup>4)</sup> Hepatoksicitet inkluderer leversteatose og hypertransaminasaemi.	
<sup>5)</sup> Forhøjede leverenzymmer inkluderer: Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet ammoniak, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjede leverenzymmer, forhøjet leverfunktionstest og forhøjede transaminaser.	
<sup>6)</sup> Forhøjet troponin inkluderer forhøjet troponin, forhøjet troponin-T og forhøjet troponin-I (rapporteret uden for kliniske studier, herunder efter markedsføring).	

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Lever og galdeveje*

I den kliniske udviklingsplan (se pkt. 5.1) blev der observeret forhøjede transaminaser på  $> 2 \times \text{ULN}$  (og i nogle tilfælde  $> 20 \times \text{ULN}$ ) hos op mod 31 % af patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis. Disse stigninger blev anset for at være forbundet med studielægemidlet. Disse patienter var klinisk asymptomatiske og ingen af dem havde klinisk signifikant stigning i bilirubin. Stigningerne i serumtransaminaser forsvandt normalt efter behandling med prednisolon, og patienterne restituerede uden kliniske sequelae (se pkt. 4.2 og 4.4).

Efter markedsføring blev der indberettet tilfælde med børn, der udviklede tegn og symptomer på akut leversvigt (fx gulsot, koagulopati encefalopati) typisk indenfor 2 måneder efter behandling med onasemnogene abeparvovec, trods kortikosteroidbehandling før og efter infusion. Tilfælde med akut leversvigt med fatal udgang er blevet rapporteret.

I et studie (COAV101A12306), der omfattede 24 børn, der vejede  $\geq 8,5$  kg til  $\leq 21$  kg (i alderen 1,5 til 9 år; 21 seponerede tidligere SMA-behandling) blev der observeret øgede transaminaser hos 23 ud af 24 patienter. Patienterne var asymptomatiske, og der var ingen stigninger i bilirubin. AST- og ALAT-forhøjelser blev behandlet med kortikosteroider typisk med længere varighed (i uge 26 fortsatte 17 patienter med prednisolon, i uge 52 fik 6 patienter stadig prednisolon) og/eller en højere dosis.

### *Forbigående trombocytopeni*

I den kliniske udviklingsplan (se pkt. 5.1) blev der observeret forbigående trombocytopeni på flere tidspunkter efter behandlingen. Disse fald forsvandt normalt inden for to uger. Fald i trombocytter var mere udtalte i den første uges behandling. Efter markedsføring er der blevet rapporteret tilfælde med forbigående fald i trombocytter til niveauer på  $< 25 \times 10^9/l$ , som opstod inden for tre uger efter administration (se pkt. 4.4).

I et studie (COAV101A12306), der omfattede 24 børn, der vejede  $\geq 8,5$  kg til  $\leq 21$  kg (i alderen 1,5 til 9 år), blev trombocytopeni observeret hos 20 ud af 24 patienter.

### *Stigninger i troponin-I-niveauer*

Der blev observeret stigninger i troponin-I-niveauerne i hjertet på op til 0,2 mikrog/l efter infusion af onasemnogene abeparvovec. Der blev ikke observeret nogen klinisk åbenlyse kardiologiske fund efter administration af onasemnogene abeparvovec i det kliniske studieprogram (se pkt. 4.4).

### *Immunogenicitet*

Titre af anti-AAV9-antistoffer før og efter genterapi blev målt i de kliniske studier (se pkt. 4.4). Alle patienter, som fik onasemnogene abeparvovec, havde anti-AAV9-titre på eller under 1:50 inden behandling. Der blev observeret gennemsnitlige stigninger i forhold til *baseline* i AAV9-titer hos alle patienter ved alle undtagen ét tidspunkt for antistoftiter-niveauer mod AAV9-peptidet, hvilket afspejler en normal respons på et ikke eget virusantigen. Nogle patienter havde AAV9-titre, der oversteg kvantificeringsniveauet. De fleste af disse patienter havde dog ikke potentielt klinisk signifikante bivirkninger. Der er således ikke påvist nogen sammenhæng mellem høje anti-AAV9-antistoftitre og potentialet for bivirkninger eller effektparametrene.

I det kliniske studie AVXS-101-CL-101 blev 16 patienter screenet for anti-AAV9-antistoftiter: 13 havde titre på under 1:50 og blev inkluderet i studiet; tre patienter havde titre på over 1:50, hvoraf to blev testet igen efter ophør af amning, deres titre blev målt til under 1:50, og begge blev inkluderet i studiet. Der er ingen oplysninger om, hvorvidt amning bør begrænses hos mødre, som kan være seropositive for anti-AAV9-antistoffer. Patienterne havde alle mindre end eller lig med 1:50 AAV9-antistoftiter inden behandling med onasemnogene abeparvovec og udviste efterfølgende en forventet stigning i anti-AAV9-antistoftiter til mindst 1:102.400 og helt op til over 1:819.200.

Påvisning af dannelsen af antistoffer afhænger i høj grad af analysens følsomhed og specificitet. Desuden kan den observerede forekomst af antistofpositivitet (herunder neutraliserende antistof) i en analyse være påvirket af flere faktorer, blandt andet analysemetode, prøvebehandling, tidspunkt for prøvetagning, samtidige lægemidler og underliggende sygdom.

Ingen patienter, der blev behandlet med onasemnogene abeparvovec, udviste immunreaktion på transgenet.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via: [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen data fra kliniske studier vedrørende overdosering af onasemnogene abeparvovec. Justering af dosen af prednisolon, nøje klinisk observation og monitorering af laboratorieparametre (herunder klinisk kemi og hæmatologi) til kontrol af systemiske immunreaktioner anbefales (se pkt. 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod forstyrrelser i det muskulo-skeletale system, ATC-kode: M09AX09

#### Virkningsmekanisme

Onasemnogene abeparvovec er en genterapi, som er udviklet til at introducere en funktionel kopi af survival motorneuron-genet (*SMN1*) i de transducerede celler for at behandle den monogene hovedårsag til sygdommen. Ved at tilvejebringe en alternativ kilde til ekspresion af SMN-proteinet i motorneuroner forventes det at fremme overlevelsen og funktionen af transducerede motorneuroner.

Onasemnogene abeparvovec er en ikke-replikerende rekombinant AAV-vektor, der anvender AAV9-kapsidet til at tilføre et stabilt, fuldt funktionelt humant *SMN*-transgen. AAV9-kapsidets evne til at krydse blod-hjerne-barrieren og transducere motorneuroner er påvist. *SMN1*-genet, der findes i onasemnogene abeparvovec, er udviklet til at opholde sig som et DNA-episom i nucleus af transducerede celler og forventes at blive stabilt udtrykt i længere tid i postmitotiske celler. AAV9-virusset vides ikke at forårsage sygdom hos mennesker. Transgenet introduceres i målcellerne som et selvkomplementært, dobbeltstrengt molekyle. Transgenets ekspresion drives af en essentiel promotor (cytomegalovirus-forstærket kyllinge- $\beta$ -aktin-hybrid), der forårsager kontinuerlig og vedvarende ekspresion af SMN-proteinet. Bevis for virkningsmekanismen er blevet underbygget af non-kliniske studier og af humane biodistributionsdata.

## Klinisk virkning og sikkerhed

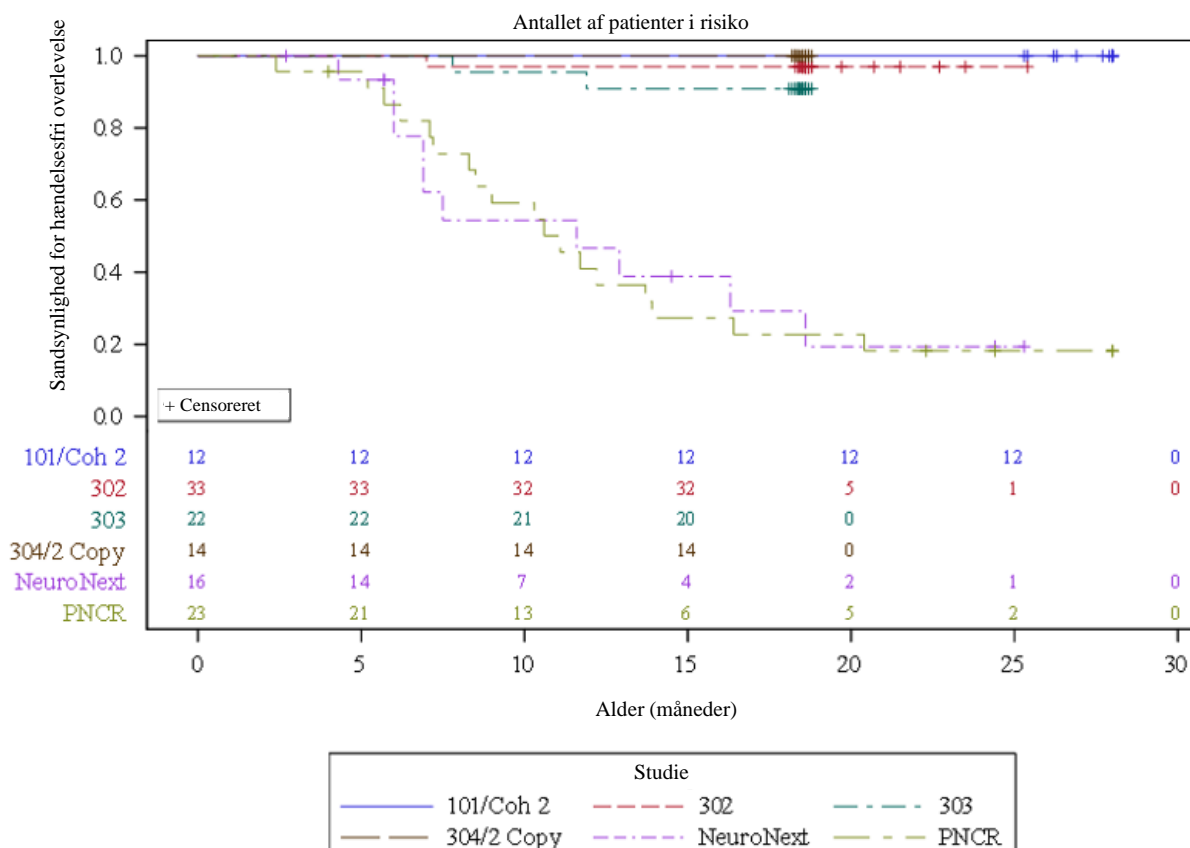
### Fase 3-studiet AVXS-101-CL-303 med patienter med SMA type 1

AVXS-101-CL-303 (studie CL-303) er et åbent fase 3-enkelt-dosisstudie med en enkelt behandlingsarm og med intravenøs administration af onasemnogene abeparovoc i den terapeutiske dosis ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Toogtyve patienter med SMA type 1 og 2 kopier af *SMN2* var inkluderet. Inden behandling med onasemnogene abeparovoc havde ingen af de 22 patienter behov for støtte fra en non-invasiv ventilator (NIV) og alle patienter kunne spise udelukkende oralt (dvs. havde ikke behov for non-oral ernæring). Den gennemsnitlige score for *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND) ved baseline var 32,0 (interval 18 til 52). Den gennemsnitlige alder af de 22 patienter ved behandlingstidspunktet var 3,7 måneder (0,5 til 5,9 måneder).

Ud af de 22 inkluderede patienter overlevede 21 patienter uden permanent ventilation (dvs. hændelsesfri overlevelse) indtil en alder på  $\geq 10,5$  måneder, 20 patienter overlevede indtil en alder på  $\geq 14$  måneder (co-primært endepunkt) og 20 patienter overlevede hændelsesfrit indtil en alder på 18 måneder.

Tre patienter fuldførte ikke studiet, og heraf fik 2 patienter en hændelse (død eller permanent ventilation), hvilket førte til 90,9% (95% CI: 79,7%; 100,0%) hændelsesfri overlevelse (i live uden permanent ventilation) i 14-måneders-alderen. Se figur 1.

**Figur 1 Tid (måneder) indtil død eller permanent ventilation, samlet fra studier med i.v. onasemnogene abeparovoc (CL-101, CL302, CL-303, CL-304, kohorte med 2 kopier)**



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research, historisk kohorte

NeuroNext = Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, historisk kohorte

For de 14 patienter i studie CL-303, der nåede milepælen, at sidde uden støtte i mindst 30 sekunder på et hvilket som helst besøg under studiet, var medianalderen, da denne milepæl første gang blev påvist, 12,6 måneder (interval: 9,2 til 18,6 måneder). Tretten patienter (59,1 %) bekræftede milepælen, at sidde uden støtte i mindst 30 sekunder, ved besøget ved 18 måneder (co-primært endepunkt,  $p < 0,0001$ ). En enkelt patient nåede milepælen, at sidde uden støtte i 30 sekunder, i alderen 16 måneder, men denne milepæl blev ikke bekræftet ved besøget ved 18 måneder. De videodokumenterede udviklingsmæssige milepæle for patienterne i studie CL-303 er opsummeret i Tabel 4. Tre patienter opnåede ingen motoriske milepæle (13,6%), og yderligere 3 patienter (13,6%) opnåede hovedkontrol som den maksimale motoriske milepæl inden det sidste besøg i 18-månedersalderen.

**Tabel 4      Mediantid indtil videodokumenteret opfyldelse af motorisk milepæl, studie CL- 303**

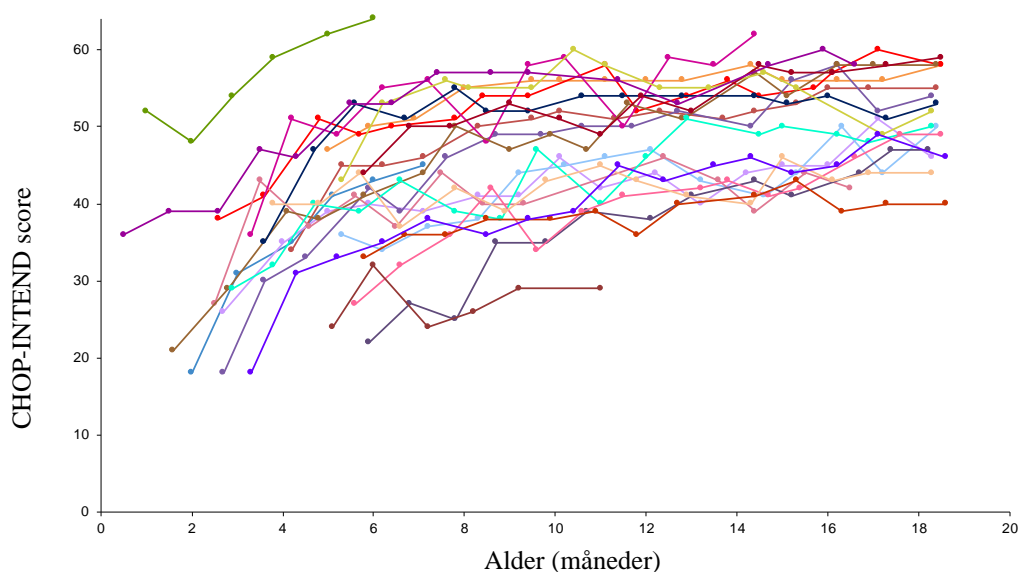
Videodokumenteret milepæl	Antal patienter, der opnåede milepæl n/N (%)	Medianalder ved opfyldelse af milepæl (mdr.)	95% konfidensinterval
Hovedkontrol	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Rul fra ryg til sider	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Sidder uden støtte i 30 sekunder (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Sidder uden støtte i mindst 10 sekunder (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

\*Ifølge en klinikers vurdering havde to patienter hovedkontrol ved *baseline*.

En enkelt patient (4,5%) kunne også gå med støtte i alderen 12,9 måneder. På baggrund af sygdommens historie ville patienter, som opfyldte studiets inklusionskriterier, ikke forventes at kunne opnå evnen til at sidde uden støtte. Yderligere var 18 ud af de 22 patienter uafhængige af støtte fra en ventilator ved en alder på 18 måneder.

Der blev desuden observeret forbedringer af motorisk funktion, målt efter Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND), se figur 2. Enogtyve patienter (95,5%) opnåede en CHOP-INTEND-score på  $\geq 40$ ; 14 patienter (63,6%) havde opnået en CHOP-INTEND-score på  $\geq 50$ ; og 9 patienter (40,9%) havde opnået en CHOP-INTEND-score på  $\geq 58$ . Patienter med ubehandlet SMA type 1 opnår næsten aldrig en CHOP-INTEND-score på  $\geq 40$ . Der blev observeret opnåelse af motorisk milepæl hos nogle patienter på trods af stagnation i CHOP-INTEND. Der blev ikke observeret nogen tydelig korrelation mellem CHOP-INTEND-scoring og opnåelse af motorisk milepæl.

**Figur 2 CHOP-INTEND score for motorisk funktion, studie CL-303 (N=22)**



*Fase 3-studie AVXS-101-CL-302 med patienter med SMA type 1*

AVXS-101-CL-302 (Studie CL-302) er et åbent, enkeltdosis fase 3 studie med en enkelt behandlingsarm med intravenøs administration af onasemnogene abeparvovec ved den terapeutiske dosis ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Treogtredive patienter med SMA type 1 og 2 kopier af *SMN2* var inkluderet. Inden behandling med onasemnogene abeparvovec rapporterede 9 patienter (27,3 %) om støtte til ventilation og 9 patienter (27,3 %) om støtte til fødeindtagelse. Den gennemsnitlige CHOP-INTEND-score for de 33 patienter ved baseline var 27,9 (område, 14 til 55). Den gennemsnitlige alder af de 33 patienter ved behandlingstidspunktet var 4,1 måneder (område, 1,8 til 6,0 måneder).

Af de 33 inkluderede patienter (*Efficacy Completers population*) var en patient (3 %) doseret udenfor protokollens aldersinterval og blev derfor ikke inkluderet *Intent-to-treat* (ITT) population. Af de 32 patienter i ITT-populationen, døde en patient (3 %) under studiet på grund af sygdomsprogression.

Af de 32 patienter i ITT-populationen, opnåede 14 patienter (43,8 %) milepælen at sidde uden støtte i mindst 10 sekunder ved hvilket som helst besøg op til og inklusive 18-måneders besøget (primært endepunkt). Median-alderen, da dette endepunkt blev opnået var 15,9 måneder (område, 7,7 til 18,6 måneder). Enogtredive patienter (96,9 %) i ITT-populationen overlevede uden permanent ventilation (dvs. hændelsesfri overlevelse) til en alder  $\geq 14$  måneder (sekundært endepunkt).

De yderligere videobekræftede, udviklingsmæssige milepæle for patienter i *Efficacy Completers populationen* i studie CL-302 ved et hvilket som helst besøg op til og inklusive 18-måneders besøget er opsummeret i Tabel 5.

**Tabel 5 Median tid i videodokumenterede opnåede motoriske milepæle i studie CL-302 (*Efficacy Completers population*)**

Videodokumenteret milepæl	Antallet af patienter, som opnåede milepæl n/N (%)	Median alder ved opnåelse af milepæl (måneder)	95 % konfidensinterval
Hovedkontrol	23/30* (76,7)	8,0	(5,8, 9,2)
Ruller fra ryg til sider	19/33 (57,6)	15,3	(12,5, 17,4)
Sidder uden støtte i mindst 30 sekunder	16/33 (48,5)	14,3	(8,3, 18,3)

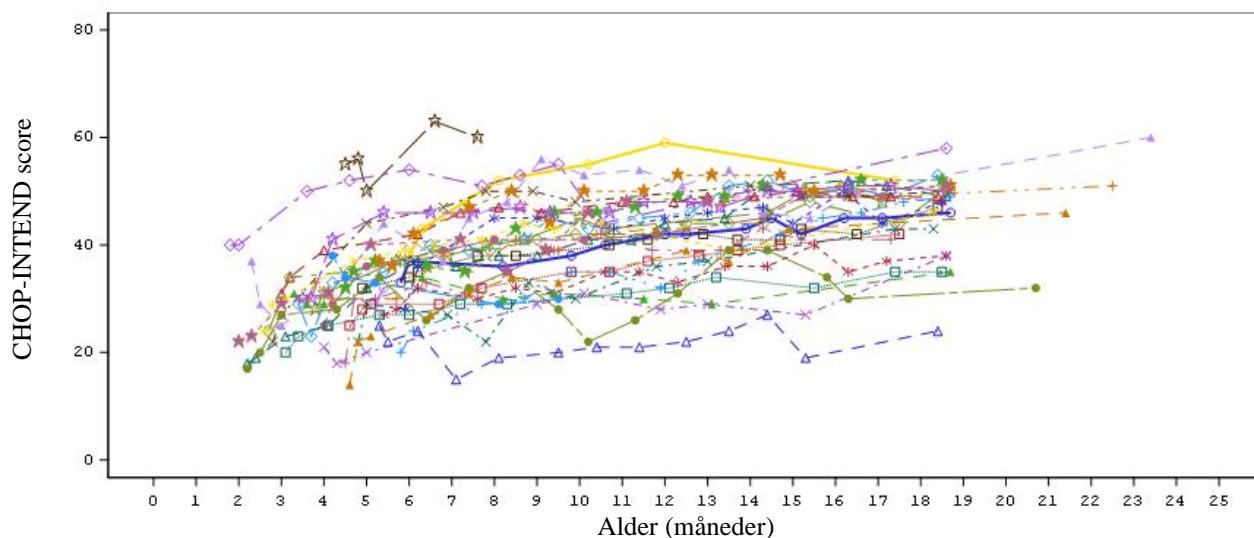
\*Det blev rapporteret ved lægeundersøgelsen ved baseline, at 3 patienter havde hovedkontrol.



En patient (3 %) opnåede alle motoriske milepæle ved at kravle, stå med støtte, stå alene, gå med støtte og gå alene i en alder af 18 måneder.

Af de 33 inkluderede patienter opnåede 24 patienter (72,7 %) en CHOP-INTEND score på  $\geq 40$ , 14 patienter (42,4 %) opnåede en CHOP-INTEND score på  $\geq 50$  og 3 patienter (9,1 %) opnåede en CHOP-INTEND score på  $\geq 58$  (se Figur 3). Patienter med ubehandlet SMA type 1 opnåede næsten aldrig en CHOP-INTEND score på  $\geq 40$ .

**Figure 3 CHOP-INTEND score for motorisk funktion i Studie CL-302 (Efficacy Completers population; N=33)\***



\*Bemærk: Den samlede score beregnet programmatisk for en patient (---▲---) ved Måned 7 (total score=3) anses for at være invalid. Der blev ikke målt score på alle parametre og den totale score burde have været angivet som Manglende (dvs. ikke beregnet).

#### *Fase 1-studiet AVXS-101-CL-101 med patienter med SMA type 1*

De resultater, der er observeret i studie CL-303, underbygges af studie AVXS-101-CL-101 (Studie CL-101), et fase 1- studie med SMA type 1, hvor onasemnogene abeparvovec blev indgivet som en enkelt intravenøs infusion til 12 patienter med en vægt fra 3,6 kg til 8,4 kg (i alderen 0,9 til 7,9 måneder). I 14-måneders-alderen var alle behandlede patienter hændelsesfrie, dvs. de overlevede uden permanent ventilation, sammenlignet med 25 % i den historiske kohorte. Ved studiets afslutning (24 måneder efter dosering) var alle behandlede patienter hændelsesfrie sammenlignet med under 8 % i den historiske kohorte, hvor sygdommen fulgte sit naturlige forløb. Se figur 1.

Efter 24 måneders opfølgning efter behandlingen kunne 10 ud af 12 patienter sidde uden støtte i  $\geq 10$  sekunder, 9 patienter kunne sidde uden støtte i  $\geq 30$  sekunder, og 2 patienter kunne stå og gå uden hjælp. En ud af 12 patienter opnåede ikke hovedkontrol som den maksimale motoriske milepæl inden 24-måneders-alderen. Ti ud af 12 patienter fra studie CL-101, følges fortsat i et langtidsstudie (i op til 6,6 år efter behandling) og alle 10 patienter var i live og uden permanent ventilation pr. 23. maj 2021. Alle patienter har bibeholdt tidligere opfyldte milepæle eller nået nye milepæle, blandt andet at kunne sidde med støtte, stå med hjælp og gå alene. Fem ud af de 10 patienter fik samtidig behandling med nusinersen eller risdiplam på et eller andet tidspunkt under langtids studiet. Den opretholdte virkning og opnåelse af milepæle kan derfor ikke kun tilskrives onasemnogene abeparvovec hos alle patienter. Milepælen at stå med hjælp var ny hos 2 patienter, der ikke havde fået nusinersen eller risdiplam på noget tidspunkt før denne milepæl var nået.

### *Fase 3-studiet AVXS-101-CL-304 med patienter med præsymptomatisk SMA*

Studie CL-304 er et globalt, åbent fase 3, enkeltdosis-studie med en enkelt behandlingsarm med intravenøs administration af onasemnogene abeparvovec hos præsymptomatiske nyfødte patienter op til 6-ugers-alderen med 2 (kohorte 1, n=14) eller 3 (kohorte 2, n=15) kopier af *SMN2*.

#### Kohorte 1

De 14 behandlede patienter med 2 kopier af *SMN2* blev fulgt indtil 18-måneders-alderen. Alle patienter overlevede hændelsesfrit indtil  $\geq 14$ -måneders-alderen uden permanent ventilation.

Alle 14 patienter opnåede at sidde uden støtte i mindst 30 sekunder på et hvilket som helst besøg indtil besøget ved 18-måneders-alderen (primært endepunkt) ved alderen i intervallet fra 5,7 til 11,8 måneder. 11 ud af disse 14 patienter, som opnåede at sidde uden støtte ved eller inden alderen 279 dage; den 99. percentil for udvikling af denne milepæl. Ni patienter opnåede milepælen at gå selv (64,3 %). Alle 14 patienter opnåede en CHOP-INTEND-score på  $\geq 58$  på et hvilket som helst besøg indtil besøget ved 18-måneders-alderen. Ingen af patienterne krævede støtte til ventilation eller støtte til indtagelse af mad under studiet.

#### Kohorte 2

De 15 behandlede patienter med 3 kopier af *SMN2* blev fulgt indtil 24-måneders-alderen. Alle patienter overlevede hændelsesfrit indtil 24-måneders-alderen uden permanent ventilation.

Alle 15 patienter kunne stå alene uden støtte i mindst 3 sekunder (primært endepunkt) ved alderen i intervallet fra 9,5 til 18,3 måneder. 14 ud af disse 15 patienter, som opnåede at kunne stå alene ved eller inden alderen 514 dage; den 99. percentil for udvikling af denne milepæl. Fjorten patienter (93,3 %) kunne selv gå mindst 5 skridt. Alle 15 patienter opnåede en skaleret score på  $\geq 4$  på *Bayley-III Gross* og *Fine Motor* subtests inden for 2 standardafvigelse af gennemsnittet for alderen ved et hvilket som helst post-baseline-besøg indtil 24-måneders-alderen. Ingen af patienterne krævede støtte til ventilation eller støtte til indtagelse af mad under studiet.

Onasemnogene abeparvovec er ikke blevet undersøgt hos patienter med en biallel mutation af *SMN1*-genet og kun én kopi af *SMN2* i kliniske studier.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med onasemnogene abeparvovec i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med spinal muskelatrofi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er udført studier af vektorudskillelsen ved onasemnogene abeparvovec med undersøgelse af den vektormængde, der elimineres fra kroppen gennem sput, urin og fæces.

Onasemnogene abeparvovec kunne påvises i udskillelsesprøver efter infusion. Clearance af onasemnogene abeparvovec foregik primært via fæces, og størstedelen blev elimineret inden for 30 dage efter administration af dosen.

Biodistributionen blev undersøgt hos 2 patienter, der døde henholdsvis 5,7 måneder og 1,7 måneder efter infusion af onasemnogene abeparvovec i en dosis på  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg. Begge tilfælde viste, at det højeste niveau af vektor-DNA blev fundet i leveren. Der blev også påvist vektor-DNA i milt, hjerte, pancreas, inguinal lymfeknude, skeletmuskulatur, perifere nerver, nyre, lunge, tarme, gonader, rygmarg, hjerne og thymus. Immunfarvning for SMN-protein viste generaliseret SMN-ekspression i spinale motorneuroner, neuronale og glialceller i hjernen og i hjerte, lever, skeletmuskulatur og andre undersøgte væv.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Efter intravenøs administration i neonatale mus blev vektoren distribueret i vidt omfang, hvor der generelt blev observeret det højeste vektor-niveau i hjerte, lever, lunger samt skeletmuskulatur. Ekspressionen af transgen mRNA viste et lignende mønster. Efter intravenøs administration i juvenile non-humane primater blev vektoren distribueret i vidt omfang med efterfølgende ekspresion af transgen mRNA, med tendens til forekomst af de højeste koncentrationer af vektor-DNA og transgen mRNA i lever, muskler og hjerte. Der blev påvist vektor-DNA og transgen mRNA i begge arter i rygmarv, hjerne og gonader.

I pivotale, toksikologiske 3-måneders forsøg med mus var hjerte og lever de vigtigste identificerede målorganer for toksicitet. Onasemnogene abeparvovec-relaterede fund i hjertets ventrikler bestod af dosisrelateret inflammation, ødem og fibrose. I hjertets atrier blev der observeret inflammation, trombose, degeneration/nekrose af myokardiet samt fibroplasi. Der blev ikke fundet noget No Observed Adverse Effect Level (NoAEL) for onasemnogene abeparvovec i forsøg på mus, da myokardieinflammation/ødem/fibrose i hjertets ventrikler samt inflammation i atriet blev observeret ved den laveste testede dosis ( $1,5 \times 10^{14}$  vg/kg). Denne dosis anses for at være den maksimalt tolererede dosis og udgør cirka 1,4 gange den anbefalede kliniske dosis. Den onasemnogene abeparvovec-relaterede mortalitet var hos størstedelen af musene forbundet med atrieltrombose og blev observeret ved  $2,4 \times 10^{14}$  vg/kg. Årsagen til mortaliteten hos de resterende dyr blev ikke fastlagt, selvom der blev fundet mikroskopisk degeneration/regeneration i disse dyrs hjerter.

Leverfund i mus bestod af hepatocellulær hypertrofi, aktivering af Kupffer-celler samt spredt hepatocellulær nekrose. I langtids-toksicitetsstudier med intravenøs og intratekal (ikke indiceret til brug) administration af onasemnogene abeparvovec i juvenile non-humane primater, viste leverfund, herunder enkeltcelle-nekrose af hepatocytter og ovalcelle hyperplasi, delvis (IV) eller komplet (IT) reversibilitet.

I et 6-måneders toksikologisk forsøg, der blev gennemført på juvenile, non-humane primater, medførte administration af en enkelt dosis onasemnogene abeparvovec af den klinisk anbefalede intravenøse dosis, med eller uden behandling med kortikosteroider, akut, minimal til let mononukleær celleinflammation og neuronal degeneration i ganglierne i dorsalroden (DRG) og trigeminus (TG) samt aksonal degeneration og/eller gliosis i rygmarven. Ved 6 måneder resulterede disse non-progressive fund i fuld resolution i TG og delvis resolution (nedsat incidens og/eller sværhedsgrad) i DRG og rygmarv. Efter intratekal administration af onasemnogene abeparvovec (ikke indiceret til brug) blev disse akutte, non-progressive fund konstateret med minimal til moderat sværhedsgrad i juvenile non-humane primater med delvis til fuld resolution ved 12 måneder. Disse fund i non-humane primater havde ingen korrelative kliniske observationer. Den kliniske relevans hos mennesker er derfor ikke kendt.

Der er ikke udført studier af genotoksicitet, carcinogenicitet og reproduktionstoksicitet for onasemnogene abeparvovec.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Tromethamin  
Magnesiumchlorid  
Natriumchlorid  
Poloxamer 188  
Saltsyre (til justering af pH)  
Vand til injektionsvæsker

## 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## 6.3 Opbevaringstid

2 år

### *Efter optøning*

Lægemidlet må ikke genfrysnes efter optøning og kan opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C i den originale karton i 14 dage.

Når dosismængden er trukket op i injektionssprøjten, skal den infunderes inden for 8 timer. Den vektorholdige injektionssprøjte skal kasseres, hvis indholdet ikke er infunderet inden for de 8 timer.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares og transporteres nedfrosset ( $\leq -60$  °C).

Stilles til opbevaring i køleskab (2 °C til 8 °C) straks efter modtagelse.

Opbevares i den originale karton.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Datoen for modtagelse skal markeres på den originale karton, inden produktet sættes i køleskab.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Onasemnogene abeparvovec leveres i et hætteglas (10 ml Crystal Zenith-polymer) med prop (20 mm chlorobutylgummi) og forsegling (aluminium, flip-off) med farvet hætte (plast) i to forskellige påfyldningsvolumener: enten 5,5 ml eller 8,3 ml.

Dosis af onasemnogene abeparvovec og det præcise antal hætteglas, der skal bruges til hver patient, beregnes efter patientens vægt (se pkt. 4.2 og tabel 6 nedenfor).

**Tabel 6**      **Karton-/kitstørrelser**

<b>Patientens vægt (kg)</b>	<b>5,5 ml hætteglas<sup>a</sup></b>	<b>8,3 ml hætteglas<sup>b</sup></b>	<b>Hætteglas i alt pr. karton</b>
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

<sup>a</sup> Hætteglassets nominelle koncentration er  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, og det indeholder en ekstraherbar mængde på mindst 5,5 ml.

<sup>b</sup> Hætteglassets nominelle koncentration er  $2 \times 10^{13}$  vg/ml, og det indeholder en ekstraherbar mængde på mindst 8,3 ml.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### Modtagelse og optøning af hætteglas

- Hætteglassene vil blive transporteret nedfrosset ( $\leq -60$  °C). Efter modtagelse skal hætteglassene straks sættes i køleskab ved 2 °C til 8 °C i den originale karton. Behandling med onasemnogene abeparvovec skal starte inden for 14 dage efter modtagelse af hætteglassene.
- Hætteglassene skal optøs inden brug. Onasemnogene abeparvovec må ikke anvendes, medmindre det er optøet.
- For pakninger, der indeholder op til 9 hætteglas vil produktet være optøet efter cirka 12 timer i køleskab. For pakninger, der indeholder op til 14 hætteglas vil produktet være optøet efter cirka 16 timer i køleskab. Alternativt kan optøning foregå ved stuetemperatur, hvis produktet skal anvendes straks.
- For pakninger, der indeholder op til 9 hætteglas vil produktet være optøet fra frosset tilstand efter cirka 4 timer ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C). For pakninger, der indeholder op til 14 hætteglas vil produktet være optøet fra frosset tilstand efter cirka 6 timer ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C).
- Det optøede produkt svinges forsigtigt rundt, inden dosismængden trækkes op i injektionssprøjten. Må IKKE omrystes.
- Brug ikke dette lægemiddel, hvis du kan se partikler eller misfarvning, når det frosne produkt er optøet og inden administration.
- Dette lægemiddel må ikke genfryses, efter at det er optøet.
- Efter optøning skal onasemnogene abeparvovec administreres hurtigst muligt. Når dosismængden er trukket op i injektionssprøjten, skal den infunderes inden for 8 timer. Den vektorholdige injektionssprøjte skal kasseres, hvis indholdet ikke er infunderet inden for de 8 timer.

### Administration af onasemnogene abeparvovec til patienten

Træk hele dosismængden ind i injektionssprøjten, når onasemnogene abeparvovec skal administreres. Fjern eventuel luft i injektionssprøjten, og klargør infusionsposen inden den intravenøse infusion gennem et venekateter.

### Sikkerhedsforanstaltninger, der skal følges ved håndtering eller bortskaffelse af og utilsigtet eksponering for lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer. Relevante sikkerhedsforanstaltninger ved håndtering eller bortskaffelse af eller utilsigtet eksponering for onasemnogene abeparvovec skal følges:

- Injektionssprøjten med onasemnogene abeparvovec skal håndteres aseptisk under sterile betingelser.
- Personligt beskyttelsesudstyr (der skal omfatte handsker, beskyttelsesbriller, laboratoriekittel og ærmer) skal anvendes under håndtering og administration af onasemnogene abeparvovec. Personale med rifter eller snitsår på huden må ikke arbejde med onasemnogene abeparvovec.
- Alle spild af onasemnogene abeparvovec skal aftørres med absorberende gaze, og spildområdet skal desinficeres med en blegemiddelopløsning efterfulgt af spritservietter. Alle rengøringsmaterialer skal dobbeltemballeres og bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.
- Alle materialer, der kan have været i kontakt med onasemnogene abeparvovec (fx hætteglas, alle injektionsmaterialer, herunder sterile afdækninger og kanyler) skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for biologisk affald.
- Utilsigtet eksponering for onasemnogene abeparvovec skal undgås. Hvis produktet kommer på huden, skal det berørte område rengøres grundigt med sæbe og vand i mindst 15 minutter. Hvis produktet kommer i øjnene, skal det berørte område skylles grundigt med vand i mindst 15 minutter.

### Udskillelse

Der kan forekomme midlertidig udskillelse af onasemnogene abeparvovec, fortrinsvis gennem kroppens affaldsstoffer. Omsorgspersoner og patientens familie skal informeres om følgende instruktioner til korrekt håndtering af patientens kropsvæsker og affaldsstoffer:

- God håndhygiejne (brug af beskytteshandsker og grundig vask af hænderne med sæbe og rindende varmt vand eller spritbaseret hånddesinfektionsmiddel bagefter) er påkrævet i tilfælde af direkte kontakt med patientens kropsvæsker og affaldsstoffer. Dette gør sig gældende i mindst 1 måned efter behandling med onasemnogene abeparvovec.
- Engangsbleer skal forsegles i dobbelte plastposer og kan kasseres sammen med husholdningsaffaldet.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1443/001  
EU/1/20/1443/002  
EU/1/20/1443/003  
EU/1/20/1443/004  
EU/1/20/1443/005  
EU/1/20/1443/006  
EU/1/20/1443/007  
EU/1/20/1443/008  
EU/1/20/1443/009  
EU/1/20/1443/010  
EU/1/20/1443/011  
EU/1/20/1443/012  
EU/1/20/1443/013  
EU/1/20/1443/014  
EU/1/20/1443/015  
EU/1/20/1443/016  
EU/1/20/1443/017  
EU/1/20/1443/018  
EU/1/20/1443/019  
EU/1/20/1443/020  
EU/1/20/1443/021  
EU/1/20/1443/022  
EU/1/20/1443/023  
EU/1/20/1443/024  
EU/1/20/1443/025  
EU/1/20/1443/026  
EU/1/20/1443/027  
EU/1/20/1443/028  
EU/1/20/1443/029  
EU/1/20/1443/030  
EU/1/20/1443/031  
EU/1/20/1443/032  
EU/1/20/1443/033  
EU/1/20/1443/034  
EU/1/20/1443/035  
EU/1/20/1443/036  
EU/1/20/1443/037

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. maj 2020

Dato for seneste fornyelse: 17. maj 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF  
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Østrig

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG  
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG  
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Zolgensma i hvert enkelt medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) være enig i indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetode og ethvert andet aspekt af programmet med den nationale lægemiddelmyndighed.

Markedsføringstilladelsesindehaveren skal i hvert medlemsland, hvor Zolgensma er markedsført, sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at udskrive, udlevere eller administrere Zolgensma, får følgende informationspakke:

- SmPC
- Vejledning til sundhedspersoner

Vejledning til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Inden opstart af behandling:
  - Sundhedspersonen bør evaluere patientens vaccinationsskema.
  - Informér omsorgsperson(er) om de vigtigste risici med Zolgensma samt deres tegn og symptomer, herunder TMA, leversvigt and trombocytopeni, om nødvendigheden for regelmæssige blodprøver, vigtigheden af medicinering med kortikosteroider, praktiske råd om bortskaffelse af kroppens affald.
  - Informér omsorgsperson(er) om nødvendighed om øget vagtsomhed ved forebyggelse, monitorering og håndtering af infektion før og efter infusion med Zolgensma.
  - Patienter bør blive testet for tilstedeværelsen af AAV9 antistoffer.
- På tidspunktet for infusion:
  - Kontrollér om den generelle helbredstilstand af patienten er passende til infusionen (fx at infektioner er forsvundet) eller om en udsættelse er påkrævet.
  - Kontrollér at behandling med kortikosteroider var opstartet inden infusionen med Zolgensma.
- Efter infusion:
  - Kortikosteroid behandling bør fortsættes i mindst 2 måneder og bør ikke nedtrappes før ALAT og ASAT niveauer under 2 x ULN og alle andre undersøgelser, fx total bilirubin, vender tilbage til normalområdet.
  - Tæt og regelmæssig monitorering (klinisk og i laboratorium) af det individuelle patientforløb bør udføres i minimum 3 måneder.
  - Øjeblikkelig undersøgelse af patienter med forværring i leverfunktionstests og/eller tegn på symptomer på akut sygdom.
  - Hvis patienter ikke responderer tilstrækkeligt på kortikosteroider eller hvis leverskade er mistænkt, bør sundhedspersonen konsultere en pædiatrisk gastroenterolog eller hepatolog.
  - Hvis TMA er mistænkt, bør en specialist konsulteres.

Markedsføringsindehaveren skal i hvert medlemsland, hvor Zolgensma er markedsført, sikre, at alle omsorgspersoner til patienter, som forventes at modtage behandling med eller har modtaget behandling med Zolgensma, får en patientinformationspakke, som indeholder følgende elementer:

- Indlægsseddel
- Vejledning til omsorgspersoner

Patientinformationspakken skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Hvad SMA er.
- Hvad Zolgensma er og hvordan det virker.
- Forståelse af risici ved Zolgensma.
- Behandling med Zolgensma; vigtig information før, på dagen for infusionen og efter behandling, herunder, hvornår man skal søge lægehjælp.
- Det er anbefalet, at patienter udviser en tilstrækkelig general helbredstilstand (fx hydrerings- og ernæringstilstand, fravær af infektioner) inden behandling med Zolgensma, ellers skal behandlingen muligvis udskydes.
- Zolgensma kan øge risikoen for unormal koagulation af blodet i små blodkar (trombotisk mikroangiopati). Tilfælde opstod generelt indenfor de første to uger efter infusion med onasemnogene abeparvovec. Trombotisk mikroangiopati er alvorligt og kan medføre døden. Fortæl det straks til lægen, hvis du ser tegn og symptomer, såsom tendens til blå mærker, krampeanfald eller nedsat urinproduktion. Dit barn vil få foretaget regelmæssige blodprøver for at kontrollere for et fald i antallet af blodplader, de celler, der er ansvarlige for koagulation, i mindst 3 måneder efter behandling. Afhængig af værdierne samt andre tegn og symptomer, kan yderligere undersøgelser være nødvendige.
- Zolgensma kan sænke antallet af blodplader (trombocytopeni). Tilfælde opstod generelt indenfor de første tre uger efter infusion med onasemnogene abeparvovec. Mulige tegn på lavt antal af blodplader, som du skal holde øje med efter dit barn har fået Zolgensma, inkluderer unormale blå mærker og blødning. Kontakt din læge, hvis du ser tegn som blå mærker eller blødning i længere tid end normalt, hvis dit barn har slået sig.
- Zolgensma kan forårsage en stigning i enzymer (proteiner, der findes i kroppen), som leveren producerer. I nogle tilfælde kan Zolgensma påvirke leverens funktion og medføre leverskade. Skader på leveren kan medføre alvorlige udfald, inklusive leversvigt og døden. Mulige tegn, du skal holde øje med, efter at dit barn har fået dette lægemiddel, omfatter opkastning, gulsot (gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene) eller nedsat opmærksomhed. Kontakt straks dit barns læge, hvis du observerer, at dit barn udvikler symptomer, der kan tyde på skade på leveren. Før behandling med Zolgensma vil dit barn få taget blodprøver for at kontrollere leverfunktionen. Dit barn vil også få taget regelmæssige blodprøver i mindst 3 måneder efter behandling for at overvåge for stigninger i leverenzymen. Afhængig af værdierne og andre tegn og symptomer, kan yderligere undersøgelser være nødvendige.
- Dit barn vil få en kortikoid-medicin som fx prednisolon inden behandling med Zolgensma og i ca. 2 måneder eller længere efter Zolgensma-behandling. Kortikosteroid-medicin hjælper med at håndtere effekterne af Zolgensma, som fx en stigning i leverenzymen, som dit barn kan udvikle efter behandling med Zolgensma.
- For at sikre, at dit barn ikke mangler en dosis kortikosteroid, skal du fortælle det til dit barns læge i tilfælde af opkastning inden eller efter behandling med Zolgensma.
- Før og efter behandling med Zolgensma er det vigtigt at forebygge infektioner ved at undgå situationer, som kan øge risikoen for at barnet får infektioner. Omsorgspersoner og tætte kontakter til patienten bør følge infektionsforebyggende praksis (fx håndhygiejne, hoste/nys etikette, begrænsning af potentielle kontakter). Fortæl straks lægen, hvis du ser tegn og symptomer, der tyder på infektion som fx infektion i luftvejene (hoste, væsende vejtrækning, nysen, løbende næse, ondt i halsen eller feber) før infusion, da infusionen muligvis skal udsættes indtil infektionen er forsvundet, eller efter behandling med Zolgensma, da det kan medføre medicinske komplikationer, hvor akut lægehjælp kan være nødvendig.
- Yderligere information (understøttende behandling, lokale foreninger).
- Kontakt til lægen.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Tidsfrist</b>
Ikke-interventionelt virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For yderligere at beskrive og kontekstualisere forløbene hos patienter med diagnosen SMA, herunder Zolgensmas langsigtede sikkerhed og virkning, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejde og indsende resultaterne af et prospektivt, observationelt registerstudie, AVXS-101-RG-001, i henhold til en aftalt protokol.	Endelig studierapport 2038.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON – GENERISK ETIKETTERING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> vektorgenomer/ml infusionsvæske, opløsning  
onasemnogene abeparvovec

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder onasemnogene abeparvovec svarende til 2 x 10<sup>13</sup> vektorgenomer/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også tromethamin, magnesiumchlorid, natriumchlorid, poloxamer 188, saltsyre og vand til injektionsvæsker.



#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning

8,3 ml hætteglas x 2

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

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

8,3 ml hætteglas x 3

5,5 ml hætteglas x 2, 8,3 ml hætteglas x 2

5,5 ml hætteglas x 1, 8,3 ml hætteglas x 3

8,3 ml hætteglas x 4

5,5 ml hætteglas x 2, 8,3 ml hætteglas x 3

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

8,3 ml hætteglas x 5

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

5,5 ml hætteglas x 1, 8,3 ml hætteglas x 5

8,3 ml hætteglas x 6

5,5 ml hætteglas x 2, 8,3 ml hætteglas x 5

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

8,3 ml hætteglas x 7

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

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

8,3 ml hætteglas x 8

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

5,5 ml hætteglas x 1, 8,3 ml hætteglas x 8

8,3 ml hætteglas x 9

5,5 ml hætteglas x 2, 8,3 ml hætteglas x 8

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

8,3 ml hætteglas x 10

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

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

8,3 ml hætteglas x 11

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

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

8,3 ml hætteglas x 12

5,5 ml hætteglas x 2, 8,3 ml hætteglas x 11

5,5 ml hætteglas x 1, 8,3 ml hætteglas x 12

8,3 ml hætteglas x 13

5,5 ml hætteglas x 2, 8,3 ml hætteglas x 12

5,5 ml hætteglas x 1, 8,3 ml hætteglas x 13

8,3 ml hætteglas x 14

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Til intravenøs anvendelse

Kun til engangsbrug

#### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## **8. UDLØBSDATO**

### **EXP:**

Skal anvendes inden for 14 dage efter modtagelse

## **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares og transporteres nedfrosset ved  $\leq -60$  °C.  
Stilles til opbevaring i køleskab ved 2-8 °C straks efter modtagelse.  
Opbevares i den originale karton.

## **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer.  
Ikke anvendt lægemiddel eller affaldsmaterialer skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

## **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

## **16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**YDRE KARTON – VARIABLE DATA** (trykkes direkte på den ydre karton på pakningstidspunktet)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zolgensma2 x 10<sup>13</sup> vektorgenomer/m, infusionsvæske, opløsning  
onaseemnogene abeparvovec  
i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

## 5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

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

## 6. ANDET

Patientens vægt

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

Dato for modtagelse:

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

PC

SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  vektorgenomer/ml infusionsvæske, opløsning  
onasemnogene abeparvovec  
Intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

5,5 ml  
8,3 ml

**6. ANDET**



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Zolgensma $2 \times 10^{13}$ vektorgenomer/ml infusionsvæske, opløsning onasemnogene abeparvovec

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg barnets læge eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt barnets læge eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Zolgensma
3. Sådan gives Zolgensma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad er Zolgensma?

Zolgensma er en type medicin, der kaldes for ”genterapi”. Den indeholder det aktive stof onasemnogene abeparvovec, som indeholder humant genetisk materiale.

##### Hvad bruges Zolgensma til?

Zolgensma bruges til at behandle spinal muskeltrofik (SMA), en sjælden og alvorlig, nedarvet sygdom.

##### Hvordan virker Zolgensma?

SMA opstår, når der mangler eller findes en unormal version af et gen, som skal bruges til at producere et vigtigt protein, der hedder ‘survival motor neuron’ (SMN)-protein. Mangel på SMN-protein medfører, at nerver, som kontrollerer musklerne (motorneuroner), dør. Dette medfører, at musklerne gradvist svækkes og svinder ind med tab af bevægelseevnen til sidst.

Dette lægemiddel virker ved at tilføre en fuldt funktionsdygtig kopi af SMN-genet, som derefter hjælper kroppen med at producere tilstrækkeligt SMN-protein. Genet tilføres i de celler, hvor der er behov for det, med anvendelse af en modificeret virus, som ikke forårsager sygdom hos mennesker.

#### 2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Zolgensma

##### Brug IKKE Zolgensma

- hvis dit barn er allergisk over for onasemnogene abeparvovec eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Dit barns læge vil undersøge for antistoffer inden behandlingen for at kunne beslutte, om dette lægemiddel er egnet til dit barn.

### Leverproblemer

Fortæl det til dit barns læge eller sygeplejerske, inden barnet får dette lægemiddel, hvis barnet har haft leverproblemer. Dette lægemiddel kan føre til en stigning i enzymer (proteiner, som findes i kroppen), der produceres af leveren, eller til leverskader. Leverskader kan få alvorlige udfald, herunder leversvigt og død. De symptomer, som du skal holde øje med, efter at dit barn har fået denne medicin, omfatter: Opkastning, gulsot (huden og det hvide i øjnene bliver gulligt), eller nedsat opmærksomhed (se afsnit 4 for yderligere information). Fortæl det straks til dit barns læge, hvis du bemærker, at dit barn udvikler symptomer, der kan tyde på leverskade.

Dit barn vil få taget en blodprøve for at kontrollere hvor godt leveren fungerer, inden behandling med Zolgensma går i gang. Dit barn vil også regelmæssigt få taget blodprøver i mindst 3 måneder efter behandlingen for at holde øje med eventuelle stigninger i leverenzymmer.

### Infektion

En infektion (fx en forkølelse, influenza eller bronchiolitis) før eller efter behandling med Zolgensma, kan føre til mere alvorlige komplikationer. Omsorgs- og tætte kontaktpersoner med patienten bør følge infektionsforebyggende praksis (fx håndhygiejne, hoste/nys-etikette, begrænsning af mulige kontakter). Du skal holde øje med tegn på en infektion så som hoste, hvæsende vejrtrækning, nysen, løbende næse, ømhed i halsen eller feber. Fortæl det straks til dit barns læge, hvis du bemærker symptomer hos barnet, der kan tyde på infektion **før** og **efter** behandling med Zolgensma.

### Regelmæssige blodprøver

Dette lægemiddel kan sænke antallet af blodplader (trombocytopeni). Du skal holde øje med mulige tegn på et lavt antal blodplader efter at dit barn har fået Zolgensma, så som unormale blå mærker eller blødning (se afsnit 4 for mere information). De fleste af de indberettede tilfælde af lavt antal blodplader opstod inden for de tre første uger efter, at barnet fik Zolgensma.

Zolgensma kan forhøje niveauer af et hjerteprotein, der kaldes for ”troponin-I”, og som kan være tegn på beskadigelse af hjertet. Du skal holde øje med mulige tegn på hjerteproblemer efter at dit barn har fået dette lægemiddel, så som en svagt grå/blå hudfarve, vejrtrækningsbesvær, hævelse af arme og ben eller af maven (se afsnit 4 for mere information).

Inden behandling med Zolgensma starter, vil dit barn få taget en blodprøve for at kontrollere antallet af blodlegemer (herunder røde blodlegemer og blodplader) samt troponin-I-niveauet i kroppen. Barnet vil også få taget en blodprøve for at kontrollere kreatinin-niveauet, hvilket er en indikator for, hvor godt nyrerne fungerer. Barnet vil også regelmæssigt få taget blodprøver i et stykke tid efter behandlingen for at holde øje med eventuelle ændringer i niveauerne af blodplader og troponin-I.

### Unormal størkning af blod (blodprop) i små blodårer (trombotisk mikroangiopati)

Der har været tilfælde af patienter, der udviklede trombotisk mikroangiopati generelt indenfor de første to uger efter Zolgensma-behandling. Trombotisk mikroangiopati er ledsaget af et fald i røde blodlegemer og de celler, der er involveret i blodets størkning (blodplader) og kan være livsfarlig. Disse blodpropper kan påvirke dit barns nyrer. Lægen vil muligvis undersøge dit barns blod (blodpladetal) og blodtryk. Mulige tegn, som du bør være opmærksom på, efter dit barn har fået Zolgensma inkluderer; barnet har let ved at få blå mærker, anfald (kramper) eller nedsat vandladning (se afsnit 4 for mere information). Søg straks lægehjælp, hvis dit barn får nogen af disse tegn.

### Blod-, organ-, vævs- og celledonation

Når dit barn er blevet behandlet med Zolgensma, vil det ikke være i stand til at donere blod, organer, væv eller celler. Dette skyldes at Zolgensma er et genterapi-lægemiddel.

### **Brug af anden medicin sammen med Zolgensma**

Fortæl det altid til dit barns læge eller sygeplejersken, hvis barnet tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

### Prednisolon

Dit barn vil også få et kortikosteroid-lægemiddel, så som ”prednisolon”, i omkring 2 måneder eller længere (se også afsnit 3) som en del af behandlingen med Zolgensma. ’Kortikosteroid’-lægemidlet vil hjælpe med at håndtere en stigning i leverenzymen, som dit barn kan udvikle efter at have fået Zolgensma.

### Vaccinationer

Da kortikosteroider kan påvirke kroppens immunsystem (kroppens forsvar), **vil dit barns læge muligvis beslutte at udsætte nogle vaccinationer**, mens dit barn får behandling med kortikosteroider. Spørg barnets læge eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **Zolgensma indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 4,6 mg natrium pr. ml, svarende til 0,23% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Hvert 5,5 ml hætteglas indeholder 25,3 mg natrium, og hvert 8,3 ml hætteglas indeholder 38,2 mg natrium.

### **Ekstra information til forældre/omsorgsperson**

#### Fremskreden SMA

Zolgensma kan redde levende motorneuroner, men redder ikke døde motorneuroner. Børn med mindre alvorlige symptomer på SMA (for eksempel mangel på reflekser eller nedsat muskeltonus) kan have nok levende motorneuroner til at opnå en signifikant fordel af behandling med Zolgensma. Zolgensma virker muligvis ikke så godt hos børn med svær muskelsvækkelse, lammelse eller vejrtrækningsproblemer, eller som ikke kan synke, eller hos børn, der har en markant misdannelse (for eksempel hjertefejl), herunder patienter med SMA type 0, da der kan være begrænset potentiel for forbedring efter behandling med Zolgensma. Dit barns læge vil beslutte, om barnet skal have dette lægemiddel.

#### Risiko for tumorer forbundet med potentiel indførelse i DNA

Der er en mulighed for, at behandlinger som Zolgensma kan trænge ind i DNA’et i humane celler. Som konsekvens kan Zolgensma bidrage til en risiko for tumorer på grund af lægemidlets natur. Dette bør du tale om med barnets læge. I tilfælde af en tumor kan barnets læge tage en prøve til yderligere vurdering.

#### Grundig hygiejne

Det aktive stof i Zolgensma kan midlertidigt udskilles gennem affaldsstoffer fra barnets krop, dette kaldes ”udskillelse”. Forældre og omsorgspersoner skal følge god håndhygiejne i op til 1 måned, efter at barnet har fået Zolgensma. Brug beskyttelseshandsker ved direkte kontakt med barnets kropsvæsker eller affaldsstoffer, og vask hænderne grundigt bagefter med sæbe og rindende varmt vand eller spritbaseret hånddesinfektionsmiddel. Der bør bruges dobbelte poser til brugte bleer og andet affald. Engangsbleer kan kasseres sammen med husholdningsaffaldet.

Du skal følge disse instruktioner i mindst 1 måned efter barnets behandling med Zolgensma. Spørg barnets læge eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **3. Sådan gives Zolgensma**

Zolgensma vil blive givet af en læge eller sygeplejerske, som er uddannet i behandlingen af barnets tilstand.

Barnets læge vil beregne, hvilken mængde Zolgensma barnet skal have, ud fra barnets vægt. Zolgensma gives intravenøst (i en blodåre) som en enkelt infusion (drop) i et tidsrum på cirka 1 time.

## **Dit barn vil kun få Zolgensma ÉN gang.**

Dit barn vil også få prednisolon (eller et andet kortikosteroid) gennem munden, der starter 24 timer inden behandlingen med Zolgensma. Dosis af kortikosteroidet vil også afhænge af barnets vægt. Dit barns læge vil beregne den samlede dosis, som skal gives.

Dit barn vil få behandling med et kortikosteroid dagligt i cirka 2 måneder efter doseringen med Zolgensma, eller indtil dit barns niveau af leverenzzymer falder til et acceptabelt niveau. Lægen vil langsomt reducere dosis af kortikosteroid indtil behandlingen kan ophøre helt.

Spørg barnets læge eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Søg straks læge**, hvis dit barn får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- blå mærker eller blødning i længere tid end normalt, hvis barnet er kommet til skade - det kan være tegn på et lavt niveau af blodplader
- svagt grå eller blå hudfarve, vejrtrækningsbesvær (fx hurtig vejrtrækning, stakåndethed), hævelse af arme og ben eller af maven - dette kan være tegn på mulige problemer med hjertet

**Ikke almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 100 personer)

- opkastning, gulsot (huden og det hvide i øjnene bliver gulligt) eller nedsat opmærksomhed - disse symptomer kan være tegn på leverskade (herunder leversvigt).
- let får blå mærker, anfald (kramper), nedsat vandladning - disse kan være tegn på trombotisk mikroangiopati (unormal størkning af blod (blodprop) i små blodårer).

Fortæl det til barnets læge eller sygeplejersken, hvis dit barn får andre bivirkninger. Disse kan omfatte:

**Meget almindelig** (kan ramme mere end 1 ud af 10 personer)

- stigninger i leverenzzymer, som kan påvises i blodprøver

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- opkastning
- feber

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med barnets læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersonale, som vil forberede og give lægemidlet.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hætteglassene vil blive transporteret nedfrosset (ved eller under -60 °C).

Efter modtagelse skal hætteglassene straks sættes i køleskab ved 2 °C til 8 °C i den originale karton. Behandling med Zolgensma skal starte inden for 14 dage efter modtagelse af hætteglassene.

Lægemidlet indeholder genmodificerede organismer. Ubrugt lægemiddel eller rester skal bortskaffes i henhold den lokale guideline for håndtering af biologisk affald. Da dette lægemiddel administreres af lægen, er lægen ansvarlig for korrekt bortskaffelse af lægemidlet. Disse tiltag vil hjælpe med at beskytte miljøet.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Zolgensma indeholder:

- Aktivt stof: onasemnogene abeparvovec. Hvert hætteglas indeholder onasemnogene abeparvovec med en nominal koncentration på  $2 \times 10^{13}$  vektorgenomer/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: tromethamin, magnesiumchlorid, natriumchlorid, poloxamer 188, saltsyre (til justering af pH) og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Zolgensma er en klar til let uigennemsigtig, farveløs til svagt hvid infusionsvæske, opløsning.

Zolgensma fås i hætteglas med en nominal påfyldningsvolumen på enten 5,5 ml eller 8,3 ml. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Hver karton indeholder mellem 2 og 14 hætteglas.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

**Fremstiller**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Østrig

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

**Novartis Pharma GmbH**

Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

---



## **Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

Vigtigt: Læs produktresuméet inden anvendelse.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer. De lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald skal følges.

### Håndtering

- Zolgensma skal håndteres aseptisk under sterile betingelser.
- Personligt beskyttelsesudstyr (der skal omfatte handsker, beskyttelsesbriller, laboratoriekittel og ærmer) skal anvendes under håndtering og administration af Zolgensma. Personale med rifter eller snitsår på huden må ikke arbejde med Zolgensma.
- Alle spild af Zolgensma skal aftørres med absorberende gaze, og spildområdet skal desinficeres med en blegemiddelopløsning efterfulgt af alkoholvædede servietter. Alle rengøringsmaterialer skal dobbeltemballeres og bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.
- Alle materialer, der kan have været i kontakt med Zolgensma (fx hætteglas, alle injektionsmaterialer, herunder sterile afdækninger og kanyler) skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

### Utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering for onasemnogene abeparvovec skal undgås.

Hvis produktet kommer på huden, skal det berørte område rengøres grundigt med sæbe og vand i mindst 15 minutter. Hvis produktet kommer i øjnene, skal det berørte område skylles grundigt med vand i mindst 15 minutter.

### Opbevaring

Hætteglassene vil blive transporteret nedfrosset (ved eller under  $-60^{\circ}\text{C}$ ). Efter modtagelse skal hætteglassene straks sættes i køleskab ved  $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$  i den originale karton. Behandling med Zolgensma skal starte inden for 14 dage efter modtagelse af hætteglassene. Datoen for modtagelse skal markeres på den originale karton, inden produktet sættes i køleskab.

### Klargøring

Hætteglassene skal optøes inden brug:

- Pakninger med op til 9 hætteglas skal optøes i cirka 12 timer i køleskab ( $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$ ) eller 4 timer ved stuetemperatur ( $20^{\circ}\text{C}$  til  $25^{\circ}\text{C}$ ).
- Pakninger med op til 14 hætteglas skal optøes i cirka 16 timer i køleskab ( $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$ ) eller 6 timer ved stuetemperatur ( $20^{\circ}\text{C}$  til  $25^{\circ}\text{C}$ ).

Zolgensma må ikke anvendes, medmindre det er optøet.

Dette lægemiddel må ikke genfryses, efter at det er optøet.

Zolgensma svinges forsigtigt rundt efter optøning. Må IKKE omrystes.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du kan se partikler eller misfarvning, når det frosne produkt er optøet og inden administration.

Efter optøning skal Zolgensma administreres hurtigst muligt.

### Administration

Zolgensma må kun gives ÉN gang til patienterne.

Dosis af Zolgensma og det præcise antal hætteglas, der skal bruges til hver patient, beregnes efter patientens vægt (se produktresuméets punkt 4.2 og 6.5).

Træk hele dosismængden ind i injektionssprøjten, når Zolgensma skal administreres. Når dosismængden er trukket op i injektionssprøjten, skal den administreres inden for 8 timer. Fjern eventuel luft i injektionssprøjten inden administration til patienten via den intravenøse infusion gennem et venekateter. Indføring af et sekundært kateter ('reservekateter') anbefales i tilfælde af, at der opstår blokering i det primære kateter.

Zolgensma skal administreres med sprøjtepumpen som en enkelt langsomintravenøs infusion i cirka 60 minutter. Det må kun administreres som en intravenøs infusion. Det må ikke administreres som en hurtig intravenøs injektion eller bolus. Slangen skal skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, når infusionen er færdig.

### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

Der kan forekomme midlertidig udskillelse af Zolgensma, fortrinsvis gennem kroppens affaldsstoffer. Omsorgspersoner og patientens familie skal informeres om følgende instruktioner til korrekt håndtering af patientens kropsvæsker og affaldsstoffer:

- God håndhygiejne (brug af beskyttelseshandsker og grundig vask af hænderne med sæbe og rindende varmt vand eller spritbaseret hånddesinfektionsmiddel bagefter) er påkrævet i tilfælde af direkte kontakt med patientens kropsvæsker og affaldsstoffer. Dette gør sig gældende i mindst 1 måned efter behandling med Zolgensma.
- Engangsbleer skal forsegles i dobbelte plastposer og kan kasseres sammen med husholdningsaffaldet.