

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  genamengisferjur/ml stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 2.1 Almenn lýsing

Ónasemnógen abeparvóvek er lyf ætlað til genalækninga sem tjáir SMN-prótein manna (human survival motor neuron (SMN) protein). Það er raðbrigða adenótengd veirufurja af sermisgerð 9 (adeno associated virus serotype 9 (AAV9)) sem eftirmyndast ekki og inniheldur cDNA SMN-gensins sem stjórnast af efliröð úr stórfrumuveiru og  $\beta$ -aktín blendingsstýrli úr hænsnum.

Ónasemnógen abeparvóvek er framleitt í nýrnafrumulínu úr fósturvísnum manna með raðbrigðaerfðatækni.

### 2.2 Innihaldslýsing

Hver ml inniheldur ónasemnógen abeparvóvek af nafnstyrk sem nemur  $2 \times 10^{13}$  genamengisferjum (vg). Hettuglós munu innihalda útdraganlegt rúmmál sem nemur ekki minna en 5,5 ml eða 8,3 ml. Heildarfjöldi hettuglása og samsetning fyllingarrúmmáls í hverri endanlegri pakkningu verða sniðin að þörfum hvers sjúklings byggt á þyngd (sjá kafla 4.2 og 6.5).

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,2 mmól af natríum í hverjum ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða hvítleit lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Zolgensma er ætlað til meðferðar:

- hjá sjúklingum með 5q mænuvöðvarýrnun (SMA) sem eru með stökkbreytingu í báðum samsætum á *SMN1* geni og klínískra greiningu mænuvöðvarýrnunar af gerð 1, eða
- hjá sjúklingum með 5q mænuvöðvarýrnun (SMA) sem eru með stökkbreytingu í báðum samsætum á *SMN1* geni og allt að 3 eintök af *SMN2* geni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð ætti að hefja og gefa undir umsjón læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með mænuvöðvarýrnun.

Áður en ónasemnógen abeparvóvek er gefið er nauðsynlegt að framkvæma rannsóknarpróf við grunnildi, þ.m.t. en takmarkast ekki við:

- AAV9 mótefnapróf með viðeigandi samþykktum prófum,
- lifrarstarfsemi: alanínamínótransferasa (ALAT), aspartatamínótransferasa (ASAT), heildargallrauða, albúmín, prótrombín tíma, tromboplastín tíma (PTT) og INR,
- kreatínín,
- heildarblóðfrumutalning (þar með talið blóðrauði og blóðflagnafjöldi), og
- trópónín-I.

Íhuga skal þörf á nánu eftirliti með lifrarstarfsemi, blóðflagnafjölda og trópóníni-I að gjöf lokinni og þörf á meðferð með barksterum, þegar tímasetning meðferðar með ónasemnógen abeparvóveki er ákveðin (sjá kafla 4.4).

Vegna aukinnar hættu á alvarlegri altækri ónæmissvörun er ráðlagt að almennt heilsufar sjúklings sé stöðugt (t.d. vökva- og næringarástand og engar sýkingar til staðar) fyrir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki. Ef um er að ræða bráðar eða langvinnar virkar sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á skal fresta meðferðinni þar til sýkingin er horfin og sjúklingurinn klínískt stöðugur (sjá undirkafla 4.2 „Ónæmisskýrandi meðferðaráætlanir“ og 4.4 „Altæk ónæmissvörun“).

### Skammtar

Einungis til innrennslis í bláæð með stökum skammti.

Sjúklingar munu fá skammt sem er að nafnstyrk  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg af ónasemnógen abeparvóveki. Heildarrúmmálið er ákvarðað byggt á þyngd sjúklings.

Í töflu 1 er að finna ráðlagða skömmtun fyrir sjúklinga sem vega 2,6 kg til 21,0 kg.

**Tafla 1 Ráðlögð skömmtun byggð á þyngd sjúklings**

Þyngdarbil sjúklinga (kg)	Skammtur (vg)	Heildarrúmmál skammts <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> ATHUGIÐ: Fjöldi hettuglasa í hverju setti og nauðsynlegur fjöldi setta fer eftir þyngd. Skammtarúmmál er reiknað út samkvæmt efri mörkum þyngdarbils sjúklinga.

#### Ónæmisstýrandi meðferðaráætlanir

Ónæmissvörun gagnvart veiruhjúp AAV9 á sér stað eftir gjöf ónasemnógen abeparvóveks (sjá kafla 4.4). Þetta getur valdið hækkun aminótransferasa í lifur, hækkun trópóníns-I eða fækkun blóðflagna (sjá kafla 4.4 og 4.8). Til að draga úr ónæmissvörun er mælt með ónæmisstýrandi meðferð með barksterum. Ef hægt er skal aðlaga bólusetningaráætlun sjúklingsins svo unnt sé að gefa barkstera samhliða, fyrir og eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki (sjá kafla 4.5).

Áður en ónæmisstýrandi meðferðaráætlanir eru hafnar og áður en ónasemnógen abeparvóvek er gefið þarf að athuga hvort sjúklingur er með teikn eða einkenni um einhvern virkan smitsjúkdóm.

Frá því 24 klst. fyrir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki er mælt með því að hefja ónæmisstýrandi meðferðaráætlanir í samræmi við áætlunina hér fyrir neðan (sjá töflu 2). Þegar sjúklingar á einhverjum tímavísi svara ekki nægilega vel jafngildi prednisólons 1 mg/kg/dag til inntöku miðað við klínískt ástand, ætti strax að íhuga ráðgjöf sérfræðings í meltingar- eða lifrarsjúkdómum barna ásamt aðlögun ráðlagðrar ónæmistemperandi meðferðar, m.a. auka skammt, lengja tímabil þar sem skammtar barkstera eru minnkaðir (sjá kafla 4.4). Ef meðferð með barksterum til inntöku þolist ekki má íhuga gjöf barkstera í bláæð eftir því sem við á klínískt.

**Tafla 2 Ónæmisstýrandi meðferðaráætlanir fyrir og eftir innrennsli**

Fyrir innrennsli	24 klst. áður en ónasemnógen abeparvóvek er gefið	Prednisólón til inntöku 1 mg/kg/dag (eða samsvarandi ef notaður er annar barksteri)
Eftir innrennsli	30 dagar (þ.m.t. dagur sem ónasemnógen abeparvóvek var gefið)	Prednisólón til inntöku 1 mg/kg/dag (eða samsvarandi ef notaður er annar barksteri)
	Næstu 28 dagar:  <i>Hjá sjúklingum þar sem ekkert marktækt hefur komið fram (eðlileg klínísk skoðun, heildargallrauði og bæði ALAT og ASAT gildi eru lægri en <math>2 \times</math> eðlileg efri mörk (ULN)) í lok 30 daga tímabilsins:</i>  <b>eða</b>  <i>Hjá sjúklingum með frávik á lifrarstarfsemi í lok 30 daga tímabilsins: halda skal áfram þar til ASAT og ALAT gildi eru lægri en <math>2 \times</math> ULN og öll önnur matsgildi (t.d. heildargallrauði) ná eðlilegu bili á ný, en síðan skal minnka skammta smátt og smátt á næstu 28 dögum eða lengri tíma ef þarf.</i>	Minnka skal smám saman altæka barkstera.  Dregið smátt og smátt úr notkun prednisólons (eða samsvarandi ef notaður er annar barksteri), t.d. 2 vikur með 0,5 mg/kg/dag og síðan 2 vikur með 0,25 mg/kg/dag af prednisólóni til inntöku  Altækir barkstera (sem samsvarar prednisólóni til inntöku sem nemur 1 mg/kg/dag)  Minnka skal smám saman altæka barkstera.

Fylgjast á reglulega með lifrarstarfsemi (ALAT, ASAT, heildargallrauða) í a.m.k. 3 mánuði eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki (vikulega fyrsta mánuðinn og allan tímann sem skammtar barkstera eru minnkaðir, síðan á tveggja vikna fresti í mánuð í viðbót), og oftast eftir því sem við á klínískt. Sjúklinga með versnandi niðurstöður lifrarprófa og/eða teikn eða einkenni bráðra veikinda á að meta tafarlaust og hafa náðið eftirlit (sjá kafla 4.4).

Ef lækurinn notar annan barkstera í stað prednisólons skal viðhafa svipuð viðmið og aðferðir til að minnka skammta að 30 dögum loknum, eftir því sem við á.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ónasemnógen abeparvóveks hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og íhuga skal vandlega hvort veita skuli meðferð með ónasemnógen abeparvóveki. Ekki skal íhuga aðlögun skammta.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Sjúklingar með ALAT, ASAT, heildargallrauða (nema vegna nýburagulu)  $>2 \times$  ULN eða jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B eða lifrabólgu C hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum á ónasemnógen abeparvóveki. Íhuga skal vandlega hvort veita skuli meðferð með ónasemnógen abeparvóveki hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki skal íhuga aðlögun skammta.

### *OSMN1/ISMN2 arfgerð*

Ekki skal íhuga neina aðlögun skammta hjá sjúklingum með stökkbreytingu í báðum samsætum á SMN1 geni og aðeins eitt eintak af SMN2 (sjá kafla 5.1).

### *Mótefni gegn AAV9*

Ekki skal íhuga neina aðlögun skammta hjá sjúklingum með mótefnatítur gegn AAV9 yfir 1:50 í upphafi (sjá kafla 4.4).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ónasemnógen abeparvóveks hjá fyrirburum áður en fullum meðgöngualdri er náð. Engar upplýsingar liggja fyrir. Íhuga skal vandlega gjöf ónasemnógen abeparvóveks þar sem samhliða meðferð með barksterum getur haft skaðleg áhrif á taugþroska.

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi sjúklinga sem eru 2 ára og eldri eða þyngri en 13,5 kg. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ónasemnógen abeparvóveks hjá þessum sjúklingum. Þær upplýsingar sem nú liggja fyrir er að finna í kafla 5.1. Ekki skal íhuga aðlögun skammta (sjá töflu 1).

### Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Ónasemnógen abeparvóvek er gefið sem stakur skammtur með innrennsli í bláæð. Gefa skal það með sprautudælu sem stakt innrennsli í bláæð með hægu innrennsli á u.þ.b. 60 mínútum. Ekki má gefa það sem hraða inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð.

Mælt er með að setja inn annan legg (til vara) ef sá fyrri skyldi stíflast. Þegar innrennslinu er lokið skal skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

### *Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið*

Lyfið inniheldur erfðabreytta lífveru. Heilbrigðisstarfsmenn skulu því gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska, hlífðargleraugu, slopp og ermar) við meðhöndlun eða gjöf lyfsins (sjá kafla 6.6).

Sjá ítarlegar leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, meðhöndlun, útsetningu fyrir slysi og förgun (þ.m.t. um rétta meðhöndlun líkamsúrgangs) fyrir ónasemnógen abeparvóvek.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Ónæmi gegn AAV9 sem þegar er til staðar

Mótefni gegn AAV9 geta myndast eftir eðlilega útsetningu. Margar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á algengi AAV9 mótefna hjá almenningi sem sýna litla tíðni fyrri útsetningar fyrir AAV9 hjá börnum. Prófa skal hvort sjúklingar eru með AAV9 mótefni fyrir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki. Prófa má á ný ef AAV9 mótefnatítur reynast hærri en 1:50. Ekki er enn vitað hvort eða við hvaða kringumstæður óhætt er að gefa ónasemnógen abeparvóvek á öruggan og árangursríkan hátt ef mótefni gegn AAV9 eru hærri en 1:50 (sjá kafla 4.2 og 5.1).

### Langt gengin mænuvöðvarýrnun

Þar sem mænuvöðvarýrnun veldur ágengum og óafturkræfum skaða á hreyfitaugungum veltur ávinningurinn af notkun ónasemnógen abeparvóveks hjá sjúklingum með einkenni á sjúkdómsbyrði við meðferð, en eftir því sem meðferð er gefin fyrr þeim mun meiri eru líkurnar á ávinningi af meðferð. Þótt sjúklingar með langt gengna mænuvöðvarýrnun sem sýna einkenni nái ekki sama heildarhreyfifroska og heilbrigðir jafningjar án einkenna er hugsanlegt að þeir hljóti klínískan ávinning af genauppbótarmeðferð, byggt á því hversu langt genginn sjúkdómurinn er þegar meðferð er veitt (sjá kafla 5.1).

Læknirinn sem sér um meðferðina ætti að hafa í huga að verulega dregur úr ávinningi af meðferð hjá sjúklingum sem eru með mikinn slappleika í vöðvum og öndunarbílun, sjúklingum í öndunarvél og sjúklingum sem geta ekki kyngt.

Upplýsingar um ávinning/áhættu af völdum ónasemnógen abeparvóveks hjá sjúklingum með langt gengna mænuvöðvarýrnun sem haldið er lifandi í öndunarvél og braggast ekki hafa ekki verið staðfestar.

### Mótefnamyndun

Ónæmissvörun gagnvart veiruhjúp AAV9 kemur fram að loknu innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki, þ.m.t. mótefnamyndun gegn veiruhjúp AAV9 og ónæmissvörun fyrir tilstilli T-frumna, þrátt fyrir ónæmisstýrandi meðferðaráætlanir sem mælt er með í kafla 4.2 (Sjá einnig undirkaflann „Altæk ónæmissvörun“ hér á eftir).

### Eiturverkanir á lifur

Ónæmismiðlaðar eiturverkanir á lifur einkennast yfirleitt af hækkuðu gildi ALAT og/eða ASAT. Greint hefur verið frá bráðum alvarlegum lifrarskaða og bráðri lifrabílun, þ.m.t. banvænum tilvikum, við notkun ónasemnógen abeparvóveks, yfirleitt innan 2 mánaða frá innrennsli og þrátt fyrir gjöf barkstera fyrir og eftir innrennsli. Aðlögun ónæmistemprandi meðferðar getur verið nauðsynleg vegna ónæmismiðlaðra eiturverkana á lifur, m.a. lengri meðferðartími, aukinn skammtur, eða skammtar barkstera minnkaðir á lengri tíma (sjá kafla 4.8).

- Íhuga á vandlega áhættu og ávinning meðferðar með ónasemnógen abeparvóveki hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.
- Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi eða bráða veirusýkingu í lifur geta verið í aukinni hættu á bráðum alvarlegum lifrarskaða (sjá kafla 4.2).
- Upplýsingar úr lítilli rannsókn sem gerð var hjá börnum sem eru  $\geq 8,5$  kg til  $\leq 21$  kg að þyngd (á aldrinum u.þ.b. 1,5 ára til 9 ára) benda til þess að tíðni hækkaðra gilda ASAT eða ALAT sé hærri (hjá 23 af 24 sjúklingum) en tíðni hækkaðra gilda ASAT/ALAT sem sést hafa í öðrum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru  $< 8,5$  kg að þyngd (hjá 31 af 99 sjúklingum) (sjá kafla 4.8).
- Gjöf AAV veirufurja veldur oft hækkun amínótransferasa.
- Vart hefur orðið við bráðan og alvarlegan lifrarskaða og bráða lifrabílun við notkun ónasemnógen abeparvóveks. Greint hefur verið frá bráðri lifrabílun sem reyndist banvæn (sjá kafla 4.8).
- Áður en innrennsli fer fram skal lifrarstarfsemi metin hjá öllum sjúklingum með klínískri athugun og rannsóknarprófum (sjá kafla 4.2)).
- Til þess að draga úr hugsanlegri hækkun amínótransferasa, skal gefa öllum sjúklingum altækan barkstera fyrir og eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki (sjá kafla 4.2).
- Hafa skal reglulegt eftirlit með lifrarstarfsemi í a.m.k. 3 mánuði eftir innrennsli og oftast eftir því sem við á klínískt (sjá kafla 4.2).
- Sjúklinga með versnandi niðurstöður lifrarprófa og/eða teikn eða einkenni bráðra veikinda á að meta tafarlaust og hafa náið eftirlit.
- Ef grunur er um lifrarskaða er ráðlagt að leita strax ráða hjá sérfræðingi í meltingar- eða lifrarsjúkdómum barna, aðlaga ráðlagða ónæmistemprandi meðferð og framkvæma frekari rannsóknir (t.d. albúmín, prótrombíními, PTT og INR).

Meta skal vikulega ASAT/ALAT/heildargallrauða fyrsta mánuðinn eftir innrennsli ónasemnógen abeparvóveks og allan tímamann sem skammtar barkstera eru minnkaðir. Íhuga á að minnka skammta prednisólons smátt og smátt þangað til gildi ASAT/ALAT eru innan við  $2 \times \text{ULN}$  og öll önnur matsgildi (t.d. heildargallrauði) ná eðlilegu bili á ný (sjá kafla 4.2). Ef sjúklingur er klínískt stöðugur og án marktækra niðurstaðna í lok tímans sem skammtar barkstera eru minnkaðir á að fylgjast áfram með lifrarstarfsemi á tveggja vikna fresti í mánuð í viðbót.

#### Blóðflagnafæð

Vart varð við skammvinna fækkun blóðflagna, sem samræmdist í sumum tilfellum viðmiðum um blóðflagnafæð, í klínískum rannsóknum á ónasemnógen abeparvóveki. Í flestum tilfellum kom lægsta blóðflagnagildið fram í fyrstu vikunni eftir innrennslið með ónasemnógen abeparvóveki.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilfellum þar sem blóðflagnafjöldi var  $<25 \times 10^9/l$  innan þriggja vikna frá lyfjagjöf.

Mæla skal blóðflagnafjölda fyrir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki og hafa skal náið eftirlit með honum á fyrstu þremur vikunum eftir innrennslið og reglulega eftir það, að minnsta kosti vikulega fyrsta mánuðinn og aðra hverja viku á öðrum og þriðja mánuði, þar til blóðflagnafjöldi nær upphafsgildum á ný.

Upplýsingar úr lítilli rannsókn sem gerð var hjá börnum sem eru  $\geq 8,5$  kg til  $\leq 21$  kg að þyngd (á aldrinum u.þ.b. 1,5 ára til 9 ára) benda til þess að tíðni blóðflagnafæðar sé hærri (hjá 20 af 24 sjúklingum) en tíðni blóðflagnafæðar sem hefur sést í öðrum rannsóknum hjá sjúklingum sem eru  $<8,5$  kg (hjá 22 af 99 sjúklingum) (sjá kafla 4.8).

#### Segasmáæðakvilli (thrombotic microangiopathy)

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum segasmáæðakvilla (TMA) með ónasemnógen abeparvóveki (sjá kafla 4.8). Tilvikin komu yfirleitt fram á fyrstu tveimur vikunum eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki. Segasmáæðakvilli er brátt og lífshættulegt ástand sem einkennist af blóðflagnafæð og rauðalosblóðleysi í smáæðum (microangiopathic haemolytic anaemia). Greint hefur verið frá banvænum tilvikum. Einnig hefur komið fram bráður nýrnaskaði. Í sumum tilvikum hefur verið greint frá virkjun ónæmiskerfisins (t.d. sýkingar, bólusetningar) samhliða (sjá kafla 4.2 og 4.5 varðandi upplýsingar um bólusetningar).

Blóðflagnafæð er lykilbirtingarmynd segasmáæðakvilla. Því skal hafa náið eftirlit með blóðflagnafjölda á fyrstu þremur vikunum eftir innrennslið og reglulega eftir það (sjá undirkaflann „Blóðflagnafæð“). Ef blóðflagnafæð kemur fram skal tafarlaust framkvæma frekari rannsóknir, þ.m.t. greiningarpróf fyrir rauðalosblóðleysi og truflun á nýrnastarfsemi. Ef sjúklingar sýna klínísk teikn, einkenni eða rannsóknaniðurstöður koma fram sem samræmast segasmáæðakvilla skal tafarlaust ráðfæra sig við sérfræðing til að meðhöndla segasmáæðakvilla samkvæmt klínískum ráðleggingum. Upplýsa skal umönnunaraðila um teikn og einkenni segasmáæðakvilla og skal ráðleggja þeim að leita tafarlaust lækniástoðar ef slík einkenni koma fram.

#### Hækkað trópónín-I

Vart varð við hækkun trópónín-I gilda í hjarta eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki (sjá kafla 4.8). Hækkuð trópónín-I gildi sem fram komu hjá sumum sjúklingum kunna að benda til hugsanlegra áverka í vef hjartavöðva. Byggt á þessum niðurstöðum og eiturverkunum á hjarta sem komið hafa fram hjá músum skal mæla trópónín-I gildi áður en innrennsli er gefið með ónasemnógen abeparvóveki og hafa eftirlit með þeim a.m.k. fyrstu 3 mánuðina eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki eða þar til gildin ná eðlilegum viðmiðum á ný hjá sjúklingum með mænuvöðvarýrnun. Íhuga skal ráðgjöf hjá hjartasérfræðingi eftir þörfum.



### Altæk ónæmissvörun

Vegna aukinnar hættu á alvarlegri altækri ónæmissvörun er mælt með að almennt heilsufar sjúklings sé stöðugt (t.d. vökva- og næringarástand og engar sýkingar til staðar) fyrir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki. Ekki skal hefja meðferð samtímis virkum sýkingum, hvort sem um er að ræða bráðar sýkingar (svo sem bráðar öndunarsýkingar eða bráð lifrabólga) eða langvinnar sýkingar sem ekki næst stjórn á (svo sem langvinn, virk lifrabólga B), fyrr en sýkingin hefur gengið til baka og sjúklingurinn er klínískt stöðugur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ónæmisstýrandi meðferðaráætlanir (sjá kafla 4.2) gætu líka haft áhrif á ónæmissvörun gagnvart sýkingum (t.d. öndunarfærasýkingum) og það gæti hugsanlega valdið alvarlegra klínísku formi sýkingar. Sjúklingar með sýkingu voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum með ónasemnógen abeparvóveki. Mælt er með aukinni árvekni með tilliti til fyrirbyggjandi aðgerða, eftirlits og meðhöndlunar sýkinga fyrir og eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki. Mælt er með því að veita reglulega árstíðabundnar fyrirbyggjandi meðferðir sem koma í veg fyrir sýkingar af völdum RS-veiru (respiratory syncytial virus). Ef hægt er skal aðlaga bólusetningaráætlun sjúklingsins svo unnt sé að gefa barkstera samhliða, fyrir og eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki (sjá kafla 4.5).

Ef barksterameðferð er langvarandi eða ef skammturinn er aukinn skal læknum sem sér um meðferðina vera kunnugt um möguleika á vanstarfsemi nýrnahetta.

### Hætta á æxlismyndandi áhrifum af völdum innlimunar veirufurja

Fræðileg hætta er á æxlismyndandi áhrifum af völdum innlimunar erfðæfnis AAV veirufurja í genamengið.

Ónasemnógen abeparvóvek felur í sér AAV9 veirufurju sem eftirmyndast ekki, með erfðæfni sem er að mestu epísóm. Handahófskennd innlimun veirufurja í erfðæfni manna getur mögulega átt sér stað með raðbrigða AAV en það er mjög sjaldgæft. Klínísk þýðing einstakra tilvika þar sem innlimun á sér stað er ekki þekkt en viðurkennt er að einstök tilvik innlimunar geta hugsanlega aukið hættu á æxlismyndandi áhrifum.

Hingað til hefur ekki verið tilkynnt um nein tilfelli illkynja sjúkdóma í tengslum við meðferð með ónasemnógen abeparvóveki. Ef æxli finnst skal hafa samband við markaðsleyfishafa til að fá ráðleggingar um hvernig best sé að taka sýni til prófunar hjá sjúklingi.

### Losun

Losun ónasemnógen abeparvóveks á sér stað tímabundið, einkum með líkamsúrgangi. Veita skal umönnunaraðilum og fjölskyldu sjúklings eftirfarandi leiðbeiningar varðandi það að meðhöndla hægðir sjúklings á viðeigandi hátt:

- rétt hreinlæti hvað varðar hendur er nauðsynlegt ef viðkomandi kemst í beina snertingu við líkamsúrgang sjúklings, a.m.k. þar til 1 mánuður hefur liðið frá meðferð með ónasemnógen abeparvóveki.
- einnota bleyjur má setja í tvo plastpoka og fleygja með heimilísúrgangi (sjá kafla 5.2).

### Gjöf á blóði, líffærum, vefjum og frumum

Sjúklingar á meðferð með Zolgensma mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 4,6 mg af natríum í hverjum ml sem jafngildir 0,23% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Hvert 5,5 ml hettuglas inniheldur 25,3 mg af natríum og hvert 8,3 ml hettuglas inniheldur 38,2 mg af natríum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun ónasemnógen abeparvóveks hjá sjúklingum sem fá lyf sem valda eiturvefnum á lifur eða nota efni sem valda eiturvefnum á lifur. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi þess að nota ónasemnógen abeparvóvek handa þessum sjúklingum.

Takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun samhliða lyfjum sem virka á 5q mænuvöðvarýmum.

#### Bólusetningar

Ef mögulegt er skal aðlaga bólusetningaráætlun á þann hátt að unnt sé að gefa samhliða meðferð með barksterum fyrir og eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki (sjá kafla 4.2 og 4.4). Mælt er með árstíðabundinni fyrirbyggjandi meðferð gegn RS-veiru (sjá kafla 4.4). Ekki skal gefa lifandi bóluefni á borð við MMR-bóluefni og hlaupabólubóluefni hjá sjúklingum sem fá steraskammta sem bæla ónæmiskerfið (þ.e.  $\geq 2$  vikur með daglegri skömmtun 20 mg eða 2 mg/kg líkamsþyngdar af prednisólóni eða sambærilegu lyfi).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun á meðgöngu eða við brjóstgjöf hjá mönnum og engar dýrarannsóknir hafa verið framkvæmdar á frjósemi eða æxlun.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Ónasemnógen abeparvóvek hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Öryggissamantekt

Lagt var mat á öryggi ónasemnógen abeparvóveks hjá 99 sjúklingum sem fengu ónasemnógen abeparvóvek í ráðlagða skammtinum ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg) í 5 opnum klínískum rannsóknum. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um að gjöf lokinni voru hækkun lifrarendsímá (24,2%), eiturvekanir á lifur (9,1%), uppköst (8,1%), blóðflagnafæð (6,1%), hækkun trópóníns (5,1%) og sótthiti (5,1%) (sjá kafla 4.4).

##### Tafla yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem fram komu við notkun ónasemnógen abeparvóveks hjá öllum sjúklingum sem fengu innrennsli í bláæð með ráðlagða skammtinum og voru í orsakasambandi við meðferð koma fram í töflu 3. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkar eru skráðir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 3 Tafla yfir aukaverkanir vegna ónasemnógen abeparvóveks**

<b>Aukaverkanir samkvæmt MedDRA SOC/PT og tíðni</b>	
<b>Blóð og eitlar</b>	
Algengar	Blóðflagnafæð <sup>1)</sup>
Sjaldgæfar	Segasmáæðakvilli <sup>2)3)</sup>
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Uppköst
<b>Lifur og gall</b>	
Algengar	Eiturverkanir á lifur <sup>4)</sup>
Sjaldgæfar	Bráð lifrabílin <sup>2)3)</sup>
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Sótthiti
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar	Hækkun lifrarensíma <sup>5)</sup>
Algengar	Hækkun trópóníns <sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>Blóðflagnafæð felur í sér blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna.  
<sup>2)</sup>Meðferðartengdar aukaverkanir sem greint hefur verið frá utan við klínískar rannsóknir fyrir markaðssetningu, þar með talið við notkun eftir markaðssetningu.  
<sup>3)</sup>Felur í sér banvæn tilvik.  
<sup>4)</sup>Eiturverkanir á lifur fela í sér fituhrönnun í lifur og transamínasahækkun í blóði.  
<sup>5)</sup>Hækkun lifrarensíma felur í sér hækkun alanínamínótransferasa, hækkun ammóníaks, hækkun aspartatamínótransferasa, hækkun gamma-glútamýltransferasa, hækkun lifrarensíma, aukin gildi lifrarprófa og hækkun transamínasa.  
<sup>6)</sup>Hækkun trópóníns felur í sér hækkun trópóníns, hækkun trópóníns-T og hækkun trópóníns-I (greint frá utan við klínískar rannsóknir, þ.m.t. við notkun eftir markaðssetningu).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Lifur og gall*

Hækkun transamínasa sem nam  $> 2 \times \text{ULN}$  (og í sumum tilvikum  $> 20 \times \text{ULN}$ ) kom fram í klínísku þróunaráætluninni (sjá kafla 5.1) hjá 31% sjúklinga sem fengu meðferð með ráðlögðum skammti. Þessir sjúklingar sýndu engin klínísk einkenni og enginn þeirra var með klínískt marktæka hækkun gallrauða. Hækkun transamínasa í sermi gekk yfirleitt til baka með prednisólón meðferð og sjúklingar náðu bata án klínískra afleiðinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Við notkun eftir markaðssetningu hefur verið greint frá því að börn hafi fengið teikn og einkenni bráðrar lifrabílinar (t.d. gulu, storkukvilla, heilakvilla) yfirleitt innan 2 mánaða eftir meðferð með ónasemnógen abeparvóveki, þrátt fyrir að hafa fengið barkstera fyrir og eftir innrennsli. Greint hefur verið frá bráðri lifrabílin sem reyndist banvæn.

Í rannsókn (COAV101A12306) hjá 24 börnum sem voru  $\geq 8,5$  til  $\leq 21$  kg að þyngd (á aldrinum u.þ.b. 1,5 ára til 9 ára; 21 hætti á fyrri meðferð við mænuvöðvarýrningu) kom fram hækkun transamínasa hjá 23 af 24 sjúklingum. Sjúklingarnir sýndu engin einkenni og enginn var með hækkun gallrauða. Hækkun á gildum ASAT og ALAT var meðhöndluð með barksterum, yfirleitt með langvarandi meðferð (í viku 26 voru 17 sjúklingar á áframhaldandi meðferð með prednisólóni, í viku 52 voru 6 sjúklingar ennþá á meðferð með prednisólóni) og/eða auknum skammti.

#### *Skammvinn blóðflagnafæð*

Í klínísku þróunaráætluninni (sjá kafla 5.1) varð vart við skammvinna blóðflagnafæð á mörgum tímupunktum eftir skömmtun og slíkt gekk venjulega til baka innan tveggja vikna. Fækkun blóðflagna var meira áberandi á fyrstu viku meðferðar. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum skammvinnrar fækkunar blóðflagna í  $< 25 \times 10^9/l$  innan þriggja vikna frá lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn (COAV101A12306) hjá 24 börnum sem voru  $\geq 8,5$  kg til  $\leq 21$  kg að þyngd (á aldrinum u.þ.b. 1,5 ára til 9 ára) kom blóðflagnafæð fram hjá 20 af 24 sjúklingum.

### *Hækkun trópónín-I gilda*

Vart varð við hækkun trópónín-I gilda í hjarta sem nam allt að 0,2 míkróg/l eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki. Í klínísku rannsóknaráætluninni komu ekki fram neinar klínískt greinilegar niðurstöður í tengslum við hjarta eftir gjöf ónasemnógen abeparvóveks (sjá kafla 4.4).

### *Mótefnamyndun*

Títur mótefna gegn AAV9 voru mæld fyrir og eftir genameðferð í klínísku rannsóknunum (sjá kafla 4.4). Allir sjúklingar sem fengu ónasemnógen abeparvóvek sýndu mótefnatítur gegn AAV9 sem námu 1:50 eða lægra fyrir meðferð. Vart varð við meðaltalshækkunar frá upphafi hvað varðar títur gegn AAV9 hjá öllum sjúklingum á öllum tímupunktum nema einum sem varðaði mótefnatítur gegn AAV9 peptíði sem gaf til kynna eðlilega svörum gagnvart utanaðkomandi veirumótefnavaka. Sumir sjúklingar sýndu títur gegn AAV9 sem fóru fram úr mælingargildum en flestir þeirra sjúklinga voru hins vegar ekki með aukaverkanir sem gætu haft klíníska þýðingu. Því hefur ekkert samhengi verið staðfest milli hárra mótefnatíttra gegn AAV9 og hugsanlegra aukaverkana eða verkunarbreyta.

Í klínísku rannsókninni AVXS-101-CL-101 var skimað fyrir mótefnatítur gegn AAV9 hjá 16 sjúklingum: 13 sýndu lægri títur en 1:50 og hófu þátttöku í rannsókninni; þrír sjúklingar sýndu hærri títur en 1:50, en þar af voru tveir prófaðir á ný eftir að brjóstagjöf var hætt og þá mældust títur undir 1:50 og báðir hófu þátttöku í rannsókninni. Engar upplýsingar liggja fyrir um það hvort takmarka eigi brjóstagjöf hjá mæðrum sem kunna að vera sermijákvæðar hvað varðar mótefni gegn AAV9. Allir sjúklingarnir voru með mótefnatítur gegn AAV9 sem voru lægri en eða jöfn 1:50 áður en meðferð var hafin með ónasemnógen abeparvóveki og sýndu í kjölfarið hækkun mótefnatíttra gegn AAV9 upp að a.m.k. 1:102.400 og upp að herra en 1:819.200.

Greining mótefnamyndunar veltur að miklu leyti á næmi og sértæki prófsins sem stuðst er við. Auk þess getur það nýgengi jákvæðra mótefna (þ.m.t. hlutleysandi mótefna) sem kemur fram á prófi orðið fyrir áhrifum af ýmsum þáttum, þ.m.t. prófunaraðferð, meðhöndlun sýna, tímasetningu sýnatöku, samhliða notkun annarra lyfja og undirliggjandi sjúkdómi.

Engir sjúklingar sem fengu meðferð með ónasemnógen abeparvóveki sýndu ónæmissvörun gagnvart aðflutta geninu.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum hvað varðar ofskömmun ónasemnógen abeparvóveks. Mælt er með því að aðlaga skammtinn af prednisólóni, veita náíð klínískt eftirlit og fylgjast með rannsóknarbreytum (þ.m.t. klínískum efnafræðilegum gildum og blóðmeinafræðilegum gildum) hvað varðar altæka ónæmissvörun (sjá kafla 4.4).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við röskunum í stoðkerfi, ATC-flokkur: M09AX09

### Verkunarháttur

Ónasemnógen abeparvóvek er ætlað til genameðferðar og hannað til þess að færa starfhæft eintak SMN-gensins (*SMN1*) inn í veiruleiddar frumur til þess að vinna á eingena orsök sjúkdómsins. Með því að veita aðra leið til að tjá SMN-prótein í hreyfitaugungum er búist við að það auki lifun og starfsemi veiruleiddra hreyfitaunga.

Ónasemnógen abeparvóvek er raðbrigða AAV ferja sem eftirmyndast ekki og notar AAV9 veiruhjúp til þess að veita stöðugt og fyllilega starfhæft aðflutt SMN mannagen. Sýnt hefur verið fram á getu AAV9 veiruhjúpsins til þess að berast yfir blóð-heila þröskuld og veiruleiða hreyfitaugunga. *SMN1* genið sem er að finna í ónasemnógen abeparvóveki er hannað til þess að sitja sem episóm í erfðafni í kjarna veiruleiddra frumna og búist er við stöðugri tjáningu þess í lengri tíma í frumum sem hafa gengist undir mítósuskiptingu. Ekki er vitað til þess að AAV9 veiran valdi sjúkdómi hjá mönnum. Aðflutta genið er flutt inn í markfrumurnar sem sjálfsamfallandi tvíþátta sameind. Aðflutta genið er virkjað með samfelldum stýrli ( $\beta$ -aktín blendingi úr hænsnum sem efldur er með stórfrumuveiru) sem veldur samfelldri og viðvarandi tjáningu SMN-próteinsins. Verkunarhátturinn var staðfestur í forklínískum rannsóknum og upplýsingum um lífdreifingu hjá mönnum.

### Verkun og öryggi

#### *AVXS-101-CL-303 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mænuvöðvarýrnun af gerð 1*

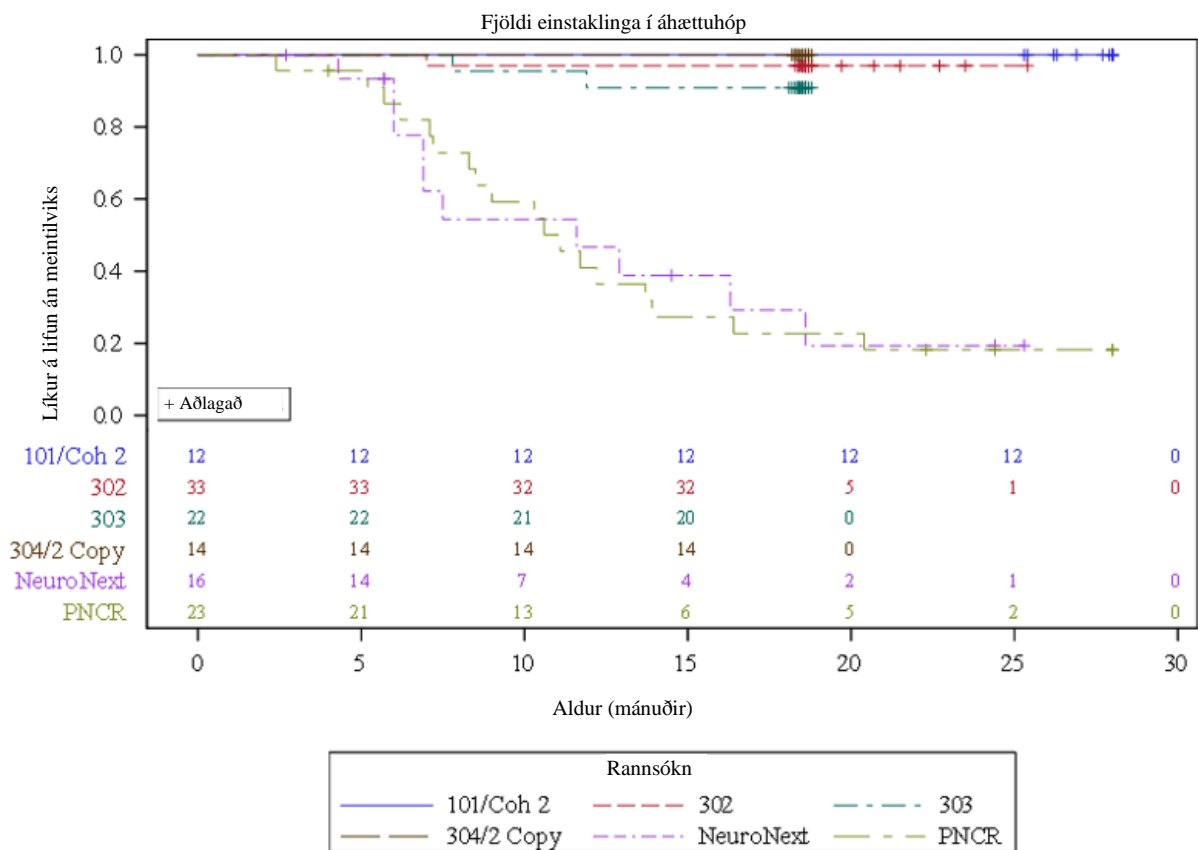
AVXS-101-CL-303 (Rannsókn CL-303) er opin 3. stigs rannsókn með stökum armi og stökum skömmtum þar sem verið var að rannsaka gjöf ónasemnógen abeparvóveks í bláæð í meðferðarskömmtum ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Tuttugu og tveir sjúklingar með mænuvöðvarýrnun af gerð 1 og 2 eintök *SMN2* voru skráðir í rannsóknina. Fyrir meðferð með ónasemnógen abeparvóvek hafði enginn af sjúklingunum 22 þurft á öndunarvél með grímu (non-invasive ventilator) að halda og allir sjúklingarnir gátu eingöngu neytt fæðu um munn (þ.e. þurftu ekki á næringu sem ekki var gefin um munn að halda). Meðalskor CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) í upphafi var 32,0 (á bilinu 18 til 52). Meðalaldur sjúklinganna 22 þegar meðferðin fór fram var 3,7 mánuðir (0,5 til 5,9 mánuðir).

Af sjúklingunum 22 sem tóku þátt lifði 21 sjúklingur án öndunarvélar til frambúðar (þ.e. lifun án meintilviks) til  $\geq 10,5$  mánaða aldurs, 20 sjúklingar lifðu til  $\geq 14$  mánaða aldurs (samhliða aðalendapunktur verkunar) og 20 sjúklingar lifðu án meintilviks til 18 mánaða aldurs.

Þrír sjúklingar luku ekki rannsókninni og hjá tveimur af þessum sjúklingum komu fram atvik (dauði eða öndunarvél til frambúðar) sem leiddu til 90,9% (95% CI: 79,7%; 100,0%) lifunar án meintilviks (á lífi án öndunarvélar til frambúðar) við 14 mánaða aldur, sjá mynd 1.

Mynd 1

Tími (mánuðir) fram að dauða eða öndunarfél til frambúðar, samansafn upplýsinga úr rannsóknum á notkun ónasemnógen abeparvóveks í bláæð (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304 hópur með 2 eintök)



Copy = Eintak

PNCR = Klínískar rannsóknir á sviði tauga- og vöðvakvilla hjá börnum sem fengu ekki meðferð (Pediatric Neuromuscular Clinical Research natural history cohort)

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

Hjá sjúklingunum 14 í rannsókn CL-303 sem náðu þeim áfanga að sitja án aðstoðar í a.m.k. 30 sekúndur í einhverri skoðun meðan á rannsókninni stóð, var meðalaldurinn þegar þessa áfanga varð vart í fyrsta sinn 12,6 mánuðir (á bilinu 9,2 til 18,6 mánuðir). Sá áfangi að sitja án aðstoðar í a.m.k. 30 sekúndur var staðfestur hjá þrettán sjúklingum (59,1%) við 18 mánaða skoðun (samhliða aðalendapunktur,  $p < 0,0001$ ). Einn sjúklingur náði þeim áfanga að sitja án aðstoðar í 30 sekúndur við 16 mánaða aldur, en sá áfangi var ekki staðfestur við 18 mánaða skoðun. Samantekt á áföngum varðandi þroska sem staðfestir voru með myndbandi hjá sjúklingum í rannsókn CL-303 er að finna í töflu 4. Þrír sjúklinganna náðu engum áfanga hvað varðar hreyfigetu (13,6%) og hjá öðrum 3 sjúklingum (13,6%) var hámarksáfangi hvað varðar hreyfigetu að ná stjórn á höfði fyrir 18 mánaða aldur við síðustu endurkomu í rannsóknina.

**Tafla 4 Miðgildi tíma þar til áfangi hvað varðar hreyfigetu var staðfestur með myndbandi, rannsókn CL-303**

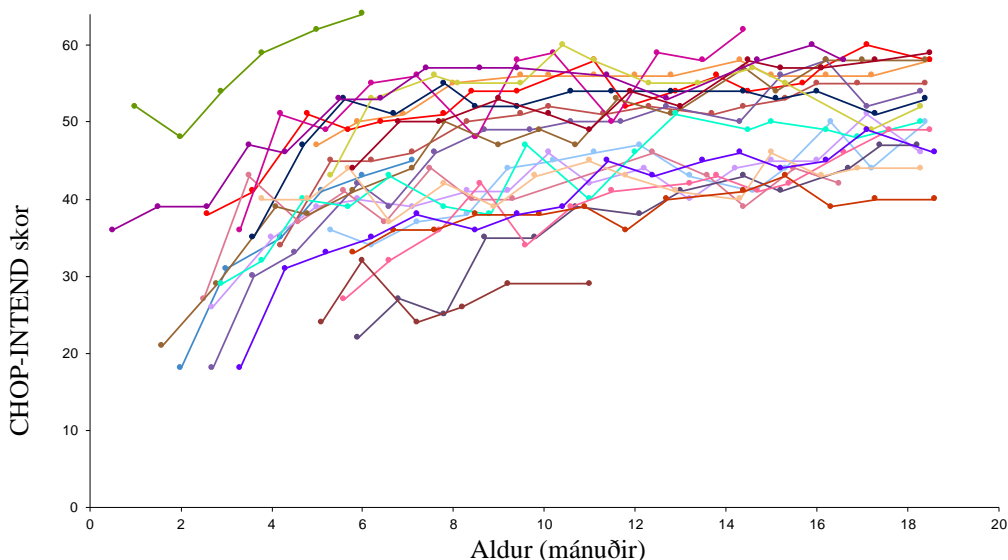
Áfangi staðfestur með myndbandi	Fjöldi sjúklinga sem náðu áfanga n/N (%)	Miðgildi aldurs þegar áfangi var náð (mánuðir)	95% öryggisbil
Stjórn á höfði	17/20* (85,0)	6,8	(4,77; 7,57)
Veltir sér af bakinu og yfir á hliðar	13/22 (59,1)	11,5	(7,77; 14,53)
Situr án stuðnings í 30 sekúndur (Bayley)	14/22 (63,6)	12,5	(10,17; 15,20)
Situr án stuðnings í a.m.k. 10 sekúndur (WHO)	14/22 (63,6)	13,9	(11,00; 16,17)

\* Tilkynnt var um að 2 sjúklingar hefðu stjórn á höfði við lækningu í upphafi.

Einn sjúklingur (4,5%) gat einnig gengið með aðstoð við 12,9 mánaða aldur. Byggt á náttúrulegum gangi sjúkdómsins án meðferðar var ekki búist við því að sjúklingar sem stóðust viðmið um þátttöku í rannsókninni gætu náð því að geta setið án stuðnings. Að auki voru 18 af sjúklingunum 22 ekki háðir öndunaraðstoð við 18 mánaða aldur.

Einnig varð vart við framför á hreyfigetu samkvæmt CHOP-INTEND, sjá mynd 2. Tuttugu og einn sjúklingur (95,5%) náði CHOP-INTEND skori sem nam  $\geq 40$ , 14 sjúklingar (63,6%) náðu CHOP-INTEND skori sem nam  $\geq 50$  og 9 sjúklingar (40,9%) náðu CHOP-INTEND skori sem nam  $\geq 58$ . Sjúklingar með ómeðhöndlaða mænuvöðvarýrnun af gerð 1 náðu nánast aldrei CHOP-INTEND skori sem nam  $\geq 40$ . Vart varð við áfanga hvað varðar hreyfigetu hjá sumum sjúklingum þrátt fyrir litla breytingu á CHOP-INTEND. Ekki varð vart við skýrt orsakasambandi milli CHOP-INTEND skora og áfanga hvað varðar hreyfigetu.

**Mynd 2 CHOP-INTEND skor varðandi hreyfigetu, rannsókn CL-303 (N=22)**



AVXS-101-CL-302 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mænuvöðvarýrnun af gerð 1

AVXS-101-CL-302 (rannsókn CL-302) er 3. stigs opin einarma rannsókn með stökum skömmtum þar sem meðferðarskammtar af ónasemnógen abeparvóveki voru gefnir í bláæð ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Þrjátíu og þrír sjúklingar sem tóku þátt voru með mænuvöðvarýrnun af gerð 1 og 2 eintök af SMN2. Áður en meðferð var gefin með ónasemnógen abeparvóveki var greint frá öndunaraðstoð hjá 9 sjúklingum (27,3%) og næringaraðstoð hjá 9 sjúklingum (27,3%). Meðal CHOP-INTEND skor í upphafi hjá sjúklingunum 33 var 27,9 (á bilinu 14 til 55). Meðalaldur sjúklinganna 33 þegar meðferðin fór fram var 4,1 mánuðir (á bilinu 1,8 til 6,0 mánuðir).

Af sjúklingunum 33 sem tóku þátt (hópur sem náði verkunarviðmiði) fékk einn sjúklingur (3%) aðra skömmtun en fyrir viðkomandi aldursbil samkvæmt rannsóknaráætlun og var því ekki hluti af hóp samkvæmt meðferðaráætlun (ITT). Af sjúklingunum 32 sem voru hluti af hóp samkvæmt meðferðaráætlun lést einn sjúklingur (3%) vegna versnunar sjúkdóms meðan á rannsókninni stóð.

Af sjúklingunum 32 sem voru hluti af hóp samkvæmt meðferðaráætlun náðu 14 sjúklingar (43,8%) þeim áfanga að sitja án stuðnings í a.m.k. 10 sekúndur við einhverja komu, fram til og að meðtalinni 18 mánaða komu (aðalendapunktur verkunar). Miðgildi aldurs þegar þessi áfangi náðist fyrst var 15,9 mánuðir (á bilinu 7,7 til 18,6 mánuðir). Þrjátíu og einn sjúklingur (96,9%) í hópnum samkvæmt meðferðaráætlun lifði af án öndunarfélars til frambúðar (þ.e. lifun án meintilviks) fram til  $\geq 14$  mánaða aldurs (aukalegur endapunktur verkunar).

Samantekt á öðrum áföngum varðandi þroska sem staðfestir voru með myndbandi hjá sjúklingum í hóp sem náði verkunarviðmiði í rannsókn CL-302, við einhverja komu, fram til og að meðtalinni 18 mánaða komu, er að finna í töflu 5.

**Tafla 5 Miðgildi tíma þar til áfangi hvað varðar hreyfigetu var staðfestur með myndbandi í rannsókn CL-302 (hópur sem náði verkunarviðmiði)**

Áfangi staðfestur með myndbandi	Fjöldi sjúklinga sem náðu áfanga n/N (%)	Miðgildi aldurs þegar áfangi var náð (mánuðir)	95% öryggisbil
Stjórn á höfði	23/30* (76,7)	8,0	(5,8; 9,2)
Veltir sér af bakinu og yfir á hliðar	19/33 (57,6)	15,3	(12,5; 17,4)
Situr án stuðnings í a.m.k. 30 sekúndur	16/33 (48,5)	14,3	(8,3; 18,3)

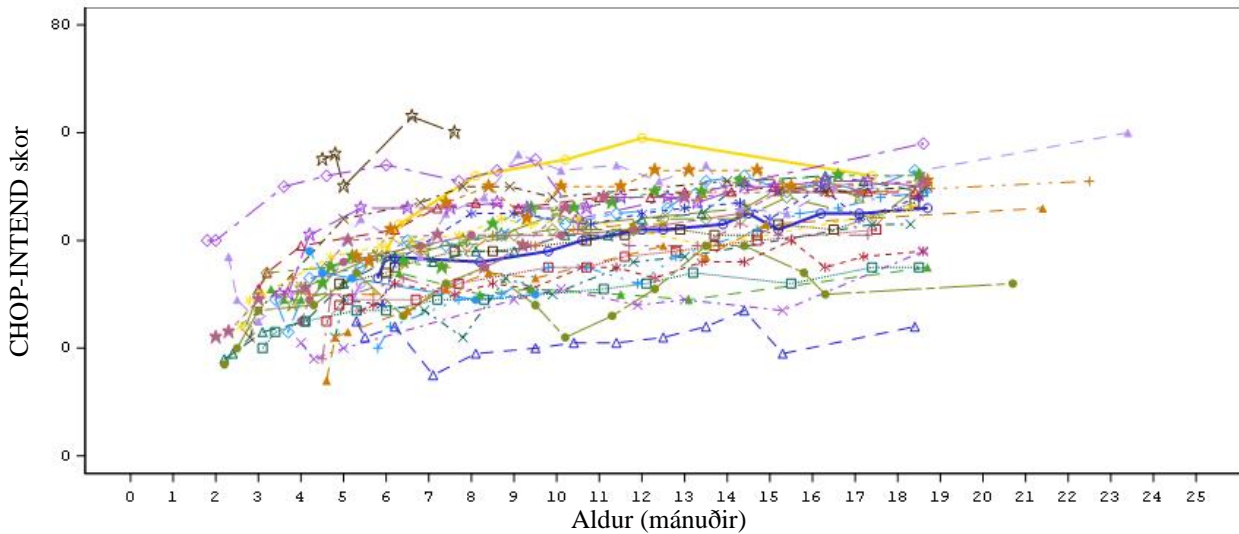
\* Tilkynnt var um að 3 sjúklingar hefðu stjórn á höfði við lækningu í upphafi.

Einn sjúklingur (3%) náði þeim áföngum hvað varðar hreyfigetu að skríða, standa með stuðningi, standa óstuddur, ganga með stuðningi og ganga óstuddur við 18 mánaða aldur.

Af sjúklingunum 33 sem tóku þátt náðu 24 sjúklingar (72,7%) CHOP-INTEND skori sem nam  $\geq 40$ , 14 sjúklingar (42,4%) náðu CHOP-INTEND skori sem nam  $\geq 50$  og 3 sjúklingar (9,1%) náðu CHOP-INTEND skori sem nam  $\geq 58$  (sjá mynd 3). Sjúklingar með ómeðhöndlaða mænuvöðvarýrnun af gerð 1 ná nánast aldrei CHOP-INTEND skori sem nemur  $\geq 40$ .



**Mynd 3 CHOP-INTEND skor hvað varðar hreyfigetu í rannsókn CL-302 (hópur sem náði verkunarviðmiði; N=33)\***



\*Athugið: Heildarskor sem reiknað er út samkvæmt áætlun fyrir einn sjúkling (---▲---) í mánuði 7 (heildarskor=3) er talið ógilt. Skor var ekki skráð fyrir alla liði og rétt hefði verið að skrá að heildarskor vantaði (þ.e. ekki reiknað út).

#### AVXS-101-CL-101 1. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mænuvöðvarýrnun af gerð 1

Rannsókn AVXS-101-CL-101 (rannsókn CL-101) sem var 1. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mænuvöðvarýrnun af gerð 1, styður þær niðurstöður sem fram komu í rannsókn CL-303, þar sem stakt innrennsli í bláæð með ónasemnógen abeparvóveki var gefið 12 sjúklingum á bilinu 3,6 kg til 8,4 kg (0,9 til 7,9 mánaða að aldri). Við 14 mánaða aldur voru allir meðhöndlaðir sjúklingar lausir við meintilvik (event free); þ.e. á lífi án þess að vera í öndunarvél til frambúðar samanborið við 25% hóp sem ekki fékk meðferð (natural history cohort). Í lok rannsóknarinnar (24 mánuðum eftir skömmun) voru allir meðhöndlaðir sjúklingar lausir við meintilvik samanborið við innan við 8% hjá þeim sem ekki fengu meðferð, sjá mynd 1.

Eftir 24 mánaða eftirfylgni að skömmun lokinni gátu 10 af 12 sjúklingum setið uppréttir án aðstoðar í  $\geq 10$  sekúndur, 9 sjúklingar gátu setið uppréttir án aðstoðar í  $\geq 30$  sekúndur og 2 sjúklingar gátu staðið og gengið óstuddir. Einn af 12 sjúklingum náði ekki stjórn á höfði sem hámarks áfanga hvað varðar hreyfigetu fyrir 24 mánaða aldur. Tíu af 12 sjúklingum úr rannsókn CL-101 voru áfram undir eftirliti í langtímarannsókn (allt að 6,6 ár eftir skömmun) og allir 10 sjúklingarnir voru á lífi og lausir við öndunarvél frá og með 23. maí 2021. Hjá öllum sjúklingunum var áfanga ýmist viðhaldið sem þegar hafði náðst eða nýjum áfanga var náð á borð við að sitja með stuðningi, standa með stuðningi og að ganga án stuðnings. Fimm af sjúklingunum 10 fengu samhliðameðferð með nusinerseni eða risdiplami á einhverjum tímamarki í langtímarannsókninni. Því er ekki hægt að þakka það ónasemnógen abeparvóveki eingöngu hjá öllum sjúklingum að áföngum tengdum verkun og árangri var viðhaldið. Tveir sjúklingar sem nýlega náðu þeim áfanga að standa með stuðningi, höfðu hvorki fengið nusinersen né risdiplam áður en þessum áfanga var náð.

#### AVXS-101-CL-304 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mænuvöðvarýrnun sem hafa enn ekki sýnt einkenni

Rannsókn CL-304 er alþjóðleg, opin, 3. stigs, einarma rannsókn með stökum skammti af ónasemnógen abeparvóveki í bláæð, hjá nýfæddum sjúklingum allt að 6 vikna gömlum sem hafa enn ekki sýnt einkenni, með 2 (hópur 1, n=14) eða 3 (hópur 2, n=15) eintök af SMN2.

#### Hópur 1

Sjúklingarnir 14 sem voru meðhöndlaðir með 2 eintök af SMN2 voru undir eftirliti til 18 mánaða aldurs. Allir sjúklingarnir lifðu án meintilviks til  $\geq 14$  mánaða aldurs án öndunarvélar.

Allir 14 sjúklingarnir náðu að sitja óstuddir í a.m.k. 30 sekúndur við einhverja komu fram að 18 mánaða skoðun (aðalendapunktur verkunar), við aldur á bilinu 5,7 til 11,8 mánaða, þar sem 11 af sjúklingunum 14 náðu að sitja óstuddir við eða fyrir 279 daga aldur sem nam 99. hundraðshluta marki hvað varðar þennan þroskaáfang. Níu sjúklingar náðu þeim áfanga að ganga óstuddir (64,3%). Allir 14 sjúklingarnir höfðu náð CHOP-INTEND skori sem nam  $\geq 58$  við einhverja komu fram að 18 mánaða skoðun. Enginn sjúklingur þurfti öndunar- eða næringaraðstoð meðan á rannsókninni stóð.

## Hópur 2

Sjúklingarnir 15 sem voru meðhöndlaðir með 3 eintök af *SMN2* voru undir eftirliti til 24 mánaða aldurs. Allir sjúklingarnir lifðu án meintilviks til 24 mánaða aldurs án öndunarvélar.

Allir 15 sjúklingarnir gátu staðið sjálfir og óstuddir í a.m.k. 3 sekúndur (aðalendapunktur verkunar) við aldur á bilinu 9,5 til 18,3 mánaða, þar sem 14 af sjúklingunum 15 náðu að standa óstuddir við eða fyrir 514 daga aldur sem nam 99. hundraðshluta marki hvað varðar þennan þroskaáfang. Fjórtán sjúklingar (93,3%) gátu gengið a.m.k. fimm skref óstuddir. Allir 15 sjúklingarnir náðu stöðluðu skori  $\geq 4$  á Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests innan við 2 staðalfrávik frá meðaltali miðað við aldur við einhverja endurkomu til 24 mánaða aldurs. Enginn sjúklingur þurfti öndunar- eða næringaraðstoð meðan á rannsókninni stóð.

*COAV101A12306 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mænuvöðvarýrnun sem eru  $\geq 8,5$  kg til  $\leq 21$  kg*

Rannsókn COAV101A12306 er fullunnin 3. stigs, opin, einarma, stakskammta, fjölsetra rannsókn á gjöf ónasemnógen abeparvóeks í bláæð í meðferðarskammtinum ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg) hjá 24 börnum með mænuvöðvarýrnun sem eru  $\geq 8,5$  kg til  $\leq 21$  kg að þyngd (miðgildi þyngdar: 15,8 kg). Aldursbil sjúklinganna var frá u.þ.b. 1,5 ára til 9 ára þegar lyfjagjöfin fór fram. Sjúklingarnir voru með 2 til 4 eintök af *SMN2* (tvö [n=5], þrjú [n=18], fjögur [n=1] eintök). Fyrir meðferð með ónasemnógen abeparvóeki höfðu 19/24 sjúklingum áður fengið nusinersen í að miðgildi 2,1 ár (á bilinu 0,17 til 4,81 ár) og 2/24 sjúklingum höfðu áður fengið risdiplam í að miðgildi 0,48 ár (á bilinu 0,11 til 0,85 ár). Í upphafi var meðal HFMSE skor (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded score) 28,3 og meðal RULM skor (Revised Upper Limb Module score) 22,0. Að auki náðu allir sjúklingarnir þeim áfanga að hafa stjórn á höfði og að sitja með stuðningi, tuttugu og einn gat setið án stuðnings og sex náðu þeim hámarksáfanga að geta staðið óstuddir og gengið sjálfir.

Í heildina var meðalbreyting í viku 52 frá upphafi á HFMSE heildarskori 3,7 (18/24 sjúklingum). Í heildina var meðalaukning á RULM heildarskori 2,0 (17/24 sjúklingum) í viku 52. Fjórir sjúklingar náðu nýjum áföngum varðandi þroska. Áfangar sem komu fram í upphafsheimsókn héldust fram til viku 52 hjá meirihluta sjúklinga. Tveir sjúklingar sem sýndu ekki fram á áfanga sem höfðu áður náðst varðandi þroska sýndu framför á HFMSE skori frá upphafsgildi fram að viku 52.

Ónasemnógen abeparvóek hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með stökkbreytingu í báðum samsætum á *SMN1* geni og aðeins eitt eintak af *SMN2* í klínískum rannsóknum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ónasemnógen abeparvóeki hjá einum eða fleiri undirhópum barna við mænuvöðvarýrnun fyrir samþykktu ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Framkvæmdar voru rannsóknir á losun veiruferja með ónasemnógen abeparvóeki þar sem lagt var mat á það magn veiruferja sem hvarf brott úr líkamanum með munnvatni, þvagi, hægðum og seyti úr nefi.

Erfðaefni genaferju ónasemnógen abeparvóeks greindist í losunarsýnum eftir innrennsli. Losun ónasemnógen abeparvóeks fór að mestu fram í hægðum. Hámarkslosun hjá flestum sjúklingum varð innan 7 daga eftir skammt í hægðum og innan 2 daga eftir skammt í munnvatni, þvagi og seyti úr nefi. Mestur hluti genaferjunnar hreinsaðist út innan 30 daga eftir skammtagjöf.

Líf dreifing var metin hjá 2 sjúklingum sem létust annars vegar 5,7 mánuðum og hins vegar 1,7 mánuðum eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki af skammti sem nam  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg. Í báðum tilfellum komu hæstu gildi erfðaefnis genaferju fram í lifur. Erfðaeftni genaferju greindist einnig í milta, hjarta, brisi, náraeitla, beinagrindarvöðvum, úttaugum, nýrum, lungum, þörnum, kynkirtlum, mænu, heila og hóstarkirtli. Ónæmislitun í tengslum við SMN-prótein sýndi altæka tjáningu SMN í hreyfitaugungum mænu og í taugafrumum og tróðfrumum heila, og einnig í hjarta, lifur, beinagrindarvöðvum og öðrum vefjum sem voru rannsakaðir.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Eftir gjöf í bláæð hjá nýfæddum músum dreifðust veirufurjur vel þar sem hæstu gildi erfðaefnis genaferju komu almennt fram í hjarta, lifur, lungum og beinagrindarvöðva. Tjáning aðflutta mRNA gensins sýndi svipað mynstur. Eftir gjöf í bláæð hjá ungum primötum öðrum en mönnum dreifðust veirufurjur vel með tjáningu aðflutta mRNA gensins þar sem hæstu gildi erfðaefnis genaferju og aðflutts mRNA gens höfðu tilhneigingu til að koma fram í lifur, vöðva og hjarta. Erfðaeftni genaferju og aðflutt mRNA gen greindist í mænu, heila og kynkirtlum hjá báðum tegundunum.

Í 3 mánaða lykilrannsókn á eiturverkunum hjá músum voru þau marklíffæri þar sem eiturverkanir komu helst fram hjarta og lifur. Niðurstöður tengdar ónasemnógen abeparvóveki í hjartasleglum voru m.a. skammtatengd bólga, bjúgur og trefjun. Í gáttum komu fram bólga, segamyndun, niðurbrot/drep í hjartavöðva og trefjavefsmyndun. Ekkert stig án aukaverkana (NoAEL, *No Adverse Effect Level*) var skilgreint fyrir ónasemnógen abeparvóvek í rannsóknum hjá músum þar sem vart varð við bólgu/bjúg/trefjun í sleglum og bólgu í gáttum við minnsta skammt ( $1,5 \times 10^{14}$  vg/kg). Þessi skammtur er álitinn vera stærsti skammtur sem þolist og er u.þ.b. 1,4-falt stærri en ráðlagður klínískur skammtur. Dánartíðni tengd ónasemnógen abeparvóveki hjá flestum músum var sett í samhengi við segamyndun í gáttum sem kom fram við  $2,4 \times 10^{14}$  vg/kg. Ástæðan fyrir dánartíðni hjá öðrum dýrum var ekki ljós, en engu að síður varð vart við hrörnun/endurmyndun við smásjárskoðun á hjörtum viðkomandi dýra.

Áhrif tengd lifur hjá músum voru m.a. stækkun lifrarfrumna, Kupffer-frumuvirkjun og dreift drep í lifrarfrumum. Í langtímarannsókn á eiturverkunum við gjöf ónasemnógen abeparvóveks í bláæð og mænuvökva (ekki ætluð notkun) hjá ungum primötum öðrum en mönnum voru áhrif á lifur m.a. drep einstakra lifrarfrumna og offjölgun sporbaugsfrumna, tímabundin að hluta (gjöf í bláæð) eða gengu alveg til baka (gjöf í mænuvökva).

Í 6 mánaða rannsókn á eiturverkunum sem var framkvæmd hjá ungum primötum öðrum en mönnum, olli gjöf staks ráðlagðs skammts af ónasemnógen abeparvóveki í bláæð með eða án barksterameðferðar, bráðri, lítilsháttar eða vægri bólgu í einkjarna frumum og taugungahrörnun í mænuhnoða og þrenndarhnoða sem og öxulhrörnun og/eða tróðfrumnafjölgun í mænu. Eftir 6 mánuði gengu þessi áhrif sem ekki voru ágeng til baka að fullu í þrenndarhnoða og að hluta til (færri tilfelli og/eða minni alvarleiki) í mænuhnoða og mænu. Eftir gjöf ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva (ekki ætluð notkun) voru þessi bráðu, ekki ágengu áhrif skráð sem lítilsháttar- eða meðalalvarleg hjá ungum primötum öðrum en mönnum og gengu til baka að hluta til eða að fullu eftir 12 mánuði. Þessi áhrif hjá primötum öðrum en mönnum höfðu enga samsvörun við klínískt eftirlit því er klínískt vægi hjá mönnum ekki þekkt.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar með ónasemnógen abeparvóveki.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Trómetamín  
Magnesíumklóríð  
Natríumklóríð  
Póloxamer 188  
Saltsýra (til pH aðlögunar)  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár

*Eftir að lyfið hefur þiðnað*

Þegar lyfið hefur þiðnað skal ekki frysta það aftur og geyma má það í kæli við 2°C til 8°C í upprunalegu öskjunni í 14 daga.

Þegar rétt skammtarúmmál hefur verið dregið upp í sprautuna þarf að gefa það með innrennsli innan 8 klst. Farga skal sprautunni með veirufurjunni ef lyfið er ekki gefið með innrennsli innan 8 klst. tímarammans.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í frysti ( $\leq -60^{\circ}\text{C}$ ).

Geymið í kæli (2°C til 8°C) strax og lyfið er mótt ekið.

Geymið í upprunalegu öskjunni.

Geymsluskilyrði eftir þiðingu lyfsins, sjá kafla 6.3.

Skrá skal móttökudagsetningu á upprunalegu öskjuna áður en lyfið er geymt í kæli.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Ónasemnógen abeparvóvek er í hettuglasi (10 ml Crystal Zenith fjölliða) með tappa (20 mm klóróbútýlgúmmí) og innsigli (ál, smellulok), með lituðu loki (plast) og í tveimur mismunandi rúmmálsstærðum af hettuglösum, annaðhvort 5,5 ml eða 8,3 ml.

Skammturinn af ónasemnógen abeparvóveki og nákvæmur fjöldi hettuglása sem þarf fyrir hvern sjúkling reiknast út eftir þyngd sjúklingsins (sjá kafla 4.2 og töflu 6 hér að neðan).

**Tafla 6 Útgáfur askja/setta**

<b>Þyngd sjúklings (kg)</b>	<b>5,5 ml hettuglas<sup>a</sup></b>	<b>8,3 ml hettuglas<sup>b</sup></b>	<b>Heildarfjöldi hettuglasa í öskju</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> Nafnstyrkur hettuglass er  $2 \times 10^{13}$  vg/ml og það inniheldur útdraganlegt rúmmál sem er ekki minna en 5,5 ml.

<sup>b</sup> Nafnstyrkur hettuglass er  $2 \times 10^{13}$  vg/ml og það inniheldur útdraganlegt rúmmál sem er ekki minna en 8,3 ml.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Móttaka og þíðing hettuglása

- Hettuglös verða flutt í frysti ( $\leq -60^{\circ}\text{C}$ ). Þegar hettuglösin eru móttækin skal setja þau tafarlaust í kæli við  $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$  í upprunalegu öskjunni. Hefja skal meðferð með ónasemnógen abeparvóveki innan 14 daga eftir að hettuglösin eru móttækin.
- Þíða skal hettuglösin fyrir notkun. Ekki nota ónasemnógen abeparvóvek nema það hafi þíðnað fyrst.
- Ef um er að ræða pakkningar sem innihalda allt að 9 hettuglös tekur það lyfið u.þ.b. 12 klst. að þíðna í kæli. Ef um er að ræða pakkningar sem innihalda allt að 14 hettuglös tekur það lyfið u.þ.b. 16 klst. að þíðna í kæli. Ef nota á lyfið tafarlaust má einnig þíða það við stofuhita.
- Ef um er að ræða pakkningar sem innihalda allt að 9 hettuglös tekur það frosið lyf u.þ.b. 4 klst. að þíðna við stofuhita ( $20^{\circ}\text{C}$  til  $25^{\circ}\text{C}$ ). Ef um er að ræða pakkningar sem innihalda allt að 14 hettuglös tekur það frosið lyf u.þ.b. 6 klst. að þíðna við stofuhita ( $20^{\circ}\text{C}$  til  $25^{\circ}\text{C}$ ).
- Eftir að lyfið hefur þíðnað skal þyrlla því varlega áður en skammturinn er dreginn upp í sprautuna. EKKI hrista.
- Ekki nota lyfið ef vart verður við agnir eða upplitun eftir að frosið lyf hefur þíðnað og áður en lyfjagjöf fer fram.
- Eftir að lyfið hefur þíðnað má ekki frysta það aftur.
- Eftir að ónasemnógen abeparvóvek hefur þíðnað skal gefa það eins fljótt og auðið er. Þegar rétt skammtarúmmál hefur verið dregið upp í sprautuna þarf að gefa það með innrennsli innan 8 klst. Farga skal sprautunni með veirufertjunni ef lyfið er ekki gefið með innrennsli innan 8 klst. tímarammans.

### Ónasemnógen abeparvóvek gefið sjúklingi

Til þess að gefa ónasemnógen abeparvóvek skal draga allt skammtarúmmálið inn í sprautuna. Fjarlægja skal loft úr sprautunni áður en innrennsli er gefið í bláæð með æðalegg.

### Varúðarráðstafanir sem viðhafa skal við meðhöndlun, förgun og útsetningu fyrir lyfinu fyrir slysi

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur. Viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir varðandi meðhöndlun, förgun og útsetningu fyrir ónasemnógen abeparvóveki fyrir slysi:

- Ónasemnógen abeparvóvek sprautu skal meðhöndla með smitgát í sæfðu umhverfi.
- Nota skal hlífðarbúnað (þ.m.t. hanska, hlífðarglæraugu, slopp og ermar) meðan á meðhöndlun og gjöf ónasemnógen abeparvóveks stendur. Starfsfólk með skurði eða skrámur á húð ætti ekki að vinna með ónasemnógen abeparvóvek.
- Ef ónasemnógen abeparvóvek hellist niður þarf að þurrka það upp með ídrægri grisju og sótthreinsa þarf svæðið sem efnið helltist á með klórlausn og síðan sprittþurrkum. Setja þarf allt efni sem notað var til hreinsunar í tvo poka og farga því samkvæmt staðbundnum viðmiðunarreglum um meðhöndlun lífræns úrgangs.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun lífræns úrgangs.
- Farga skal öllu efni sem kann að hafa komist í snertingu við ónasemnógen abeparvóvek (t.d. hettuglasi, öllu efni sem notað er til inndælingar, þ.m.t. sæft lín og nálar) samkvæmt staðbundnum viðmiðunarreglum um meðhöndlun lífræns úrgangs.
- Forðast skal útsetningu fyrir ónasemnógen abeparvóveki fyrir slysi. Ef útsetning á sér stað á húð skal hreinsa svæðið vandlega með sápu og vatni í a.m.k. 15 mínútur. Ef útsetning á sér stað á augum skal skola svæðið vandlega með vatni í a.m.k. 15 mínútur.

## Losun

Vart getur orðið við tímabundna losun ónasemnógen abeparvóveks, einkum með líkamsúrgangi. Veita skal umönnunaraðilum og fjölskyldu sjúklings eftirfarandi leiðbeiningar um að meðhöndla líkamsvökva og úrgang sjúklings á viðeigandi hátt:

- Rétt hreinlæti hvað varðar hendur (að nota hlífðarhanska og þvo hendur vandlega eftir á með sápu og volgu rennandi vatni eða handhreinsivökva sem inniheldur spritt) er nauðsynlegt ef viðkomandi kemst í beina snertingu við líkamsvökva og úrgang sjúklings, a.m.k. þar til 1 mánuður hefur liðið frá meðferð með ónasemnógen abeparvóveki.
- Farga má einnota bleyjum með heimilisúrgangi eftir að þeim er komið fyrir í tvöföldum plastpoka.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. maí 2020  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. maí 2022

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Austurríki

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir notkun Zolgensma í hverju aðildarríki þurfa markaðsleyfishafinn og heilbrigðisyfirvöld á hverjum stað að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, fyrirkomulag dreifingar og önnur atriði áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja í þeim aðildarríkjum sem Zolgensma er markaðssett að öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem gert er ráð fyrir að ávísi, dreifi og gefi Zolgensma verði séð fyrir eftirfarandi upplýsingapakka fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

- SmPC
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn eiga að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Áður en meðferð er hafin:
  - Heilbrigðisstarfsmaður á að meta bólusetningaráætlun sjúklings.
  - Upplýsa umönnunaraðila um megináhættu ásamt teiknum og einkennum við notkun Zolgensma, þ.m.t. segasmáæðakvilli, lifrabilun og blóðflagnafæð; um nauðsyn reglulegra blóðprófa; mikilvægi barksteranotkunar; hagnýt ráð um förgun úrgangs frá sjúklingi.
  - Upplýsa umönnunaraðila um nauðsyn þess að vera vel vakandi með tilliti til fyrirbyggjandi aðgerða, eftirlits og meðferðar sýkinga fyrir og eftir innrennsli Zolgensma.
  - Prófa sjúklinga fyrir AAV9 mótEfnum.
- Meðan á innrennsli stendur:
  - Athuga hvort almennt heilsufar sjúklings sé viðunandi fyrir innrennsli (t.d. að sýkingar hafi gengið til baka) eða hvort rétt sé að fresta innrennsli.
  - Ganga úr skugga um að meðferð með barksterum hafi verið hafin fyrir innrennsli Zolgensma.
- Eftir innrennsli:
  - Meðferð með barksterum á að halda áfram í a.m.k. 2 mánuði og ekki á að draga úr notkun þeirra fyrir en gildi ALAT/ASAT eru lægri en  $2 \times \text{ULN}$  og öll önnur matsgildi (t.d. heildargallrauði) ná eðlilegu bili á ný
  - Náíð og reglulegt eftirlit (klínískt og rannsóknaniðurstöður) með hverjum sjúklingi í a.m.k. 3 mánuði.
  - Meta fljótt sjúklinga með versnandi lifrarpróf og/eða teikn eða einkenni bráðra veikinda.
  - Ef sjúklingar svara ekki á fullnægjandi hátt meðferð með barksterum eða ef grunur er um lifraskaða á að leita ráða hjá sérfræðingi í meltingar- eða lifrarsjúkdómum barna.
  - Ef grunur er um segasmáæðakvilla á að leita til sérfræðings.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja í þeim aðildarríkjum sem Zolgensma er markaðssett að allir umönnunaraðilar sjúklinga sem fyrirhugað er að fá meðferð með Zolgensma eða þeirra sem hafa fengið Zolgensma fái upplýsingapakka fyrir sjúkling sem inniheldur:

- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar fyrir umönnunaraðila

Upplýsingapakki fyrir sjúklinginn þarf að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Upplýsingar um mænuvöðvarýrnun.
- Upplýsingar um Zolgensma og hvernig það verkar.
- Skilningur á áhættunni sem fylgir notkun Zolgensma.
- Meðferð með Zolgensma: Mikilvægur upplýsingar fyrir innrennsli, innrennslisdaginn og eftir meðferð, þ.m.t. hvenær á að leita læknishjálpar.

- Ráðlagt er að almennt heilsufar sjúklings sé viðunandi (t.d. vökva- og næringarástand og engar sýkingar til staðar) fyrir meðferð með Zolgensma, annars þarf hugsanlega að fresta meðferðinni.
- Zolgensma getur aukið hættu á óeðlilegri blóðstorknun í litlum blóðæðum (segasmáæðakvilli). Þetta kemur yfirleitt fram á fyrstu tveimur vikunum eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki. Segasmáæðakvilli er alvarlegur og getur leitt til dauða. Láttu lækninn strax vita ef þú tekur eftir einkennum eins og mari, flogum eða minnkuðum þvaglátum. Blóðpróf verða tekin reglulega hjá barninu til þess að athuga hvort fækkun hafi orðið blóðflögum sem taka þátt í blóðstorknun í a.m.k. 3 mánuði eftir meðferð. Frekar mat getur verið nauðsynlegt en það fer eftir gildum og örum teikum og einkennum.
- Zolgensma getur dregið úr fjölda blóðflagna (blóðflagnafæð). Yfirleitt gerist það á fyrstu þremur vikunum eftir innrennsli með ónasemnógen abeparvóveki. Hugsanleg merki um fækkun blóðflagna sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart eftir að barnið hefur fengið Zolgensma eru m.a. óeðlilegt mar og blæðing. Leitaðu til læknisins ef þú sérð einkenni eins og mar eða blæðingu sem varir lengur en venjulega ef barnið hefur meitt sig.
- Zolgensma getur leitt til hækkunar ensíma (prótein sem eru til staðar í líkamanum) sem framleidd eru í lifur. Í sumum tilvikum getur Zolgensma haft áhrif á lifrarstarfsemi og valdið lifrarskaða. Lifrarskaði getur haft alvarlegar afleiðingar m.a. lifrabilun og dauðsfall. Hugsanleg einkenni sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart eftir að barnið fær lyfið eru m.a. uppköst, gula (gulnun húðar eða augnhvítu) eða skert árvekni. Láttu lækni barnsins tafarlaust vita ef þú tekur eftir einkennum hjá barninu sem benda til lifrarskaða. Barnið mun gangast undir blóðrannsókn til að athuga hversu vel lifrin starfar áður en meðferð er hafin með Zolgensma. Barnið mun einnig gangast undir reglulegar blóðrannsóknir í a.m.k. 3 mánuði eftir meðferð til þess að fylgjast með hækkun lifrarensíma. Það fer eftir gildum og öðrum teikum og einkennum hvort frekar mat sé nauðsynlegt.
- Barnið fær barkstera eins og prednisólón fyrir meðferð með Zolgensma og í um 2 mánuði eða lengur eftir meðferð með Zolgensma. Barksterarnir koma til með að hafa stjórn á áhrifum Zolgensma eins og aukningu lifrarensíma sem getur orðið hjá barninu eftir meðferð með Zolgensma.
- Láttu lækninn vita um uppköst fyrir eða eftir meðferð með Zolgensma til að vera viss um að barnið missi ekki úr skammt barkstera.
- Fyrir og eftir meðferð með Zolgensma er mikilvægt að koma í veg fyrir sýkingar með því að forðast aðstæður sem geta aukið hættu á því að barnið fái sýkingar. Umönnunaraðilar og þeir sem eru í nánú samneyti við sjúklinginn eiga að fylgja leiðbeiningum um fyrirbyggjandi aðgerðir gegn sýkingum (t.d. handþvottur, viðteknar venjur við hósta/hnerra, takmörkun snertingar). Láttu lækninn strax vita ef einkenni sem benda til sýkingar koma fram eins og t.d. öndunarferasýking (hósti, mäs, hnerri, nefrennsli, særindi í hálsi eða hiti) fyrir innrennsli þar sem hugsanlega þarf að fresta innrennslinu þar til sýkingin hefur gengið til baka, eða eftir meðferð með Zolgensma þar sem það getur leitt til fylgikvilla þar sem tafarlaus læknishjálp getur verið nauðsynleg.
- Aðrar mikilvægar upplýsingar (stuðningsmeðferð, sjúklingasamtök).
- Upplýsingar um hvernig hægt er að ná í læknið sem ávísaði lyfinu.

• **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á verkun lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að lýsa enn betur niðurstöðum sjúklinga sem greinst hafa með mænuvöðvarýrnun og setja þær í viðeigandi samhengi, þ.m.t. langtíma öryggi og árangur hvað varðar Zolgensma, skal markaðsleyfishafi framkvæma framsýnu áhorfsrannsóknina AVXS-101-RG001 og leggja fram niðurstöður hennar í samræmi við samþykka rannsóknaráætlun.	Endanleg rannsóknarskýrsla 2038.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA – ÁLETRUN ÁN EINKALEYFIS

#### 1. HEITI LYFS

Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  genamengisferjur/ml stungulyf, lausn  
ónasemnógen abeparvóvek

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur ónasemnógen abeparvóvek sem jafngildir  $2 \times 10^{13}$  genamengisferjum/ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig trómetamín, magnesíumklóríð, natríumklóríð, póloxamer 188, saltsýru og vatn fyrir stungulyf.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

8,3 ml hettuglas x 2

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 1

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 2

8,3 ml hettuglas x 3

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 2

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 3

8,3 ml hettuglas x 4

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 3

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 4

8,3 ml hettuglas x 5

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 4

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 5

8,3 ml hettuglas x 6

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 5

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 6

8,3 ml hettuglas x 7

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 6

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 7

8,3 ml hettuglas x 8

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 7

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 8

8,3 ml hettuglas x 9

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 8

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 9

8,3 ml hettuglas x 10

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 9

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 10

8,3 ml hettuglas x 11

5,5 ml hettuglas x 2; 8,3 ml hettuglas x 10

5,5 ml hettuglas x 1; 8,3 ml hettuglas x 11

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

## 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar í bláæð  
Aðeins einnota

## 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

## 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

## 8. FYRNINGARDAGSETNING

**EXP:**

Þarf að nota innan 14 daga frá móttöku

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í frysti við  $\leq -60^{\circ}\text{C}$ .  
Geymið í kæli við  $2-8^{\circ}\text{C}$  strax og lyfið er móttekið.  
Geymið í upprunalegu öskjunni.

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.  
Fylgja þarf staðbundnum viðmiðunum varðandi förgun ónotaðs lyfs eða úrgangs við meðhöndlun lífræns úrgangs.

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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



## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

## 13. LOTUNÚMER

Lot:

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

## 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**YTRI ASKJA – MISMUNANDI UPPLÝSINGAR (prentist beint á ytri öskjuna þegar henni er pakkað)**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> genamengisferjur/ml stungulyf, lausn  
ónasemnógen abeparvóvek  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

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

EU/1/20/1443/027 – 5,5 ml hettuglas x 1, 8,3 ml hettuglas x 10  
EU/1/20/1443/028 – 8,3 ml hettuglas x 11  
EU/1/20/1443/029 – 5,5 ml hettuglas x 2, 8,3 ml hettuglas x 10  
EU/1/20/1443/030 – 5,5 ml hettuglas x 1, 8,3 ml hettuglas x 11  
EU/1/20/1443/031 – 8,3 ml hettuglas x 12  
EU/1/20/1443/032 – 5,5 ml hettuglas x 2, 8,3 ml hettuglas x 11  
EU/1/20/1443/033 – 5,5 ml hettuglas x 1, 8,3 ml hettuglas x 12  
EU/1/20/1443/034 – 8,3 ml hettuglas x 13  
EU/1/20/1443/035 – 5,5 ml hettuglas x 2, 8,3 ml hettuglas x 12  
EU/1/20/1443/036 – 5,5 ml hettuglas x 1, 8,3 ml hettuglas x 13  
EU/1/20/1443/037 – 8,3 ml hettuglas x 14

## 6. ANNAD

### Þyngd sjúklings

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

Móttökudagssetning:

Á pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁLETRUN HETTUGLASS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Zolgensma 2 x 10<sup>13</sup> genamengisferjur/ml stungulyf, lausn  
ónasemnógen abeparvóvek  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

5,5 ml  
8,3 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Zolgensma $2 \times 10^{13}$ genamengisferjur/ml stungulyf, lausn ónasemnógen abeparvóvek

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa barninu lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings barnsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing barnsins vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zolgensma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa barninu Zolgensma
3. Hvernig gefa á Zolgensma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zolgensma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Zolgensma og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um Zolgensma

Zolgensma er tegund lyfs sem kallast genameðferð. Það inniheldur virka innihaldsefnið ónasemnógen abeparvóvek sem inniheldur erfðaeftni úr mönnum.

#### Við hverju Zolgensma er notað

Zolgensma er notað til meðferðar við mænuvöðvarýrnun (SMA) sem er mjög sjaldgæfur, alvarlegur erfðasjúkdómur.

#### Hvernig Zolgensma virkar

Mænuvöðvarýrnun kemur fram þegar genið sem er nauðsynlegt til að framleiða mikilvægt prótein sem nefnist SMN-prótein skortir eða ef gölluð útgáfa af því er til staðar. Skortur SMN-próteins veldur dauða tauga sem stjórna vöðvum (hreyfitaugungar). Þetta veldur því að vöðvar slappast og rýrna og síðan skorti á hreyfigetu.

Lyfið virkar þannig að það veitir fyllilega starfhæft eintak af SMN-geninu sem hjálpar líkamanum að framleiða nægilegt magn SMN-próteins. Genið berst inn í frumurnar þar sem þess er þörf með aðstoð breyttrar veiru sem veldur ekki sjúkdómi hjá mönnum.

### 2. Áður en byrjað er að gefa barninu Zolgensma

#### EKKI má nota Zolgensma

- ef barnið er með ofnæmi fyrir ónasemnógen abeparvóveki eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknir barnsins mun gera mótefnapróf áður en meðferðin hefst svo hægt sé að ákveða hvort lyfið henti barninu.



### Lifrarkvillar

Láttu lækni barnsins eða hjúkrunarfræðing vita áður en lyfið er gefið ef barnið hefur áður fengið einhverja lifrarkvilla. Lyfið getur leitt til aukins magns ensíma (prótein sem finnast í líkamanum) sem lifrin framleiðir eða valdið skaða á lifrinni. Lifrarskaði getur haft alvarlegar afleiðingar m.a. lifrabilun og dauðsfall. Hugsanleg einkenni sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart eftir að barnið fær lyfið eru m.a. uppköst, gula (gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar) eða skert árvekni (sjá nánari upplýsingar í kafla 4). Láttu lækni barnsins tafarlaust vita ef þú tekur eftir einkennum hjá barninu sem benda til lifrarskaða.

Barnið mun gangast undir blóðrannsókn til að athuga hversu vel lifrin virkar áður en meðferð er hafin með Zolgensma. Barnið mun einnig gangast undir reglulegar blóðrannsóknir í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð lýkur til þess að fylgjast með hækkun lifrarsníma.

### Sýking

Sýking (t.d. kvef, flensa eða berkjungabólga) fyrir eða eftir meðferð með Zolgensma getur leitt til alvarlegri fylgikvilla. Umönnunaraðilar og þeir sem eru í nánú samneyti við sjúklinginn eiga að fylgja leiðbeiningum um fyrirbyggjandi aðgerðir gegn sýkingum (t.d. handþvottur, viðteknar venjur við hósta/hnerra, takmörkun snertingar). Þú þarft að vera á varðbergi gagnvart einkennum sýkingar eins og hósta, mási, hnerra, nefrennsli, hálsbólgu eða hita. Láttu lækni barnsins vita tafarlaust ef vart verður við einhver einkenni hjá barninu sem benda til sýkingar **fyrir** eða **eftir** meðferð með Zolgensma.

### Reglulegar blóðrannsóknir

Lyfið getur fækkað blóðflögum (blóðflagnafæð). Þú þarft að vera á varðbergi gagnvart hugsanlegum merkjum um fækkun blóðflagna eftir að barnið fær Zolgensma, eins og óeðlilegu mari eða blæðingu (sjá nánari upplýsingar í kafla 4). Flest tilvik fækkunar blóðflagna sem greint var frá komu fram innan fyrstu þriggja viknanna frá því að barnið fékk Zolgensma.

Zolgensma getur aukið magn próteins sem tengist hjartanu og nefnist „trópónín-I“ sem getur gefið til kynna áverka í hjarta. Þú þarft að vera á varðbergi gagnvart hugsanlegum einkennum hjartakvilla eftir að barnið fær lyfið, eins og fölgráum eða bláum húðlit, öndunarerfiðleikum, þrota á hand- og fótleggjum eða kvið (sjá nánari upplýsingar í kafla 4).

Áður en meðferð með Zolgensma hefst mun barnið gangast undir blóðrannsókn til að athuga fjölda blóðfrumna (þar með talið rauðra blóðfrumna og blóðflagna) sem og magn trópóníns-I í líkamanum. Einnig verður gerð blóðrannsókn til að athuga magn kreatíníns sem gefur til kynna hvernig nýrun starfa. Barnið mun einnig gangast undir reglulegar blóðrannsóknir um nokkurt skeið eftir meðferðina til þess að fylgjast með breytingum á gildum blóðflagna og trópóníns-I.

### Óeðlileg blóðstorknun í litlum blóðæðum (segasmáæðakvilli)

Greint hefur verið frá því að sjúklingar hafi fengið segasmáæðakvilla yfirleitt á fyrstu tveimur vikunum eftir meðferð með Zolgensma. Segasmáæðakvilla fylgir fækkun á rauðum blóðfrumum og frumum sem taka þátt í blóðstorknun (blóðflögur) og getur verið banvænn. Þessir blóðsegar geta haft áhrif á nýru barnsins. Verið getur að lækni barnsins vilji fylgjast með blóði barnsins (blóðflagnafjölda) og blóðþrýstingi. Hugsanleg einkenni sem þarf að vera á varðbergi gagnvart eftir að barnið fær Zolgensma eru meðal annars að mar kemur fram af litlu tilefni, krampar (flog) eða minnkuð þvaglát (sjá nánar í kafla 4). Leitið strax lækni aðstoðar ef eitthvert þessara einkenna kemur fram hjá barninu.

### Gjöf á blóði, líffærum, vefjum og frumum

Eftir að barnið hefur fengið meðferð með Zolgensma getur það ekki gefið blóð, líffæri, vefi eða frumur. Þetta er vegna þess að Zolgensma er genameðferð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Zolgensma**

Látið lækni barnsins eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð af barninu.

### Prednisólón

Barnið mun einnig fá barksteralyf svo sem prednisólón í um 2 mánuði eða lengur (sjá einnig kafla 3) sem hluta af Zolgensma meðferðinni. Barksteralyfið hjálpar til við að meðhöndla hækkun lifrarendisíma sem kann að koma fram hjá barninu eftir að það fær Zolgensma.

### Bólusetningar

Þar sem barksterar geta haft áhrif á ónæmiskerfi (varnir) líkamans **mun læknir barnsins hugsanlega ákveða að seinka sumum bólusetningum** meðan barnið fær meðferð með barksterum. Ræddu við lækni barnsins eða hjúkrunarfræðing ef spurningar vakna.

### **Zolgensma inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 4,6 mg af natríum í hverjum ml sem jafngildir 0,23% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Hvert 5,5 ml hettuglas inniheldur 25,3 mg af natríum og hvert 8,3 ml hettuglas inniheldur 38,2 mg af natríum.

### **Frekari upplýsingar fyrir foreldra/umönnunaraðila**

#### Langt gengin mænuvöðvarýrnun

Zolgensma getur bjargað lifandi hreyfitaugungum en bjargar ekki dauðum hreyfitaugungum. Börn með einkenni mænuvöðvarýrnunar sem eru ekki eins alvarleg (svo sem skortur á viðbrögðum eða minnkuð vöðvaspenna) búa hugsanlega yfir nægu magni lifandi hreyfitaunga til að hljóta verulegan ávinning af meðferð með Zolgensma. Zolgensma virkar hugsanlega ekki eins vel hjá börnum með mikinn vöðvaslappleika eða lömum, öndunarvandamál eða sem ekki geta kyngt, eða hjá börnum með verulegar vanskapanir (svo sem hjartagalla), þ.m.t. sjúklingum með mænuvöðvarýrnun af gerð 0, þar sem hugsanleg framför eftir meðferð með Zolgensma getur verið takmörkuð. Læknir barnsins mun ákveða hvort barnið eigi að fá lyfið.

#### Hætta á æxlum í tengslum við mögulega innlimun í erfðafni

Mögulegt er að meðferðir á borð við Zolgensma geti innlimast í erfðafni frumna í mannlíkamanum. Þar af leiðandi getur Zolgensma aukið hættu á æxlum vegna eðlis lyfsins. Þú skalt ræða þetta við lækni barnsins. Ef æxli finnst er hugsanlegt að læknir barnsins vilji taka sýni til að meta það frekar.

#### Hreinlæti

Virka innihaldsefnið í Zolgensma kann að skiljast tímabundið út með úrgangi hjá barninu; þetta kallast losun. Foreldrar og umönnunaraðilar skulu viðhafa gott hreinlæti hvað varðar hendur í allt að 1 mánuð eftir að barnið fær Zolgensma. Nota skal hlífðarhanska við beina snertingu við líkamsvökva og úrgang barnsins og þvo hendurnar vandlega eftir það með sápu og volgu rennandi vatni eða handhreinsivökva sem inniheldur spritt. Nota skal tvöfalda poka til að farga skítugum bleyjum og öðrum úrgangi. Áfram má farga einnota bleyjum með heimilisúrgangi.

Þú skalt halda áfram að fylgja þessum leiðbeiningum í a.m.k. 1 mánuð eftir að meðferð barnsins með Zolgensma lýkur. Láttu lækni barnsins eða hjúkrunarfræðing vita ef spurningar vakna.

### **3. Hvernig gefa á Zolgensma**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sem hefur hlotið þjálfun til að meðhöndla sjúkdóm barnsins mun gefa Zolgensma.

Læknirinn mun reikna út það magn sem barnið fær af Zolgensma byggt á þyngd barnsins. Zolgensma er gefið í bláæð (í æð) með stöku innrennsli (dreypi) á um það bil 1 klst.

## **Barnið fær Zolgensma aðeins EINU SINNI.**

Barnið fær einnig prednisólón (eða annan barkstera) um munn, sem byrjað er að gefa 24 klst. áður en það fær Zolgensma. Skammturinn af barksterum fer einnig eftir þyngd barnsins. Læknir barnsins mun reikna út heildarskammtinn sem gefa skal.

Barninu verður gefin barksterameðferð daglega í um 2 mánuði eftir skammtinn af Zolgensma, eða þar til lifrarensím lækka aftur niður í viðunandi gildi. Læknirinn mun minnka skammtinn af barksterum smátt og smátt þar til hægt er að stöðva meðferðina alveg.

Leitið til læknis eða hjúkrunarfræðings barnsins ef þörf er á frekari upplýsingum.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Leitið tafarlaust til læknis** ef barnið fær einhverja af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- mar eða blæðing sem varir lengur en venjulega eftir að barnið meiðist - þetta geta verið einkenni þess að blóðflögur séu fáar
- fölgjár eða blár húðlitur, öndunarferfiðleikar (t.d. hröð öndun, mæði), þroti á hand- eða fótleggjum eða kvið - þetta geta verið einkenni hugsanlegs hjartakvilla.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- uppköst, gula (gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar) eða skert árvekni – þetta geta verið einkenni lifrarskaða (þ.m.t. lifrabilunar)
- mar kemur fram af litlu tilefni, krampar (flog), minnkuð þvaglát – þetta geta verið einkenni segasmáæðakvilla.

Látið lækni barnsins eða hjúkrunarfræðing vita ef barnið fær einhverjar aðrar aukaverkanir. Þær kunna m.a. að vera eftirfarandi:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hækkuð gildi lifrarensíma sjást í blóðrannsóknnum.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- uppköst
- hiti.

## **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækni eða hjúkrunarfræðing barnsins vita um allar aukaverkanir hjá barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Zolgensma**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum sem munu útbúa og gefa lyfið.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðum og öskju hettuglassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Hettuglös verða flutt í frysti (við eða undir -60°C).

Þegar hettuglösín eru móttékin skal setja þau tafarlaust í kæli við 2°C til 8°C í upprunalegu öskjunni. Hefja skal meðferð með Zolgensma innan 14 daga eftir að hettuglösín eru móttékin.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun lífræns úrgangs. Þar sem lyfið er gefið af lækni er læknirinn ábyrgur fyrir réttri förgun lyfsins. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Zolgensma inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ónasemnógen abeparvóvek. Hvert hettuglas inniheldur ónasemnógen abeparvóvek af nafnstyrk sem nemur  $2 \times 10^{13}$  genamengisferjum/ml.
- Önnur innihaldsefni eru trómetamín, magnesíumklóríð, natríumklóríð, póloxamer 188, saltsýra (til pH aðlögunar) og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Zolgensma og pakkningastærðir

Zolgensma er tært eða örlítið ógegensætt, litlaust eða hvítleitt stungulyf, lausn.

Zolgensma getur verið í hettuglösúsum sem innihalda heildarrúmmál sem nemur annaðhvort 5,5 ml eða 8,3 ml. Hvert hettuglas er aðeins einnota.

Hver askja inniheldur 2 til 14 hettuglös.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestraße 10  
6336 Langkampfen  
Austurríki

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

## **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

---

### **Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

Mikilvægt: Lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir notkun.

Hvert hettuglas er aðeins einnota.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur. Fylgja skal staðbundnum viðmiðunum varðandi meðhöndlun lífræns úrgangs.

#### Meðhöndlun

- Zolgensma skal meðhöndla með smitgát í sæfðu umhverfi.
- Nota skal hlífðarbúnað (þ.m.t. hanska, hlífðargleraugu, slopp og ermar) meðan á meðhöndlun og gjöf Zolgensma stendur. Starfsfólk með skurði eða skrámur á húð ætti ekki að vinna með Zolgensma.
- Ef Zolgensma hellist niður þarf að þurrka það upp með ídrægri grisju og sótthreinsa þarf svæðið sem efnið helltist á með klórlausn og síðan sprittþurrkum. Setja þarf allt efni sem notað var til hreinsunar í tvo poka og farga því samkvæmt viðmiðunarreglum stofnana um meðhöndlun lífræns úrgangs.
- Farga skal öllu efni sem kann að hafa komist í snertingu við Zolgensma (t.d. hettuglasi, öllu efni sem notað er til inndælingar, þ.m.t. sæft lín og nálar) samkvæmt staðbundnum viðmiðunarreglum um meðhöndlun lífræns úrgangs.

#### Útsetning fyrir slysi

Forðast skal útsetningu fyrir Zolgensma fyrir slysi.

Ef útsetning á sér stað á húð fyrir slysi skal hreinsa svæðið vandlega með sápu og vatni í a.m.k. 15 mínútur. Ef útsetning á sér stað á augum fyrir slysi skal skola svæðið vandlega með vatni í a.m.k. 15 mínútur.

#### Geymsla

Hettuglös verða flutt í frysti (við eða undir  $-60^{\circ}\text{C}$ ). Þegar hettuglösin eru móttækin skal setja þau tafarlaust í kæli við  $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$  í upprunalegu öskjunni. Hefja skal meðferð með Zolgensma innan 14 daga eftir að hettuglösin eru móttækin. Skrá skal móttökudagsetningu á upprunalegu öskjuna áður en lyfið er geymt í kæli.

#### Undirbúningur

Þíða skal hettuglösin fyrir notkun:

- Ef um er að ræða pakkningar sem innihalda allt að 9 hettuglös, skal þíða þau í u.þ.b. 12 klst. í kæli ( $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$ ) eða 4 klst. við stofuhita ( $20^{\circ}\text{C}$  til  $25^{\circ}\text{C}$ ).
- Ef um er að ræða pakkningar sem innihalda allt að 14 hettuglös, skal þíða þau í u.þ.b. 16 klst. í kæli ( $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$ ) eða 6 klst. við stofuhita ( $20^{\circ}\text{C}$  til  $25^{\circ}\text{C}$ ).

Ekki nota Zolgensma nema það hafi þíðnað fyrst.

Eftir að lyfið hefur þíðnað má ekki frysta það aftur.

Eftir að Zolgensma hefur þíðnað skal þyrlla því varlega. EKKI hrista.

Ekki nota lyfið ef vart verður við agnir eða upplitun eftir að frosið lyf hefur þiðnað og áður en lyfjagjöf fer fram.

Eftir að Zolgensma hefur þiðnað skal gefa það eins fljótt og auðið er.

### Lyfjagjöf

Zolgensma skal aðeins gefa sjúklingum EINU SINNI.

Skammturinn af Zolgensma og nákvæmur fjöldi hettuglasa sem þarf fyrir hvern sjúkling reiknast út eftir þyngd sjúklingsins (sjá kafla 4.2 og 6.5 í samantekt á eiginleikum lyfs).

Til þess að gefa Zolgensma skal draga allt skammtarúmmálið inn í sprautuna. Þegar rétt skammtarúmmál hefur verið dregið upp í sprautuna þarf að gefa það innan 8 klst. Fjarlægja skal loft úr sprautunni áður en innrennsli er gefið í bláæð með æðalegg sem settur er í æð. Mælt er með að setja inn annan legg (til vara) ef sá fyrri skyldi stíflast.

Gefa skal Zolgensma með sprautudælu, með stöku innrennsli í bláæð og hægu innrennsli á u.þ.b. 60 mínútum. Það má aðeins gefa með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa það sem hraða inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð. Þegar innrennslinu er lokið skal skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við viðmiðunarreglur um meðhöndlun lífræns úrgangs.

Vart getur orðið við tímabundna losun Zolgensma, einkum með líkamsúrgangi. Veita skal umönnunaraðilum og fjölskyldu sjúklings eftirfarandi leiðbeiningar um að meðhöndla líkamsvökva og úrgang sjúklings á viðeigandi hátt:

- Rétt hreinlæti hvað varðar hendur (að nota hlífðarhanska og þvo hendurnar vandlega eftir það með sápu og volgu rennandi vatni eða handhreinisvökva sem inniheldur spritt) er nauðsynlegt ef viðkomandi kemst í beina snertingu við líkamsvökva og úrgang sjúklings, a.m.k. þar til 1 mánuður hefur liðið frá meðferð með Zolgensma.
- Farga má einnota bleyjum með heimilisérgangi eftir að þeim er komið fyrir í tvöföldum plastpoka.