

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolgensma 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Onasemnogen-Abeparvovec ist ein Gentherapeutikum, das das humane Survival-Motoneuron- (SMN) Protein exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden rekombinanten adeno-assoziierten Vektor auf der Basis des Virus-Serotyps 9 (AAV9), der die cDNA des humanen SMN-Gens unter der Kontrolle des Cytomegalievirus-Enhancers/Hühner- β -Aktin-Hybrid-Promotors enthält.

Onasemnogen-Abeparvovec wird durch DNS-Rekombinationstechnologie in menschlichen embryonalen Nierenzellen gebildet.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält Onasemnogen-Abeparvovec mit einer nominalen Konzentration von 2×10^{13} Vektorgenomen (vg). Die Durchstechflaschen enthalten ein extrahierbares Volumen von mindestens 5,5 ml bzw. 8,3 ml. Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen und die Kombination der Füllvolumina in einer Fertigpackung werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht an die Dosieranforderungen der einzelnen Patienten angepasst (siehe Abschnitte 4.2 und 6.5).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mmol Natrium pro ml (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Nach dem Auftauen ist es eine klare bis leicht opake, farblose bis leicht weiße Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von:

- Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung sollte in klinischen Zentren erfolgen und von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit SMA verfügt.

Vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sind Ausgangs-Laboruntersuchungen erforderlich einschließlich:

- AAV9-Antikörpertestung mit einem entsprechend validierten Test
- Leberfunktion: Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Gesamtbilirubin
- Thrombozytenzahl
- Troponin-I

Bei der Festlegung der Zeitpunktes der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec sind die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der Leberfunktion, der Thrombozytenzahl und des Troponin-I-Spiegels nach der Verabreichung sowie die erforderliche begleitende Kortikosteroidbehandlung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Liegt eine akute oder chronische, unkontrollierte aktive Infektion vor, sollte die Behandlung so lange aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen oder unter Kontrolle ist (siehe Unterabschnitte 4.2 und 4.4, Immunmodulatorisches Therapieregime).

Dosierung

Nur zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion bestimmt.

Die Patienten erhalten eine Dosis von nominal $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec. Das Gesamtvolumen wird anhand des Patientenkörpergewichts bestimmt.

In Tabelle 1 ist die empfohlene Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 kg bis 21,0 kg angegeben.

Tabelle 1 Empfohlene Dosierung anhand des Patientenkörpergewichts

Patientengewichtsbereich (kg)	Dosis (vg)	Gesamtvolumen einer Dosis ^a (ml)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,1 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	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	$1,36 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,44 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3

13,6 – 14,0	1,54 x 10 ¹⁵	77,0
14,1 – 14,5	1,59 x 10 ¹⁵	79,8
14,6 – 15,0	1,65 x 10 ¹⁵	82,5
15,1 – 15,5	1,71 x 10 ¹⁵	85,3
15,6 – 16,0	1,76 x 10 ¹⁵	88,0
16,1 – 16,5	1,82 x 10 ¹⁵	90,8
16,6 – 17,0	1,87 x 10 ¹⁵	93,5
17,1 – 17,5	1,93 x 10 ¹⁵	96,3
17,6 – 18,0	1,98 x 10 ¹⁵	99,0
18,1 – 18,5	2,04 x 10 ¹⁵	101,8
18,6 – 19,0	2,09 x 10 ¹⁵	104,5
19,1 – 19,5	2,15 x 10 ¹⁵	107,3
19,6 – 20,0	2,20 x 10 ¹⁵	110,0
20,1 – 20,5	2,26 x 10 ¹⁵	112,8
20,6 – 21,0	2,31 x 10 ¹⁵	115,5

^a HINWEIS: Die Anzahl der Durchstechflaschen pro Kit sowie die erforderliche Anzahl von Kits sind abhängig vom Gewicht. Zur Berechnung des Dosisvolumens wird die Obergrenze des Patientengewichtsbereichs verwendet.

Immunmodulatorisches Therapieregime

Nach der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wird eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9) erfolgen, (siehe Abschnitt 4.4). Dies kann zu einer Erhöhung der Lebertransaminasen, Erhöhungen der Troponin I-Spiegel oder einer Verminderung der Thrombozytenzahlen führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Zur Abschwächung der Immunantwort wird eine Immunmodulation mit Kortikosteroiden empfohlen.

Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vor Beginn des immunmodulatorischen Therapieregimes und vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden.

Es wird empfohlen, 24 Stunden vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ein immunmodulatorisches Therapieregime nach dem folgenden Schema einzuleiten (Tabelle 2). Abweichungen von diesen Empfehlungen liegen im Ermessen des behandelnden Arztes (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2 Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion

Vor der Infusion	24 Stunden vor Onasemnogen-Abeparvovec	Prednisolon p.o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent)
Nach der Infusion	30 Tage (einschl. Tag der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec), anschließend 28 Tage:	Prednisolon p.o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent)
	<i>Bei Patienten mit unauffälligem Befund (klinischer Untersuchungsbefund regelrecht, Gesamtbilirubin, ALT- und AST-Werte jeweils unter dem 2-Fachen der Normobergrenze (ULN)) am Ende des 30-Tages-Zeitraums:</i>	<i>Ausschleichende Reduktion der Prednisolon-Dosis (oder Äquivalent), z. B. 2 Wochen mit 0,5 mg/kg/Tag und danach 2 Wochen mit 0,25 mg/kg/Tag Prednisolon p.o.</i>
	oder <i>Bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten am Ende des 30-Tages-Zeitraums: Fortführung bis die AST- und ALT-Werte unter 2-facher ULN liegen und</i>	Systemische Kortikosteroide (Äquivalent zu Prednisolon 1 mg/kg/Tag) p.o.

	<p><i>alle anderen Beurteilungen wieder in den Normalbereich zurückgegangen sind, anschließend ausschleichende Reduktion über 28 Tage.</i></p>	
<p>Die Leber-Transaminasen sollten nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 3 Monate lang überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>		

Holen Sie fachkundigen Rat ein, wenn Patienten auf das Äquivalent von 1 mg/kg/Tag Prednisolon p.o. nicht adäquat ansprechen.

Verwendet der behandelnde Arzt ein anderes Kortikosteroid anstelle von Prednisolon, sollten gegebenenfalls ähnliche Überlegungen und Ansätze zur ausschleichenden Dosierung nach 30 Tagen angewandt werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen, und die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec sollte sorgfältig überlegt werden. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Onasemnogen-Abeparvovec ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht geprüft worden. Onasemnogen-Abeparvovec sollte nicht infundiert werden, sofern ein erhöhter Bilirubinspiegel nicht mit Neugeborenenengelbsucht assoziiert ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec sorgfältig überlegt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Genotyp 0SMN1/1SMN2

Bei Patienten mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und nur einer SMN2-Kopie sollte keine Dosisanpassung erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

AAV9-Antikörper

Bei Patienten, deren prätherapeutische AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen, sollte keine Dosisanpassung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Frühgeborenen vor Erreichen des vollen Gestationsalters ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte sorgfältig überlegt werden, da die begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden die neurologische Entwicklung ungünstig beeinflussen kann.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen. Die zurzeit vorliegenden Daten werden im Abschnitt 5.1 beschrieben. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Verabreichung .

Onasemnogen-Abeparvovec sollte mit der Spritzenpumpe als einzelne intravenöse Infusion langsam über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten verabreicht werden und darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolus appliziert werden.

Das Anlegen eines zweiten („Sicherungs“-) Katheters wird für den Fall einer Blockierung im Primärkatheter empfohlen. Nach Abschluss der Infusion sollte die Leitung mit Kochsalzlösung gespült werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält einen genetisch veränderten Organismus. Bei der Vorbereitung und Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte persönliche Schutzausrüstung (d. h. Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Handschuhe) getragen werden (siehe Abschnitt 6.6). Hinweise zur Zubereitung, Handhabung, versehentlichen Exposition und Entsorgung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung und die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorbestehende Immunität gegen AAV9

Nach natürlicher Exposition kann es zur Bildung von AntiAAV9-Antikörpern kommen. Es gibt mehrere Studien zur Prävalenz von AAV9-Antikörpern in der Gesamtpopulation, die hinsichtlich einer vorherigen AAV9-Exposition in der pädiatrischen Population eine niedrige Rate aufweisen. Die Patienten sollten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden. Eine Nachtestung kann durchgeführt werden, wenn die AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen. Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec sicher und wirksam verabreicht werden kann, wenn die Anti-AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Fortgeschrittene SMA

Da SMA zu einer fortschreitenden und nicht reversiblen Schädigung der Motoneuronen führt, hängt der Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec bei symptomatischen Patienten vom Grad der Krankheitslast zum Zeitpunkt der Behandlung ab, wobei eine frühere Behandlung zu einem potenziell höheren Nutzen führt. Obwohl Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer SMA nicht die gleiche grobmotorische Entwicklung wie nicht betroffene gesunde Gleichaltrige erreichen, können sie, abhängig vom Fortschreitungsgrad der Erkrankung zum Behandlungszeitpunkt, klinisch von einer Genersatztherapie profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Der behandelnde Arzt sollte berücksichtigen, dass der Nutzen bei Patienten mit intensiver Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz, bei Patienten unter Dauerbeatmung und bei Patienten, die nicht schlucken können, stark reduziert ist.

Bei Patienten mit fortgeschrittener SMA, die durch dauerhafte Beatmung am Leben erhalten werden und bei denen die Fähigkeit zu gedeihen, nicht gegeben ist, ist das Nutzen-Risiko-Profil von Onasemnogen-Abeparvovec nicht bekannt.

Immunogenität

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9). Dies schließt trotz des in Abschnitt 4.2 empfohlenen immunmodulatorischen Therapieregimes die Bildung von Antikörpern gegen das AAV9-Kapsid und eine T-Zell-vermittelte Immunantwort ein.

In dem klinischen Programm zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde über eine systemische Immunreaktion einschließlich einer immunvermittelten Lebertoxizität berichtet, die eine Anpassung

des immunomodulatorischen Regimes in Form einer längeren Anwendungsdauer oder einer Dosiserhöhung erfordern kann. Einzelheiten zum immunomodulatorischen Therapieregime siehe Abschnitt 4.2, Unterabschnitte Leberschädigung und immunomodulatorisches Therapieregime weiter unten.

Leberschädigung

- Die Anwendung eines AAV-Vektors kann erhöhte Transaminasewerte zur Folge haben, die schwerwiegend sein können.
- Akute schwerwiegende Leberschädigung ist aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten mit einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder einer akuten Virusinfektion der Leber haben möglicherweise ein höheres Risiko für eine Leberschädigung.
- Vor der Infusion sollte immer die Leberfunktion der Patienten durch klinische Untersuchung und Labortests (z. B. hepatische Aminotransferasen AST und ALT und Gesamtbilirubin (siehe Abschnitt 4.2)) beurteilt werden.
- Um mögliche Transaminase-Erhöhungen zu mildern, sollte jeder Patient vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec mit einem systemischen Kortikosteroid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Die Leberfunktion sollte nach der Infusion mindestens 3 Monate lang überwacht werden.
- Risiken und Nutzen einer Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion bei einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion sollten sorgfältig gegen die Risiken einer Nichtbehandlung des Patienten abgewogen werden.

Nach Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec sollten AST/ALT/Bilirubin über einen Zeitraum von 30 Tagen wöchentlich beurteilt werden und über einen Zeitraum von weiteren 60 Tagen alle zwei Wochen, bis zum Ende des Ausschleichens des Kortikosteroids oder bei Bedarf noch länger. Ein Ausschleichen von Prednisolon sollte erst in Erwägung gezogen werden, wenn AST/ALT unter dem 2-Fachen der Normobergrenze liegen.

Thrombozytopenie

In klinischen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden vorübergehend verminderte Thrombozytenzahlen beobachtet, die zum Teil die Kriterien einer Thrombozytopenie erfüllten. In den meisten Fällen trat der niedrigste Thrombozytenwert in der ersten Woche nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion auf. Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.

Erhöhter Troponin-I-Wert

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel beobachtet. Erhöhte Troponin-I-Spiegel, die bei einigen Patienten festgestellt wurden, können auf eine mögliche Schädigung des Myokardgewebes hinweisen. Aufgrund dieser Befunde und der beobachteten kardialen Toxizität bei Mäusen sollten die Troponin-I-Spiegel bei SMA-Patienten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach mindestens 3 Monate lang überwacht werden bzw. solange, bis die Werte wieder im normalen Referenzbereich liegen. Bei Bedarf sollte die Konsultation eines Kardiologen in Betracht gezogen werden.

Immunomodulatorisches Therapieregime

Die immunomodulatorische Behandlung sollte nicht eingeleitet werden, wenn zeitgleich aktive Infektionen bestehen. Dies gilt für akute (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) wie für unkontrollierte chronische Infektionen (wie chronische aktive Hepatitis B) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Das immunomodulatorische Regime (siehe Abschnitt 4.2) könnte auch die Immunantwort auf gleichzeitige (respiratorische) Infektionen beeinflussen, was möglicherweise zu schwereren klinischen Verläufen bestehender Infektionen führt. Im Falle von Frühsymptomen oder einer abklingenden (Virus)Erkrankung ist bei der zeitlichen Planung der Onasemnogen-Abeparvovec-Anwendung zusätzliche Vorsicht geboten. Bei der Diagnose und dem aktiven Management einer (viralen)

Atemwegsinfektion wird eine erhöhte Wachsamkeit empfohlen. Saisonale prophylaktische Behandlungen, die Infektionen mit dem respiratorischen Syncytial-Virus (RSV) verhindern, werden empfohlen und sollten auf dem neuesten Stand sein. Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass im Zusammenhang mit einer längeren Dauer der Kortikosteroidbehandlung die Möglichkeit einer Nebenniereninsuffizienz gegeben ist, die sich auf das vorgeschlagene immunmodulatorische Regime auswirken könnte.

Freisetzung (Shedding)

Vorübergehend kommt es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogen-Abeparvovec, hauptsächlich über die Exkremente. Pflegekräfte und Patientenfamilien müssen auf die folgenden Anweisungen zum richtigen Umgang mit dem Stuhl des Patienten aufmerksam gemacht werden:

- Eine gute Handhygiene ist erforderlich für den Fall, dass sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten in direkten Kontakt kommen. Diese Anweisungen sind nach der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 1 Monat lang einzuhalten.
- Einwegwindeln können in Plastik-Doppelbeutel verschlossen über den Hausmüll entsorgt werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 4,6 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,23 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Jede 5,5-ml- Durchstechflasche enthält 25,3 mg Natrium, und jede 8,3-ml-Durchstechflasche enthält 38,2 mg Natrium.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Zur Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten, die hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder hepatotoxische Substanzen verwenden, liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen.

Zur begleitenden Anwendung von 5q-SMA-Targeting-Agentien liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Impfungen

Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Eine saisonale RSV-Prophylaxe wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Lebendimpfstoffe wie MMR und Varizellen sollten bei Patienten unter einer immunsuppressiven Steroiddosis (d. h. ≥ 2 Wochen täglicher Gabe von 20 mg oder 2 mg/kg Körpergewicht Prednison oder Äquivalent) nicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Daten über die Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit beim Menschen sind nicht verfügbar, und es wurden keine tierexperimentellen Fertilitäts- oder Reproduktionsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onasemnogen-Abeparvovec hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach der Anwendung waren eine vorübergehende Erhöhung der Leber-Transaminasen (12,4 %) und Erbrechen (8,2 %), siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die mit Onasemnogen-Abeparvovec aufgetretenen Nebenwirkungen mit einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung bei allen Patienten, die eine intravenöse Infusion erhalten haben, sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassifikation und nach Häufigkeit geordnet angegeben. Die Häufigkeitskategorien basieren auf folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3 Liste der Nebenwirkungen von Onasemnogen-Abeparvovec

Nebenwirkungen nach MedDRA-SOC/PT und Häufigkeit	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Fieber
Untersuchungen	
Sehr häufig	Transaminasen erhöht
Häufig	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Troponin-I erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Erhöhte Transaminasewerte, die mehr als das 2-Fache der ULN betragen, wurden bei bis zu 12 % der mit der empfohlenen Dosis behandelten Patienten berichtet und wurden als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend betrachtet. Zwei Patienten hatten AST- und ALT-Erhöhungen von > 20 -fache ULN (einer dieser Patienten hatte eine Virusinfektion). Diese Patienten waren klinisch asymptomatisch, zeigten keine Gelbsucht oder eine klinisch signifikante Erhöhung von Bilirubin und erfüllten nicht die Kriterien nach Hy's Law. Die Erhöhung der Serum-Transaminase ging unter der Prednisolon-Behandlung zurück (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) und die Patienten erholten sich ohne klinische Folgeerscheinungen.

Außerhalb klinischer Studien wurde ein Fall von Leberschädigung mit Onasemnogen-Abeparvovec gemeldet, nachdem der Patient die Behandlung mit Nusinersen fortsetzte sowie vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec AST- und ALT-Erhöhungen > 3 -fache ULN hatte. Der Patient erholte sich unter zusätzlicher Steroidtherapie.

Vorübergehende Thrombozytopenie

Eine vorübergehende Verminderung der mittleren Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert (4,1 %) wurde an mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung beobachtet und klang normalerweise innerhalb von zwei Wochen ab. Die Verminderung der Thrombozytenzahl war in der ersten Woche der Behandlung stärker ausgeprägt. Kein Patient hatte klinische Symptome, die mit dem Rückgang der Thrombozytenzahl assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhung der Troponin-I-Spiegel

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel (3,1 %) bis zu 0,2 $\mu\text{g/l}$ beobachtet. Im klinischen Studienprogramm wurden keine klinisch

erkennbaren kardialen Befunde nach der Verabreichung von Onasemnogen-Abeprarvec beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

In den klinischen Studien wurden die Anti-AAV9-Antikörpertiter vor und nach der Gentherapie gemessen (siehe Abschnitt 4.4). Alle Patienten, die Onasemnogen-Abeprarvec erhielten, hatten vor der Behandlung Anti-AAV9-Titer von oder unter 1:50. Mittlere Erhöhungen gegenüber dem Ausgangswert des AAV9-Titers wurden bei allen Patienten an allen Zeitpunkten bis auf einen beobachtet, und zwar in Bezug auf das AAV9-Peptid, was die normale Reaktion auf ein virales Nicht-Autoantigen ist. Einige Patienten zeigten AAV9-Titer, die oberhalb der Quantifizierungsschwelle lagen, die meisten dieser Patienten hatten jedoch keine potenziell klinisch signifikanten Nebenwirkungen. Daher wurde kein Zusammenhang zwischen hohen Anti-AAV9-Antikörpertitern und dem Potenzial für Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsparametern festgestellt.

In der klinischen Studie AVXS-101-CL-101 wurden 16 Patienten auf Anti-AAV9-Antikörpertiter untersucht: 13 hatten Titer unter 1:50 und wurden in die Studie aufgenommen; drei Patienten hatten Titer über 1:50, zwei von ihnen wurden nach Beendigung des Stillens erneut getestet, ihre gemessenen Titer lagen dann bei weniger als 1:50 und beide wurden in die Studie aufgenommen. Es gibt keine Informationen darüber, ob bei Müttern, die möglicherweise seropositiv für Anti-AAV9-Antikörper sind, das Stillen eingeschränkt werden sollte. Vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeprarvec hatten alle Patienten einen AAV9-Antikörpertiter kleiner als oder gleich 1:50 und zeigten anschließend einen erwarteten Anstieg der Anti-AAV9-Antikörpertiter auf mindestens 1:102.400 und bis zu mehr als 1:819.200.

Der Nachweis einer Antikörperbildung hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Tests ab. Darüber hinaus kann die beobachtete Häufigkeit der Antikörper-Positivität (einschließlich neutralisierender Antikörper) in einem Test durch mehrere Faktoren wie Testmethodik, Probenhandling, Zeitpunkt der Probennahme, Begleitmedikation und Grunderkrankungen beeinflusst sein.

Kein mit Onasemnogen-Abeprarvec behandelter Patient zeigte eine Immunreaktion auf das Transgen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Bezug auf eine Überdosierung von Onasemnogen-Abeprarvec liegen keine Daten aus klinischen Studien vor. Empfohlen werden eine Anpassung der Prednisolon-Dosis und eine engmaschige klinische Beobachtung und Überwachung der Laborparameter (einschließlich klinisches Labor und Hämatologie) auf eine systemische Immunreaktion (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX09

Wirkungsmechanismus

Onasemnogen-Abeprarvec ist eine Gentherapie, die darauf abzielt, eine funktionsfähige Kopie des Survival-Motoneuron-Gens (*SMN1*) in die transduzierten Zellen einzubringen, um die monogenetische

Grundursache der Erkrankung zu behandeln. Durch das Bereitstellen einer alternativen Quelle der SMN-Proteinexpression in Motoneuronen wird voraussichtlich das Überleben und die Funktion der transduzierten Motoneuronen gefördert.

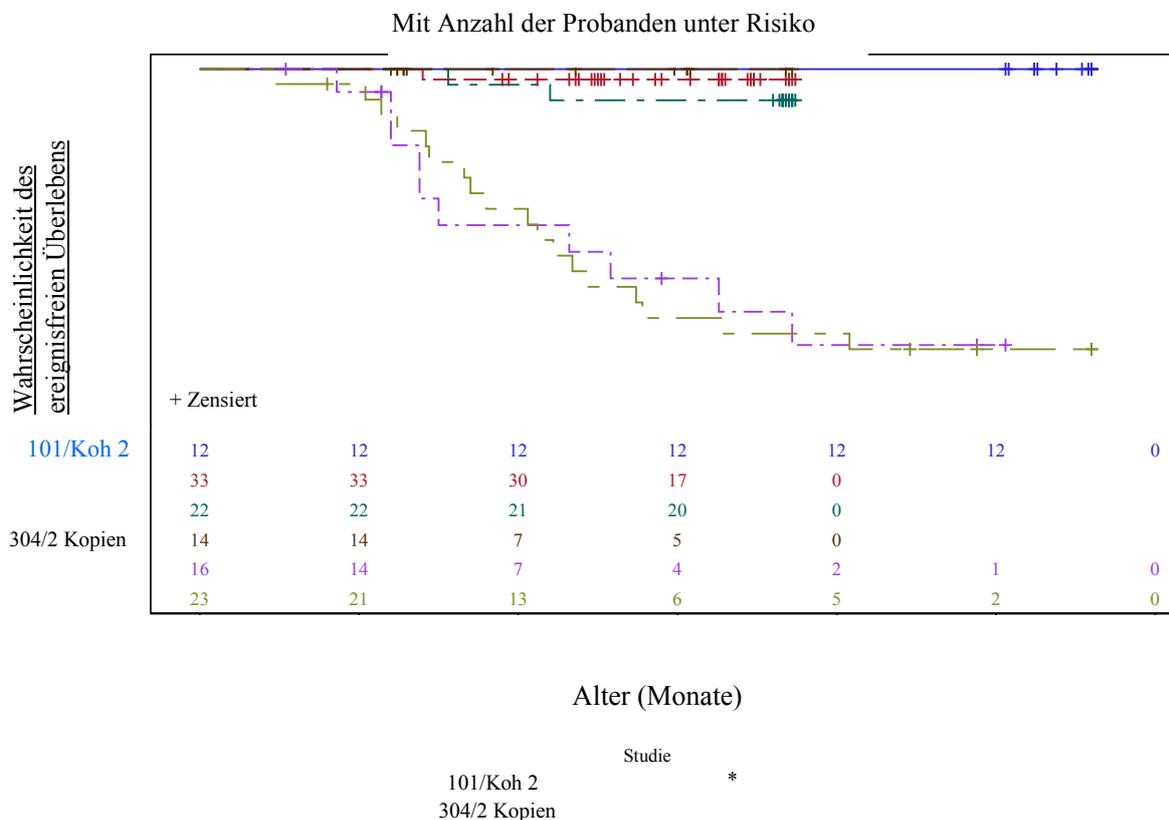
Onasemnogen-Abeparvovec ist ein nicht replizierender rekombinanter AAV-Vektor, der ein AAV9-Kapsid verwendet, um ein stabiles, voll funktionsfähiges menschliches *SMN*-Transgen bereitzustellen. Die Fähigkeit des AAV9-Kapsids, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und Motoneuronen zu transduzieren, ist erwiesen. Das in Onasemnogen-Abeparvovec vorhandene *SMN1*-Gen ist so konzipiert, dass es als episomale DNA im Kern der transduzierten Zellen liegt und in postmitotischen Zellen voraussichtlich über einen längeren Zeitraum stabil exprimiert wird. Es ist nicht bekannt, dass das AAV9-Virus beim Menschen Krankheiten verursacht. Das Transgen wird als selbst-komplementäres doppelsträngiges Molekül in die Zielzellen eingebracht. Die Expression des Transgens wird durch einen konstitutiven Promotor (Hybrid aus Cytomegalievirus-Enhancer und Hühner- β -Aktin Promotor) ermöglicht, der zu einer kontinuierlichen, anhaltenden *SMN*-Proteinexpression führt. Der Nachweis des Wirkmechanismus wird durch präklinische Studien und durch Daten zur Biodistribution am Menschen gestützt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Phase-3-Studie AVXS-101-CL-303 bei Patienten mit Typ-1-SMA

AVXS-101-CL-303 (Studie 303) ist eine offene, einarmige Phase-3-Einzeldosisstudie, in der Onasemnogen-Abeparvovec in der therapeutischen Dosis ($1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) intravenös angewendet wird. Es wurden 22 Patienten mit Typ-1-SMA und zwei *SMN2*-Kopien aufgenommen. Das Patientenalter bei der Verabreichung lag im Bereich von 0,5 bis 5,9 Monaten. Von den 22 aufgenommenen Patienten brachen drei Patienten die Studie ab, bei zwei von ihnen trat ein Ereignis (Tod oder Dauerbeatmung) auf, was zu 90,9 % (95 % KI: 79,7 %, 100,0 %) ereignisfreiem Überleben (ohne Dauerbeatmung am Leben) im Alter von 14 Monaten führte, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1 Zeit (in Tagen) bis Tod oder dauerhafte Beatmung, zusammengefasst aus den Onasemnogen-Abeparvovec i.v.-Studien (CL-101, CL-302, CL-303, CL-304 2-Kopien-Kohorte)



PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research, Kohorte im natürlichen, interventionslosen Verlauf (Natural History).

NeuroNext = Exzellenz-Netzwerk für klinische Studien in den Neurowissenschaften, Kohorte im natürlichen Verlauf (Natural History)

* AVXS-101-CL-302 ist eine laufende, multizentrische, offene, einarmige, Phase-3-Einzeldosisstudie mit AVXS-101 (Gensatztherapie) mit Patienten mit Typ-1-SMA mit 1 oder 2 Kopien des *SMN2*-Gens, ähnlich der Studie AVXS-101-CL-303. Das Durchschnittsalter der zum Zeitpunkt des Daten-Stichtags 31. Dezember 2019 in der Studie befindlichen Patienten beträgt 10,62 Monate (Bereich 1,8 bis 15,4 Monate).

Bei den 14 Patienten der Studie CL-303, die den Meilenstein „unabhängiges Sitzen über mindestens 30 Sekunden“ erreicht haben, betrug das mediane Alter beim erstmaligen Nachweis dieses Meilensteins 12,5 Monate (Bereich 9,2 bis 18,6 Monate). Bei 13 Patienten bestätigte sich der Meilenstein „unabhängiges Sitzen über mindestens 30 Sekunden“ bei der 18-Monats-Visite (co-primärer Endpunkt, $p < 0,0001$). Ein Patient erreichte den Meilenstein „unabhängiges Sitzen über 30 Sekunden“ im Alter von 16 Monaten, der jedoch bei der 18-Monats-Visite nicht bestätigt werden konnte. Die videobestätigten Entwicklungsmeilensteine für die Patienten in der Studie CL-303 sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Drei Patienten erreichten keinen Motorik- Meilenstein (13,6 %) und sechs Patienten (27,2 %) erreichten vor dem letzten Studienbesuch im Alter von 18 Monaten eine Kopfkontrolle als maximalen Motorik-Meilenstein.

Tabelle 4 Mediane Zeit bis zum videodokumentierten Erreichen von Motorik-Meilensteinen, Studie 303

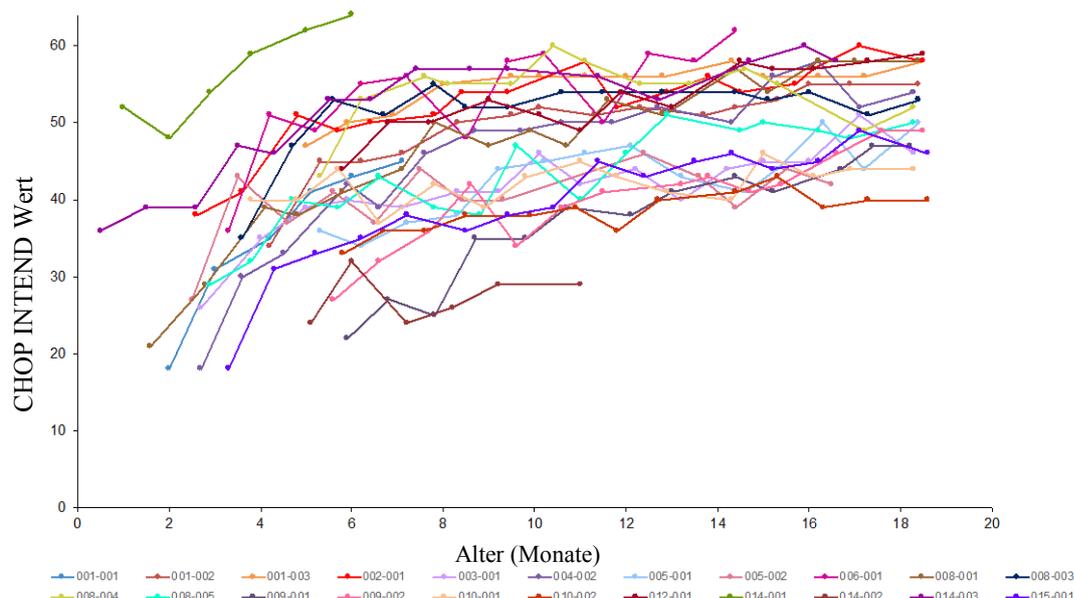
<u>Videodokumentierter Meilenstein</u>	<u>Anzahl Patienten, die den Meilenstein erreichten</u> <u>n/N (%)</u>	<u>Medianes Alter bis Erreichen des Meilensteins (Monate)</u>	<u>95 %-Konfidenzintervall</u>
<u>Kopfkontrolle</u>	<u>17/20 (85)</u>	<u>6,8</u>	<u>(4,77, 7,17)</u>
<u>Rollt sich vom Rücken auf die Seiten</u>	<u>13/22 (59)</u>	<u>11,5</u>	<u>(7,77, 14,53)</u>
<u>Sitzt ohne Unterstützung über 30 Sekunden (Bayley)</u>	<u>14/22 (64)</u>	<u>12,5</u>	<u>(10,17, 15,20)</u>
<u>Unterstützungsfreies Sitzen über mindestens 10 Sekunden (WHO)</u>	<u>14/22 (64)</u>	<u>13,9</u>	<u>(11,00, 16,17)</u>

* 2 Patienten zeigten laut klinischer Beurteilung zu Therapiebeginn eine Kopfkontrolle.

Ein Patient (4,5 %) konnte nach 12,9 Monaten ebenfalls mit Unterstützung gehen. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung wurde nicht erwartet, dass Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, die Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung erlangten.

Eine Verbesserung der motorischen Entwicklung wurde auch beobachtet; dabei basierten die Messungen auf dem CHOP INTEND-Test (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), siehe Abbildung 2. Einundzwanzig Patienten (95,5 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 40 , 14 (64 %) hatten einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 50 und 5 Patienten (23 %) hatten einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 60 erreicht. Patienten mit unbehandelter Typ-1-SMA erreichen fast nie einen CHOP-INTEND-Wert ≥ 40 . Trotz eines konstanten Niveaus bei CHOP-INTEND wurden bei einigen Patienten Motorik-Meilensteine erreicht. Es wurde keine klare Korrelation zwischen den CHOP-INTEND-Werten und dem Erreichen von Motorik-Meilensteinen beobachtet.

Abbildung 2 Scores der motorischen Entwicklung nach CHOP-INTEND, Studie 303



Phase-1-Studie AVXS-101-CL-101 bei Patienten mit Typ-1-SMA

Die Ergebnisse aus der Studie 303 werden gestützt durch die Studie AVXS-101-CL-101 (Phase-1-Studie mit Typ-1-SMA, Studie 101), in der Onasemnogen-Abeparvovec als einzelne intravenöse Infusion bei 12 Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 kg bis 8,5 kg (Alter 0,9 Monate bis 7,9 Monate) angewendet wurde. Im Alter von 14 Monaten waren alle behandelten Patienten ereignisfrei, d. h. sie überlebten ohne dauerhafte Beatmung, verglichen mit 25 % in der Kohorte im natürlichen Verlauf (Natural History). Am Ende der Studie (24 Monate nach der Verabreichung) waren alle behandelten Patienten ereignisfrei, verglichen mit weniger als 8 % in der Natural History, siehe Abbildung 1.

Nach 24 Monaten posttherapeutischer Nachbeobachtung konnten 10 von 12 Patienten ≥ 10 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen, 9 Patienten konnten ≥ 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen und 2 Patienten konnten ohne Hilfe stehen und gehen. Bei einem von 12 Patienten wurde die Kopfkontrolle als maximaler Motorik-Meilenstein nicht vor dem Alter von 24 Monaten erreicht. Zehn von 12 Patienten aus der Studie CL-101, die die vorgeschlagene therapeutische Dosis von Onasemnogen-Abeparvovec erhalten haben, werden in einer Langzeitstudie (bis zu 5,7 Jahre nach der Verabreichung) weiter beobachtet. Alle haben entweder alle zuvor erreichten Meilensteine beibehalten oder sogar neue Meilensteine erreicht, darunter Sitzen mit Unterstützung, Stehen mit Hilfe und allein Gehen. Vier der 10 Patienten erhielten während der Langzeitstudie zu einem Zeitpunkt eine begleitende Nusinersen-Behandlung. Das Aufrechterhalten der Wirksamkeit und das Erreichen von Meilensteinen kann daher nicht bei allen Patienten allein auf Onasemnogen-Abeparvovec zurückgeführt werden. Der Meilenstein „Stehen mit Hilfe“ wurde von zwei Patienten, die kein Nusinersen erhielten, neu erreicht.

Phase-3-Studie AVXS-101-CL-304 bei Patienten mit präsymptomatischer SMA

Die Studie CL-304 ist eine laufende, globale, offene, einarmige, multizentrische Phase-3-Einzeldosis-Studie mit AVXS-101 i.v. bei präsymptomatischen neugeborenen Patienten bis zu einem Alter von 6 Wochen mit 2 (Kohorte 1, n = 14) oder 3 (Kohorte 2, n = 15) *SMN2*-Kopien.

Kohorte 1

Zum Zeitpunkt des letzten Studienbesuchs vor dem 31. Dezember 2019 waren die behandelten Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien zwischen 6 Monate und 18,6 Monate alt und durchschnittlich 10,5 Monate lang in der Studie (Bereich: 5,1 bis 18,0 Monate). Alle Patienten waren am Leben und benötigten keine Dauerbeatmung.

Acht Patienten erreichten das unabhängige Sitzen über mindestens 30 Sekunden im Alter von 6,4 bis 11,8 Monaten, wobei 7 dieser 8 (87,5%) das unabhängige Sitzen vor dem Alter von 9,2 Monaten erreichten, dem 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins. Vier Patienten erreichten den Meilenstein „allein gehen“ (28,6 %). Zwölf (12) Patienten (85,7 %) haben bis zum Daten-Stichtag 31. Dezember 2019 CHOP-INTEND-Werte ≥ 60 erreicht.

Kohorte 2

Zum Zeitpunkt des letzten Studienbesuchs vor dem 31. Dezember 2019 waren die behandelten Patienten mit 3 SMN2-Kopien zwischen 3,3 Monate und 15,1 Monate alt und durchschnittlich 8,74 Monate lang in der Studie (Bereich: 2 bis 13,9 Monate). Alle Patienten waren am Leben und benötigten keine Dauerbeatmung. Zehn von 15 Patienten konnten mindestens 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen, 4 Patienten konnten mindestens 3 Sekunden lang ohne Unterstützung allein stehen und 2 Patienten konnten mindestens fünf Schritte ohne Hilfe gehen.

Die Nachbeobachtungszeit ist zu kurz, um die Entwicklung der mit AVXS-101 behandelten Patienten im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Patienten mit 3 SMN2-Kopien, die ein heterogenes klinisches Erscheinungsbild aufweisen, zu beurteilen. Daher können zum jetzigen Zeitpunkt keine endgültigen Schlussfolgerungen über den Nutzen in dieser Patientenpopulation gezogen werden.

In den klinischen Prüfungen ist Onasemnogen-Abeprarvovec bei Patienten mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und nur einer *SMN2*-Kopie nicht untersucht worden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Onasemnogen-Abeprarvovec eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in spinaler Muskelatrophie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden Studien zur Freisetzung des Onasemnogen-Abeprarvovec-Vektors durchgeführt, die die Menge des durch Speichel, Urin und Fäzes aus dem Körper ausgeschiedenen Vektors ermitteln.

Onasemnogen-Abeprarvovec war nach der Infusion in Freisetzungspuren nachweisbar. Die Clearance von Onasemnogen-Abeprarvovec erfolgte vorwiegend über die Fäzes, wobei der größte Teil innerhalb von 30 Tagen nach der Verabreichung entfernt war. Die Konzentrationen von Onasemnogen-Abeprarvovec in Urin und Speichel betragen 0,1% bis 0,01% der Anfangskonzentration im Körper am Tag 1 nach der Infusion und sanken danach.

Die Biodistribution wurde bei zwei Patienten bewertet, die 5,7 Monate bzw. 1,7 Monate nach der Infusion von Onasemnogen-Abeprarvovec in einer Dosis von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg starben. Beide Fälle zeigten, dass die höchsten Werte an Vektor-DNA in der Leber gefunden wurden. Auch in der Milz, im Herz, Pankreas, im Leistenlymphknoten, in den Skelettmuskeln, peripheren Nerven, in der Niere, Lunge, im Darm, Rückenmark, Gehirn und Thymus wurde Vektor-DNA nachgewiesen. Die Immunfärbung auf SMN-Protein zeigte eine generalisierte SMN-Expression in spinalen Motoneuronen, Neuronen und Gliazellen des Gehirns sowie in Herz, Leber, Skelettmuskeln und anderen untersuchten Geweben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach intravenöser Verabreichung an neonatale Mäuse waren Vektor und Transgen weit verteilt, wobei die höchste Expression im Allgemeinen in Herz und Leber und eine erhebliche Expression in Gehirn und Rückenmark beobachtet wurden. In pivotalen dreimonatigen Toxikologiestudien an Mäusen waren die Hauptzielorgane der Toxizität Herz und Leber. Die auf Onasemnogen-Abeprarvovec

bezogenen Befunde in den Herzventrikeln waren dosisbezogene Entzündung, Ödem und Fibrose. In den Atrien des Herzens wurden Entzündung, Thrombose, Myokarddegeneration/-nekrose und Fibroplasie beobachtet. Leberbefunde waren hepatozelluläre Hypertrophie, Aktivierung von Kupffer-Zellen und vereinzelte hepatozelluläre Nekrose. Eine Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (NoAEL) wurde für Onasemnogen-Abeparvovec in der Maus nicht identifiziert, da in der niedrigsten Dosis ($1,5 \times 10^{14}$ vg/kg) Entzündung/Ödem/Fibrose des Ventrikelmyokards und Entzündung des Vorhofs beobachtet wurden. Diese Dosis gilt als die maximal verträgliche Dosis und entspricht etwa dem 1,4-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis. Die mit Onasemnogen-Abeparvovec verbundene Mortalität war in der Mehrheit der Mäuse mit atrialer Thrombose assoziiert und wurde bei einer Dosis von $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg beobachtet. Die Mortalitätsursache bei den übrigen Tieren war unbestimmt, obwohl eine mikroskopische Degeneration/Regeneration in den Herzen dieser Tiere gefunden wurde.

Studien zur Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht durchgeführt.

In einer an jungen adulten nichtmenschlichen Primaten durchgeführten toxikologischen Studie führte die intrathekale Anwendung einer Einzeldosis von 3×10^{13} vg/NMP (mediane Dosis $1,08 \times 10^{13}$ vg/kg) Onasemnogen-Abeparvovec in Trendelenburg-Lagerung ohne Kortikosteroidbehandlung zu einer minimalen bis ausgeprägten Entzündung mit mononukleären Zellen (vorwiegend Lymphozyten) in einigen dorsalen Wurzelganglien von allen untersuchten Rückenmarksebenen, mit neuronaler Satellitose, neuronaler Nekrose oder einem vollständigen Neuronenverlust mit seltener Mineralisierung. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tromethamin
Magnesiumchlorid
Natriumchlorid
Poloxamer 188
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

Nach dem Auftauen

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht wieder eingefroren werden. Es kann 14 Tage lang bei 2°C bis 8°C gekühlt im Originalkarton gelagert werden.

Nach dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze muss es innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 8 Stunden infundiert wird, muss die Spritze mit dem Vektor entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im gefrorenen Zustand ($\leq -60^\circ\text{C}$) lagern und transportieren.
Sofort nach Erhalt im Kühlschrank (2-8°C) lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3. Bevor das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, ist das Empfangsdatum auf dem Originalkarton zu vermerken.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Onasemnogen-Abeparvovec ist in einer Durchstechflasche (10 ml, Crystal-Zenith-Polymer) mit Stopfen (20 mm Chlorbutylkautschuk) und Dichtung (Aluminium, Flip-off) mit farbiger Verschlusskappe (Kunststoff) in zwei verschiedenen Füllvolumengrößen, 5,5 ml oder 8,3 ml, erhältlich.

Die Dosis von Onasemnogen-Abeparvovec und die genaue Anzahl der für jeden Patienten benötigten Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet (siehe Abschnitt 4.2 und Tabelle 5 unten).

Tabelle 5 Karton-/Kit-Konfigurationen

Körpergewicht des Patienten (kg)	Durchstechflasche mit 5,5 ml ^a	Durchstechflasche mit 8,3 ml ^b	Durchstechflaschen insgesamt pro Karton
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

Körpergewicht des Patienten (kg)	Durchstechflasche mit 5,5 ml ^a	Durchstechflasche mit 8,3 ml ^b	Durchstechflaschen insgesamt pro Karton
17,6 – 18,0	0	12	12
18,1 – 18,5	2	11	13
18,6 – 19,0	1	12	13
19,1 – 19,5	0	13	13
19,6 – 20,0	2	12	14
20,1 – 20,5	1	13	14
20,6 – 21,0	0	14	14

^a Die Durchstechflasche mit einer nominalen Konzentration von 2×10^{13} vg/ml enthält ein extrahierbares Volumen von mindestens 5,5 ml.

^b Die Durchstechflasche mit einer nominalen Konzentration von 2×10^{13} vg/ml enthält ein extrahierbares Volumen von mindestens 8,3 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. In Bezug auf die Handhabung und Entsorgung von Onasemnogen-Abeparvovec sowie bei versehentlicher Exposition sind angemessene Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten:

- Die Handhabung der Onasemnogen-Abeparvovec-Spritze muss aseptisch unter sterilen Bedingungen erfolgen.
- Bei der Handhabung und Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschoner) getragen werden. Personen mit Hautverletzungen oder Kratzern auf der Haut dürfen nicht mit Onasemnogen-Abeparvovec arbeiten.
- Verschüttetes Onasemnogen-Abeparvovec muss mit einem saugfähigen Gaze-Pad aufgewischt werden. Der betroffene Bereich muss mit einer Bleichlösung und anschließend mit Alkoholtüchern desinfiziert werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen doppelt verpackt und gemäß den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Alle Materialien, die mit Onasemnogen-Abeparvovec in Berührung gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, alle für die Injektion verwendeten Materialien, einschließlich steriler Abdecktücher und Nadeln), müssen in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Ein versehentlicher Kontakt mit Onasemnogen-Abeparvovec ist zu vermeiden. Bei Hautexposition muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei Kontakt mit den Augen muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser gespült werden.

Erhalt und Auftauen der Durchstechflaschen

- Die Durchstechflaschen werden gefroren ($\leq -60^{\circ}\text{C}$) transportiert. Nach Erhalt der Durchstechflaschen sollten diese unverzüglich bei 2°C bis 8°C im Kühlschrank gelagert und in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Die Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Durchstechflaschen eingeleitet werden.
- Die Durchstechflaschen müssen vor Gebrauch aufgetaut werden. Onasemnogen-Abeparvovec ist nur im aufgetauten Zustand zu verwenden.
- Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 9 Durchstechflaschen ist das Produkt nach etwa 12 Stunden im Kühlschrank aufgetaut. Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 14 Durchstechflaschen ist das Produkt nach etwa 16 Stunden im Kühlschrank aufgetaut. Alternativ und zum sofortigen Gebrauch kann das Auftauen bei Raumtemperatur erfolgen.
- Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 9 Durchstechflaschen ist das Auftauen aus dem gefrorenen Zustand nach etwa 4 Stunden bei Raumtemperatur (20°C bis 25°C) abgeschlossen. Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 14 Durchstechflaschen ist das Auftauen aus dem gefrorenen Zustand nach etwa 6 Stunden bei Raumtemperatur (20°C bis 25°C) abgeschlossen.

- Vor dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze das aufgetaute Produkt vorsichtig verwirbeln. NICHT schütteln.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie nach dem Auftauen und vor der Anwendung Feststoffteilchen oder Verfärbung darin bemerken.
- Nach dem Auftauen das Arzneimittel nicht wieder einfrieren.
- Nach dem Auftauen sollte Onasemnogen-Abeparvovec so schnell wie möglich verabreicht werden. Nach dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze muss es innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 8 Stunden infundiert wird, muss die Spritze mit dem Vektor entsorgt werden.

Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec an den Patienten

- Zur Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec das gesamte Dosiervolumen in die Spritze aufziehen. Vor der Verabreichung gegebenenfalls in der Spritze vorhandene Luft entfernen und den Infusionsbeutel vorbereiten. Die Dosis wird als intravenöse Infusion über einen Venenkatheter verabreicht.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen zu beseitigen.

Vorübergehend kann es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogen-Abeparvovec kommen, hauptsächlich über die Exkremente. Pflegekräfte und Patientenfamilien müssen auf die folgenden Anweisungen zum richtigen Umgang mit Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten aufmerksam gemacht werden:

- Eine gute Handhygiene (Tragen von Schutzhandschuhen und anschließendes gründliches Händewaschen mit Seife und warmem fließendem Wasser oder einem Handreiniger auf Alkoholbasis) ist erforderlich für den Fall, dass sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten in direkten Kontakt kommen. Diese Anweisungen sind nach der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 1 Monat lang einzuhalten.
- Einwegwindeln können in Plastik-Doppelbeutel verschlossen über den Hausmüll entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AveXis EU Limited
 Block B, The Crescent Building
 Northwood, Santry
 Dublin 9
 D09 C6X8
 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1443/001
 EU/1/20/1443/002
 EU/1/20/1443/003
 EU/1/20/1443/004
 EU/1/20/1443/005
 EU/1/20/1443/006
 EU/1/20/1443/007
 EU/1/20/1443/008
 EU/1/20/1443/009
 EU/1/20/1443/010
 EU/1/20/1443/011
 EU/1/20/1443/012
 EU/1/20/1443/013

EU/1/20/1443/014
EU/1/20/1443/015
EU/1/20/1443/016
EU/1/20/1443/017
EU/1/20/1443/018
EU/1/20/1443/019
EU/1/20/1443/020
EU/1/20/1443/021
EU/1/20/1443/022
EU/1/20/1443/023
EU/1/20/1443/024
EU/1/20/1443/025
EU/1/20/1443/026
EU/1/20/1443/027
EU/1/20/1443/028
EU/1/20/1443/029
EU/1/20/1443/030
EU/1/20/1443/031
EU/1/20/1443/032
EU/1/20/1443/033
EU/1/20/1443/034
EU/1/20/1443/035
EU/1/20/1443/036
EU/1/20/1443/037

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

AveXis, Inc.
1940 USG Drive
Libertyville
IL 60048
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschrieben und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (post-authorisation efficacy study, PAES): Zur weiteren Charakterisierung und Kontextualisierung der Ergebnisse bei Patienten mit SMA-Diagnose, einschließlich der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Zolgensma, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) eine prospektive Beobachtungs-Registerstudie AVXS-101-RG-001 durchführen und deren Ergebnisse gemäß einem vereinbarten Protokoll vorlegen.	Zwischenberichte sind mit der jährlichen Verlängerung einzureichen. Studienabschlussbericht 2038.
Der Antragsteller soll eine weitere Bewertung der Spezifikationen des Fertigprodukts durchführen, wenn Daten zu den primären und wichtigen sekundären Endpunkten von weiteren Patienten mit 2 SNM2-Kopien vorliegen (d. h. Abschluss von CL-302- und CL-304, Kohorte 1). Auf der Grundlage dieser Bewertung soll festgestellt werden, ob eine Verschärfung der Freigabespezifikationen erforderlich ist, um die Konsistenz der Chargen zu verbessern und ein optimales klinisches Ergebnis zu gewährleisten.	Dez 2021 bei Abschluss der Studie CL-302 und der Kohorte 1 in der Studie CL-304

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis Zolgensma bei Patienten unter 6 Monaten mit spinaler Muskelatrophie des Typs 1 mit einer oder zwei <i>SMN2</i> -Kopien zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Abschlussdaten zu der Studie AVXS-101-CL-303 vorlegen.	Abschlussergebnisse: bei der ersten jährlichen Verlängerung
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis Zolgensma bei Patienten unter 6 Monaten mit spinaler Muskelatrophie des Typs 1 mit einer oder zwei <i>SMN2</i> -Kopien zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Interimsdaten und Abschlussdaten zu der Studie AVXS-101-CL-302 vorlegen.	Zwischenergebnisse: bei jeder jährlichen Verlängerung Abschlussergebnisse: Aug 2021
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]:	Zwischenergebnisse: bei jeder

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis Zolgensma bei präsymptomatischen SMA-Patienten mit genetischer Diagnose, die zum Zeitpunkt der Behandlung 6 Wochen alt oder jünger sind und die eine biallelische Deletion von SMN1 und 2 oder 3 Kopien von <i>SMN2</i> aufweisen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Interimsdaten und Abschlussdaten zu der Studie AVXS-101-CL-304 vorlegen.	jährlichen Verlängerung Abschlusserge bnisse: Aug 2026

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – GENERISCHE ETIKETTIERUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolgensma 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung
Onasemnogen-Abeparvovec

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Onasemnogen-Abeparvovec entsprechend 2×10^{13} Vektorgenomen/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Tromethamin, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Poloxamer 188, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 1 Durchstechflasche mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml

2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
13 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 13 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
14 Durchstechflaschen mit 8,3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zur intravenösen Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt verwendet werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im gefrorenen Zustand (≤ -60 °C) lagern und transportieren.
Sofort nach Erhalt im Kühlschrank (2-8°C) lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AveXis EU Limited
Block B, The Crescent Building
Northwood, Santry
Dublin 9
D09 C6X8
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1443/001 – 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/002 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 1 Durchstechflasche mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/0013 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/004 – 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/005 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/006 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/007 – 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/008 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/009 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/010 – 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/011 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/012 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/013 – 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/014 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/015 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/016 – 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/017 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/018 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/019 – 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/020 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/021 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/022 – 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/023 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/024 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/025 – 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/026 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/027 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/028 – 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/029 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/030 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/031 – 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/032 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/033 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/034 – 13 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/035 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 12 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/036 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 13 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/037 – 14 Durchstechflaschen mit 8,3 ml

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

UMKARTON – VARIABLE DATEN (werden zum Zeitpunkt der Verpackung direkt auf den Umkarton gedruckt)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zolgensma 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung
Onasemnogen-Abeparvovec
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

EU/1/20/1443/001 – 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/002 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 1 Durchstechflasche mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/003 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/004 – 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/005 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 2 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/006 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/007 – 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/008 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 3 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/009 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/010 – 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/011 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 4 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/012 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/013 – 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/014 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 5 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/015 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/016 – 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/017 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 6 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/018 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/019 – 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/020 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 7 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/021 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/022 – 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/023 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 8 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/024 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/025 – 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/026 – 2 Durchstechflaschen mit 5,5 ml, 9 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/027 – 1 Durchstechflasche mit 5,5 ml, 10 Durchstechflaschen mit 8,3 ml
EU/1/20/1443/028 – 11 Durchstechflaschen mit 8,3 ml

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

6. WEITERE ANGABEN

Körpergewicht des Patienten

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

Erhalten am:

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zolgensma 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung
Onasemnogen-Abeparvovec
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5,5 ml
8,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zolgensma 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung Onasemnogen-Abeparvovec

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede bei Ihrem Kind auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor die Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihrem Kind beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zolgensma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zolgensma bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Zolgensma anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zolgensma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zolgensma und wofür wird es angewendet?

Was ist Zolgensma?

Zolgensma ist ein sogenanntes „gentherapeutisches“ Arzneimittel. Es enthält den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec, der genetisches Material vom Menschen enthält.

Wofür wird Zolgensma angewendet?

Zolgensma wird zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern verwendet, die eine seltene, schwerwiegende Erbkrankheit haben, die so genannte „spinale Muskelatrophie“ (SMA).

Wie wirkt Zolgensma?

Eine SMA tritt auf, wenn ein bestimmtes Gen zur Herstellung eines essentiellen Proteins (das so genannte „Survival Motor Neuron“ (SMN) Protein) fehlt oder eine Anomalie aufweist. Der Mangel an SMN-Protein führt dazu, dass die Nervenzellen zur Kontrolle der Muskeln (Motoneuronen) absterben. Infolge dessen werden die Muskeln schwach und verkümmern, was schließlich zum Verlust der Bewegungsfähigkeit führt.

Zolgensma liefert eine voll funktionsfähige Kopie des SMN-Gens, sodass der Körper genügend SMN-Protein produzieren kann. Das Gen wird mithilfe eines veränderten Virus, das keine Krankheiten beim Menschen verursacht, in die Zellen eingebracht, wo es benötigt wird.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zolgensma bei Ihrem Kind beachten?

Zolgensma darf NICHT angewendet werden

Ihr Kind **darf NICHT** mit Zolgensma behandelt werden, wenn es allergisch gegen Onasemnogen-Abeparvovec oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Der Arzt Ihres Kindes wird vor der Behandlung einige Tests auf Antikörper durchführen um zu entscheiden, ob dieses Arzneimittel für Ihr Kind geeignet ist.

Lebererkrankungen

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal, wenn Ihr Kind eine Lebererkrankung hatte. Zolgensma kann eine Immunreaktion hervorrufen, die zu einem Anstieg der von der Leber produzierten Enzyme führen kann.

Zur Prüfung der Leberfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Zolgensma eine Blutuntersuchung bei Ihrem Kind durchgeführt. Um zu kontrollieren, ob die Leberenzyme erhöht sind, werden außerdem nach der Behandlung mindestens 3 Monate lang regelmäßige Blutuntersuchungen bei Ihrem Kind durchgeführt.

Atemwegsinfektion

Wenn Ihr Kind vor oder nach der Behandlung mit Zolgensma eine virale Atemwegsinfektion (z. B. Erkältung, Grippe oder Bronchiolitis) bekommt, kann dies möglicherweise zu weiteren schwerwiegenden Komplikationen führen. Anzeichen einer möglichen viralen Atemwegsinfektion, auf die Sie bei Ihrem Kind achten müssen, sind Husten, pfeifendes Atmen, Niesen, laufende Nase, Halsschmerzen oder Fieber. Informieren Sie unverzüglich den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie feststellen, dass Ihr Kind eines dieser Symptome entwickelt.

Regelmäßige Blutuntersuchungen

Zolgensma kann die Blutplättchenzahl senken (Thrombozytopenie). Mögliche Anzeichen einer niedrigen Blutplättchenzahl, auf die Sie nach der Anwendung von Zolgensma bei Ihrem Kind achten müssen, sind anormale Blutergüsse oder Blutungen (weitere Informationen siehe Abschnitt 4).

Zolgensma kann zu erhöhten Werten von Troponin-I führen, einem im Herzmuskel vorkommenden (kardialen) Protein, das auf Schädigungen des Herzens hinweisen kann. Mögliche Anzeichen für erhöhte Troponin-I-Werte, auf die Sie nach der Anwendung von Zolgensma bei Ihrem Kind achten müssen, sind blasse, grau-blaue Hautfarbe, Atembeschwerden, Schwellungen der Gliedmaßen oder des Bauches (weitere Informationen siehe Abschnitt 4).

Vor der Behandlung mit Zolgensma wird bei Ihrem Kind eine Blutuntersuchung durchgeführt, um die Anzahl der Blutplättchen und die Troponin-I-Werte zu prüfen. Zur Überwachung von Veränderungen in der Anzahl der Blutplättchen und der Troponin-I-Werte werden bei Ihrem Kind außerdem nach der Behandlung für einen bestimmten Zeitraum regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt.

Anwendung von Zolgensma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihrem Kind andere Arzneimittel angewendet werden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet worden sind oder beabsichtigt wird, andere Arzneimittel anzuwenden.

Prednisolon

Im Rahmen der Behandlung mit Zolgensma erhält Ihr Kind auch für einen gewissen Zeitraum (siehe auch Abschnitt 3) das Arzneimittel Prednisolon. Dies ist ein so genanntes Kortikosteroid zur Kontrolle eines möglichen Anstiegs der Leberenzyme, der nach der Anwendung von Zolgensma bei Ihrem Kind auftreten könnte. Der Arzt Ihres Kindes wird entscheiden, ob Ihr Kind Prednisolon oder ein anderes Kortikosteroid erhalten soll.

Impfungen

Kortikosteroide können das Immunsystem beeinflussen. Daher **kann der Arzt Ihres Kindes entscheiden, einige Impfungen Ihres Kindes zu verschieben**, solange es mit Prednisolon/Kortikosteroiden behandelt wird. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

Zolgensma enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 4,6 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,23 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Jede 5.5-ml- Durchstechflasche enthält 25,3 mg Natrium, und jede 8,3-ml-Durchstechflasche enthält 38,2 mg Natrium.

Weitere Informationen für Eltern/Betreuungspersonen

Fortgeschrittene SMA

Zolgensma kann lebensfähige Motoneuronen retten, jedoch keine toten Motoneuronen. Kinder mit weniger schweren SMA-Symptomen (wie fehlende Reflexe oder verminderter Muskeltonus) können genügend lebende Motoneuronen haben, um von einer Behandlung mit Zolgensma signifikant zu profitieren. Zolgensma wirkt möglicherweise nicht so gut bei Kindern mit schwerer Muskelschwäche oder -lähmung, Atembeschwerden oder Schluckunfähigkeit oder bei Kindern mit signifikanten Missbildungen (wie z. B. Herzfehlern), einschließlich Patienten mit Typ-0-SMA, da diese Symptome bedeuten, dass nach der Behandlung mit Zolgensma die Möglichkeit einer Verbesserung nur begrenzt ist. Der Arzt Ihres Kindes wird entscheiden, ob Ihr Kind dieses Arzneimittel erhalten soll.

Hygienepflege

Der Wirkstoff in Zolgensma kann vorübergehend über die Exkremate Ihres Kindes ausgeschieden werden. Eltern und Betreuungspersonen sollten nach der Behandlung mit Zolgensma bis zu 1 Monat lang eine gute Handhygiene befolgen. Tragen Sie Schutzhandschuhe, wenn Sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl Ihres Kindes in direkten Kontakt kommen, und waschen Sie sich die Hände anschließend gründlich mit Seife und warmem fließendem Wasser oder einem Handreiniger auf Alkoholbasis. Zur Beseitigung von verschmutzten Windeln und anderen Abfällen sollten Doppelbeutel benutzt werden. Einwegwindeln können weiterhin im Hausmüll entsorgt werden.

Befolgen Sie diese Anweisungen noch mindestens 1 Monat nach der Behandlung Ihres Kindes mit Zolgensma. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

3. Wie ist Zolgensma anzuwenden?

Zolgensma wird Ihrem Kind von einem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft verabreicht, der/die in der Behandlung der Erkrankung Ihres Kindes geschult ist.

Die Menge an Zolgensma, die Ihr Kind erhält, wird vom Arzt anhand des Körpergewichts Ihres Kindes ermittelt. Die Dosis wird in Einheiten gemessen, die als Vektorgenome bezeichnet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt $1,1 \times 10^{14}$ Vektorgenome pro kg Körpergewicht. Sie wird Ihrem Kind als einzelne Infusion (Tropf) über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde intravenös (in eine Vene) gegeben.

Zolgensma wird Ihrem Kind nur EINMAL gegeben.

Vierundzwanzig Stunden vor der Anwendung von Zolgensma erhält Ihr Kind außerdem Prednisolon (oder ein anderes Kortikosteroid) zum Einnehmen. Die Kortikosteroid-Dosis hängt ebenfalls vom Körpergewicht Ihres Kindes ab. Die empfohlene Prednisolon-Dosis beträgt 1 mg pro kg Körpergewicht täglich. Der Arzt Ihres Kindes wird die erforderliche Gesamtdosis berechnen.

Ihr Kind wird nach der Verabreichung von Zolgensma etwa 2 Monate lang täglich mit Kortikosteroiden behandelt, oder bis die erhöhten Leberenzymwerte Ihres Kindes auf ein akzeptables Niveau gesunken sind. Die Ihrem Kind verabreichte Kortikosteroid-Dosis wird langsam reduziert, bis die Behandlung vollständig eingestellt werden kann. Der Arzt Ihres Kindes erklärt Ihnen, wann und wie die Behandlung für Ihr Kind beendet wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Zolgensma oder Prednisolon haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Begeben Sie sich in ärztliche Notfallbehandlung, wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihrem Kind auftritt (diese treten häufig auf, d. h. sie können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutergüsse oder Blutungen, die länger als üblich andauern, wenn Ihr Kind verletzt wurde: Dies können Anzeichen für eine niedrige Blutplättchenzahl sein.
- blasse, graue oder blaue Hautfarbe, Atembeschwerden (z. B. schnelle Atmung, Kurzatmigkeit), Schwellungen der Gliedmaßen oder des Bauches: Dies können Anzeichen für mögliche Herzprobleme sein.

Wenn Sie bei Ihrem Kind andere Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal. Dies können sein:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen) in den Blutuntersuchungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhte Leberenzymwerte (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase) in den Blutuntersuchungen
- Erbrechen
- Fieber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zolgensma aufzubewahren?

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und auf dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Die Durchstechflaschen werden in gefrorenem Zustand (bei oder unter -60°C) transportiert.

Nach Erhalt der Durchstechflaschen sollten diese unverzüglich bei 2°C bis 8°C im Kühlschrank gelagert und in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Die Zolgensma-Therapie muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Durchstechflaschen eingeleitet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zolgensma enthält

- Der Wirkstoff ist Onasemnogen-Abeparvovec. Jede Durchstechflasche enthält Onasemnogen-Abeparvovec mit einer nominalen Konzentration von 2×10^{13} vg/ml.

- Die sonstigen Bestandteile sind Tromethamin, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Poloxamer 188, Salzsäure (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Zolgensma aussieht und Inhalt der Packung

Zolgensma ist eine klare bis leicht opake, farblose bis leicht weiße Infusionslösung.

Zolgensma ist in Durchstechflaschen mit einem nominalen Füllvolumen von entweder 5,5 ml oder 8,3 ml erhältlich. Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Jeder Karton enthält 2 bis 14 Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

AveXis EU Limited

Block B, The Crescent Building

Northwood, Santry

Dublin 9

D09 C6X8

Irland

Tel: +351 30 88 00 322

Hersteller

Almac Pharma Services Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk, Co. Louth

A91 P9KD

Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, wenden Sie sich bitte an den pharmazeutischen Unternehmer.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Bitte lesen Sie vor der Anwendung die Fachinformation.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Die lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen sind einzuhalten.

Handhabung

- Die Handhabung von Zolgensma muss aseptisch unter sterilen Bedingungen erfolgen.

- Bei der Handhabung und Verabreichung von Zolgensma sollte persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschoner) getragen werden. Personen mit Hautverletzungen oder Kratzern auf der Haut dürfen nicht mit Zolgensma arbeiten.
- Verschüttetes Zolgensma muss mit einem saugfähigen Gaze-Pad aufgewischt werden. Der betroffene Bereich muss mit einer Bleichlösung und anschließend mit Alkoholtüchern desinfiziert werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen doppelt verpackt und gemäß den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Alle Materialien, die mit Zolgensma in Berührung gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, alle für die Injektion verwendeten Materialien, einschließlich steriler Abdecktücher und Nadeln), müssen in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.

Versehentlicher Kontakt

Ein versehentlicher Kontakt mit Zolgensma muss vermieden werden.

Bei versehentlicher Hautexposition muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser gespült werden.

Lagerung

Die Durchstechflaschen werden in gefrorenem Zustand (bei oder unter -60 °C) transportiert. Nach Erhalt der Durchstechflaschen sollten diese unverzüglich bei 2 °C bis 8 °C im Kühlschrank gelagert und in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Die Zolgensma-Therapie muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Durchstechflaschen eingeleitet werden. Bevor das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, ist das Empfangsdatum auf dem Originalkarton zu vermerken.

Zubereitung

Die Durchstechflaschen müssen vor Gebrauch aufgetaut werden:

- Packungen mit bis zu 9 Durchstechflaschen: etwa 12 Stunden lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) oder 4 Stunden lang bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) auftauen.
- Packungen mit bis zu 14 Durchstechflaschen: etwa 16 Stunden lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) oder 6 Stunden lang bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) auftauen.

Zolgensma nur im aufgetauten Zustand verwenden.

Nach dem Auftauen das Arzneimittel nicht wieder einfrieren.

Nach dem Auftauen Zolgensma leicht verwirbeln. NICHT schütteln.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie nach dem Auftauen und vor der Anwendung Feststoffteilchen oder Verfärbung darin bemerken.

Nach dem Auftauen sollte Zolgensma so schnell wie möglich verabreicht werden.

Verabreichung

Zolgensma ist nur EINMAL an Patienten zu verabreichen.

Die Dosis von Zolgensma und die genaue Anzahl der für jeden Patienten benötigten Durchstechflaschen werden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet (siehe Abschnitte 4.2 und 6.5 der Fachinformation).

Zur Verabreichung von Zolgensma das gesamte Dosiervolumen in die Spritze aufziehen. Nach dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze innerhalb von 8 Stunden verabreichen. Vor der Verabreichung an den Patienten gegebenenfalls in der Spritze vorhandene Luft entfernen und den Infusionsbeutel vorbereiten. Die Dosis wird als intravenöse Infusion über einen Venenkatheter

verabreicht. Das Anlegen eines zweiten („Sicherungs“-) Katheters wird für den Fall einer Blockierung im Primärkatheter empfohlen.

Zolgensma sollte mit der Spritzenpumpe als einzelne intravenöse langsame Infusion über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten verabreicht werden. Das Arzneimittel darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. Es darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolus verabreicht werden. Nach Abschluss der Infusion die Leitung mit Kochsalzlösung spülen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen zu beseitigen.

Vorübergehend kann es zu einer Freisetzung (Shedding) von Zolgensma kommen, hauptsächlich über die Exkremente. Pflegekräfte und Patientenfamilien müssen auf die folgenden Anweisungen zum richtigen Umgang mit Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten aufmerksam gemacht werden:

- Eine gute Handhygiene (Tragen von Schutzhandschuhen und anschließendes gründliches Händewaschen mit Seife und warmem fließendem Wasser oder einem Handreiniger auf Alkoholbasis) ist erforderlich für den Fall, dass sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten in direkten Kontakt kommen. Diese Anweisungen sind nach der Behandlung mit Zolgensma mindestens 1 Monat lang einzuhalten.
- Einwegwindeln können in Plastik-Doppelbeutel verschlossen über den Hausmüll entsorgt werden.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.