

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ векторни геноми инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Онасемноген абепарвовек (onasemnogene aberpavovect) е лекарствен продукт за генна терапия, който експресира човешкия протеин „преживяемост на двигателните неврони“ (survival motor neuron, SMN). Той е вектор, базиран на нерепликиращ се рекомбинантен адено-асоцииран вирус серотип 9 (AAV9), съдържащ кДНК на човешкия ген на SMN под контрол на цитомегаловирусен енхансер/пилешки- β -актинов-хибриден промотор.

Онасемноген абепарвовек се произвежда в човешки ембрионални бъбречни клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки еднодозов флакон съдържа $1,2 \times 10^{14}$ векторни геноми (vg) онасемноген абепарвовек в 3 ml разтвор. Интратекалната инжекция на онасемноген абепарвовек е с номинална концентрация 4×10^{13} vg/ml, а всеки флакон съдържа използваем обем не по-малък от 3 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър до леко непрозрачен, безцветен до белезникав, с рН от 7,7 до 8,3 и осмолалитет от 390 до 430 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Itvisma е показан за лечение на 5q спинална мускулна атрофия (СМА) с биалелна мутация в гена *SMN1* при пациенти на възраст на и над 2 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне и да се прилага в клинични центрове, и да се наблюдава от лекар с опит в лечението на пациенти със СМА.

Преди приложение на Itvisma е необходимо да се извърши лабораторно изследване на изходни стойности, включително, но не само:

- изследване за AAV9 антитела с помощта на подходящ валидиран анализ (вж. точка 4.4),
- чернодробна функция: аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и общ билирубин (вж. точка 4.4),
- креатинин, и
- пълна кръвна картина (включително хемоглобин и брой на тромбоцитите) (вж. точка 4.4).

Препоръчва се пациентите да са клинично стабилни по отношение на общото им здравословно състояние преди инжектирането (вж. точка 4.4). Профилът полза/риск на Itvisma при пациенти с дихателна недостатъчност, на постоянна вентилация и/или при пациенти, които не могат да преглъщат, не е установен.

Тъй като лекарственият продукт персистира в неделящи се клетки, пациенти, които преди това са лекувани с онасемноген абепарвовек (независимо от начина на приложение), не трябва да бъдат лекувани с Itvisma (вж. точка 5.1).

Дозировка

Itvisma се прилага като еднократна доза $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Схема за имуномодулация

За да се намали имунният отговор, се препоръчва имуномодулация с кортикостероиди.

Повишаване на чернодробните аминотрансферази или понижен брой на тромбоцитите може да се наблюдава след лечението (вж. точки 4.4 и 4.8). Където е възможно, схемата на ваксинация на пациента трябва да се коригира с оглед на съпътстващото приложение на кортикостероид преди и след инжектирането на Itvisma (вж. точка 4.5).

Таблица 1 показва препоръчителната схема за имуномодулация преди и след инжектирането.

Таблица 1 Препоръчителна схема за имуномодулация преди и след инжектирането

Преди инжектирането	24 часа преди инжектиране на Itvisma	Преднизолон перорално 1 mg/kg/ден (или еквивалент)
След инжектирането	30 дни (включително денят на приложение на Itvisma)	Преднизолон перорално 1 mg/kg/ден (или еквивалент)
	Последвани от 28 дни: <i>За пациенти без значими находки (нормален клиничен преглед, нормален общ билирубин и чиито стойности на ALT и AST са под $2 \times$ горната граница на нормата (ULN)) в края на 30-дневния период:</i> или <i>За пациенти с аномалии на чернодробната функция в края на 30-дневния период: продължете, докато стойностите на AST и ALT са под $2 \times$ ULN и всички други измерени стойности (напр. общ билирубин) се върнат в нормални граници, последвани от постепенно намаляване в продължение на 28 дни или по-дълго, ако е необходимо.</i>	Системните кортикостероиди трябва да се намаляват постепенно. Постепенно намалете дозата преднизолон (или еквивалент, ако се използва друг кортикостероид), напр. чрез намаляване с по 0,20 mg/kg/ден за седмица в продължение на поне 4 седмици за перорален преднизолон Системни кортикостероиди (еквивалентни на перорален преднизолон 1 mg/kg/ден) Системните кортикостероиди трябва да се намаляват постепенно.

Ако в някакъв момент пациентите не се повлияват адекватно от еквивалента на 1 mg/kg/ден преднизолон перорално, въз основа на клиничната картина на пациента може да се обмисли незабавна консултация с гастроентеролог или хепатолог, и да се коригира препоръчителната схема за имуномодулация, включително повишаване на дозата, по-дълга продължителност или удължаване на времето за постепенното намаляване на приема на кортикостероиди (вж. точка 4.4). Ако лечението с перорален кортикостероид не се понася добре или не е ефективно, може да се обмисли интравенозно приложение на кортикостероид според клиничните показания.

Ако лекарят използва друг кортикостероид вместо преднизолон, трябва придържане към сходни съображения и подход за постепенно намаляване на дозата кортикостероид след 30 дни.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на Itvisma при пациенти с бъбречно увреждане не са установени. Не трябва да се има предвид корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Терапията с Itvisma трябва внимателно да се обмисли при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). Не трябва да се има предвид корекция на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Itvisma при деца на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени за деца на възраст 6 месеца до < 2 години. Липсват данни при деца на възраст < 6 месеца.

Възрастна популация

Липсват клинични данни при пациенти на възраст на и над 18 години.

Начин на приложение

За интратекално приложение. Лечението трябва да се приложи интратекално чрез лумбална пункция от медицински специалист с опит в извършването на лумбални пункции.

- Непосредствено преди поставянето на дозата, изтеглете съдържанието от флакона в спринцовката, отстранете въздуха от спринцовката, уверете се, че обемът на дозата в спринцовката е 3 ml, поставете капачката върху спринцовката и доставете спринцовката до мястото, където ще се извърши инжектирането на пациента.
- Трябва да се обмисли седиране, ако това е показано от клиничния статус на пациента.
- Може да се обмисли използване на образни техники за насочване на интратекалното инжектиране.
- Преди и след интратекалното инжектиране пациентът трябва да се оцени за наличие на потенциални състояния, свързани с лумбалната пункция, за да се избегнат сериозни усложнения, възникнали в резултат на интервенцията.
- Преди прилагане изтеглете 3 ml от цереброспиналната течност (ЦСТ) като използвате игла за лумбална пункция.
- Itvisma се прилага като еднократна интратекална болус инжекция в продължение на около 1 до 2 минути.
- След интратекалното инжектиране се препоръчва поставяне в позиция Тренделенбург (в зависимост от клиничния статус на пациента).

За подробни указания относно приготвяне, работа, случайна експозиция и изхвърляне на лекарствения продукт, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Основания за отлагане на лечението

Поради риска от сериозен имунен отговор се препоръчва пациентите да са клинично стабилни по отношение на общото им здравословно състояние (напр. хидратация и хранителен статус, липса на инфекция, респираторен статус) преди инжектирането. Лечението с Itvisma трябва да се отложи при пациенти с инфекция, независимо дали е остра (напр. респираторна) или хронична неконтролирана инфекция, докато инфекцията отшуми и пациентът е в стабилно клинично състояние. Не трябва да има явни клинични признаци или симптоми на инфекция във времето, определено за инжектиране.

Вече съществуващ имунитет срещу AAV9

В клиничните проучвания с Itvisma се изисква пациентите да имат изходни титри на анти-AAV9 антитела $\leq 1:50$. Безопасността и ефикасността на Itvisma при пациенти с повишени титри на анти-AAV9 антитела не са оценявани при хора.

Хепатотоксичност

Хепатотоксичност, която обикновено се проявява като повишени стойности на ALT и/или AST, е наблюдавана след интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек (вж. точка 4.8). За да се намалят потенциалните повишения на аминотрансферазите, на всички пациенти трябва да се прилагат системни кортикостероиди преди и след интратекалната инжекция.

Имуномедираната хепатотоксичност може да изисква коригиране на схемата на имуномодулация, включително по-дълга продължителност, повишаване на дозата или удължаване на времето за постепенното намаляване на приложението на кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Пациентите с вече съществуващо чернодробно увреждане или остра вирусна инфекция на черния дроб може да са изложени на по-висок риск от чернодробно увреждане. Пациенти с повишени резултати от чернодробни функционални тестове не са проучвани в клинични проучвания с онасемноген абепарвовек, приложен като интратекална инжекция.

Преди прилагане на интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек, чернодробната функция на всички пациенти трябва да бъде оценена чрез клиничен преглед и лабораторно изследване. Чернодробната функция трябва да се проследява редовно поне 3 месеца след прилагането на интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек и в други моменти според клиничните показания. AST, ALT и общ билирубин трябва да се оценяват ежеседмично през първия месец след прилагане на интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек и по време на целия период на постепенно намаляване на кортикостероидите. Ако пациентът е клинично стабилен без значими находки в края на периода на постепенното намаляване на кортикостероидите, чернодробната функция трябва да продължи да се проследява на всеки две седмици в рамките на още един месец. Постепенно намаляване на системните кортикостероиди не трябва да се има предвид, докато стойностите на AST/ALT не станат по-ниски от $2 \times \text{ULN}$ (вж. точка 4.2).

Пациенти с влошаване на резултатите от чернодробните функционални тестове и/или с признаци и симптоми на остро заболяване, трябва да бъдат незабавно клинично оценени и внимателно проследявани. В случай че се подозира чернодробно увреждане, се препоръчват допълнителни изследвания (напр. албумин, протромбиново време, PTT и INR). При необходимост се препоръчва незабавна консултация с гастроентеролог или хепатолог.

Тромбоцитопения

Преходно намаляване на броя на тромбоцитите се наблюдава обикновено през първата седмица след приложение на интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек. В повечето случаи броят на тромбоцитите е $> 75 \times 10^9/l$, като се възстановява до изходна стойност две седмици след онасемноген абепарвовек, приложен като интратекална инжекция.

Броят на тромбоцитите трябва да се изследва преди прилагане на интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек и трябва да се проследява редовно след това, поне всяка седмица през първия месец и според клиничните показания, докато броят на тромбоцитите не се върне към изходните стойности.

Тромботична микроангиопатия

Възможно е да възникне тромботична микроангиопатия (ТМА). ТМА се характеризира с тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия и остро бъбречно увреждане. Едновременно активиране на имунната система (напр. инфекции, ваксинации) може да е допринасящ фактор.

Препоръчва се незабавно да се обърне внимание при признаци и симптоми на ТМА, тъй като ТМА може да доведе до животозастрашаващи последици или до летален изход.

Тромбоцитопенията е ключова характеристика на ТМА, следователно броят на тромбоцитите трябва да се проследява редовно след интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек, както и за признаци и симптоми на ТМА като хипертония, лесно образуване на синини, гърчове или намалено отделяне на урина. Ако се проявят такива признаци и симптоми при наличие на тромбоцитопения, трябва незабавно да се предприемат допълнителни диагностични изследвания за хемолитична анемия и бъбречна дисфункция. Ако бъдат открити клинични признаци, симптоми и/или лабораторни резултати, съответстващи на ТМА, трябва незабавно да се направи консултация с хематолог и/или нефролог за лечението на ТМА според клиничните показания. Пациентите и лицата, полагащи грижи, трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите на ТМА и трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ, ако възникнат такива симптоми.

Периферна сензорна невропатия

Периферна сензорна невропатия е наблюдавана при интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек. Приложението на интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек може да доведе до сензорни симптоми (напр. изтръпване, мравучкане, бодеж или болка в ръцете, дланите, краката и/или стъпалата), като в клиничните проучвания началото се наблюдава приблизително три седмици след инжектирането. Симптомите, за които се налага лечение с допълнителни терапии, може да персистират, но също така може постепенно да се подобрят с времето (вж. точка 4.8). Сензорните симптоми, предполагащи периферна сензорна невропатия, може да се появят също и като част от нормалното протичане на СМА.

Трябва да се обмисли пълна неврологична оценка и други изследвания и/или лечение на симптомите въз основа на клиничната картина на пациента. Пациентите и лицата, полагащи грижи, трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на периферна сензорна невропатия и да бъдат посъветвани да уведомят незабавно лекаря си, ако се появят такива симптоми.

Риск от туморогенност в резултат на интеграция на вектора

Съществува теоретичен риск от туморогенност поради възможна интеграция на ДНК от AAV вектора на онасемноген абепарвовек в генома на гостоприемника.

Интратекалната инжекция на онасемноген абепарвовек е съставена от нерепликиращ се AAV9 вектор, чиято ДНК продължава да съществува главно в епизомална форма. Съобщава се за случайна интеграция на вектора на рекомбинантен AAV в човешката ДНК при AAV генни терапии. Клиничното значение на отделните случаи на интеграция не е известно, но се приема, че отделните случаи на интеграция биха могли да допринесат за риск от туморогенност.

Досега не са съобщени случаи на злокачествени образувания при лечение с интратекална инжекция на онасемноген абепарвовек. При поява на тумор, трябва да се свържете с Притежателя на разрешението за употреба за указания за събиране на проби от пациента за изследване.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с онасемноген абепарвовек интратекална инжекция, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 3 ml доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ваксинации

Когато е възможно, схемата на ваксинация на пациента трябва да бъде коригирана с оглед на съпътстващото приложение на кортикостероиди преди и след интратекалната инжекция на онасемноген абепарвовек. Препоръчва се сезонна профилактика за респираторен синцитиален вирус (RSV). Живите ваксини, като например срещу морбили, паротит и рубеола (MMR) и срещу варицела, не трябва да се прилагат на пациенти на имunosупресия с доза стероид (т.е. ≥ 2 седмици дневен прием на 20 mg или 2 mg/kg телесно тегло на преднизолон или еквивалент).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на онасемноген абепарвовек при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не се знае дали онасемноген абепарвовек може да премине във фетуса при хора. Поради това жени, които са бременни или могат да забременеят, трябва да бъдат лекувани с Itvisma само след задълбочена оценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

Липсва информация относно наличието на онасемноген абепарвовек в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху образуването на кърма. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на онасемноген абепарвовек върху фертилитета при хора. При проучвания на фертилитета при животни, онасемноген абепарвовек не повлиява фертилитета при мъжки и женски мишки при дози до $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, приложени интравенозно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Онасемноген абепарвовек, приложен като интратекална инжекция, може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които почувстват замаяност (вж. точка 4.8) трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност, описани в тази точка, са от 127 пациенти от проучвания COAV101B12301, COAV101B12302 и COAV101A12102 за 52-седмичен период на проследяване (вж. точка 5.1). Най-често съобщаваните нежелани реакции след приложение на Itvisma са инфекции на горните дихателни пътища (41,7%), пирексия (36,2%), повръщане (28,3%), главоболие (13,4%) и повишени чернодробни ензими (9,4%). Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции са повръщане (2,4%), повишени чернодробни ензими (1,6%), главоболие (1,6%) и пирексия (1,6%). Съобщаваните нежелани реакции са сходни в проучванията.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, идентифицирани при Itvisma при пациенти, лекувани с интратекална инжекция в препоръчителната доза, са представени в Таблица 2. Нежеланите реакции са класифицирани според системно-органната класификация и честота по MedDRA. Категориите по честота се определят съгласно следните конвенции: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Табличен списък на нежеланите реакции към Itvisma

Нежелани реакции по MedDRA системно-органен клас/предпочитан термин и честота	
Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции на горните дихателни пътища ^{a)}
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Тромбоцитопения ^{b)}
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие ^{b)}
Чести	Замаяност ^{b)}
Чести	Периферна сензорна невропатия ^{c)}
Чести	Хипоестезия
Чести	Парестезия
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Повръщане
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Повишени чернодробни ензими ^{d)}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия
^{a)} Инфекции на горните дихателни пътища включва инфекции на горните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, ринит и орофарингеална болка.	
^{b)} Тромбоцитопения включва тромбоцитопения и понижен брой тромбоцити.	
^{b)} Нежелани реакции, които се считат за свързани с процедурата по лумбална пункция.	
^{c)} Периферна сензорна невропатия включва периферна сензорна невропатия и периферна невропатия.	
^{d)} Повишени чернодробни ензими включва повишени чернодробни ензими, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, хепатит, хипертрансаминаземия и нарушена чернодробна функция.	

Описание на избрани нежелани реакции

Периферна сензорна невропатия

В клиничните проучвания са наблюдавани случаи на периферна сензорна невропатия (1,6%) в рамките на около три седмици след приложение на Itvisma. При пациентите са установени хипоестезия и парестезия. За тези случаи се е изисквало продължително лечение на симптомите като в края на проучването някои симптоми не са отшумели напълно (вж. точка 4.4).

Отклонения в резултатите от лабораторни изследвания на чернодробната функция

В клиничните проучвания всички пациенти получават профилактика с кортикостероиди. Повечето пациенти получават препоръчителната схема за имуномодулация с медиана на продължителността приблизително 60 дни (вж. точка 4.2). Повишаване на AST или ALT > 3 пъти $\times$ ULN се наблюдава при 4,7% от пациентите след приложение на Itvisma. Повишенията на серумните трансминази се повлияват от лечение с преднизолон, като пациентите се възстановяват без клинични последици.

Имуногенност

В клиничните проучвания COAV101B12301 и COAV101B12302 след еднократно инжектиране на Itvisma, повишение спрямо изходно ниво на титрите на анти-AAV9 антитела в серума се наблюдава при всички пациенти. Медианата на титрите на анти-AAV9 антителата в серума на 12-ия месец след инжектиране на Itvisma е $> 1:800\ 000$ и в двете проучвания. В проучваната популация не е наблюдавана категорична връзка между нивото на анти-AAV9 антителата след приложението и резултатите по отношение на безопасност или загуба на ефикасност през 12-месечния период на проследяване след прилагането на дозата.

По време на 12-месечния период след инжектирането на Itvisma в проучванията COAV101B12301 и COAV101B12302 се наблюдават положителни анти-SMN антитела съответно при 5/75 (6,7%) и 2/27 (7,4%) от пациентите, лекувани с Itvisma. Не може да се направи категорична връзка между положителния отговор за анти-SMN антителата и безопасността или ефикасността на Itvisma през 12-месечния период на проследяване след прилагането на дозата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсват данни от клинични проучвания по отношение на предозирането на Itvisma. Дозата на Itvisma е единична, фиксирана доза и се прилага само веднъж, поради това предозирането се счита за малко вероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на заболяванията на мускулно-скелетната система, АТС код: M09AX09

Механизъм на действие

Онасемноген абепарвовек е генна терапия, предназначена да въведе функционално копие на гена на преживяемост на двигателния неврон (*SMN1*) в трансдуцираните клетки, с цел справяне с моногенната първопричина за спинална мускулна атрофия (СМА). Като осигурява алтернативен източник на експресия на SMN протеин в двигателните неврони, се очаква да стимулира преживяемостта и функцията на трансдуцирани двигателни неврони.

Онасемноген абепарвовек представлява нерепликиращ се рекомбинантен AAV вектор, който използва AAV9 капсид за доставяне на стабилен, напълно функционален човешки SMN трансген. Генът *SMN1*, присъстващ в онасемноген абепарвовек, е предназначен да пребивава като ДНК епизом в ядрото на трансдуцирани клетки и е стабилно експресиран в постмитотичните клетки. Трансгенът се въвежда в прицелните клетки като самостоятелно комплементарна двойноверижна молекула. Експресията на трансгена се управлява от конститутивен промотор (пилешки β -актинов хибрид, усилен от цитомегаловирус), което води до непрекъсната и устойчива експресия на протеин SMN. Доказателството за механизма на действие основно произлиза от неклинични проучвания.

Клинична ефикасност и безопасност

Фаза III проучване COA1101B12301 (STEER) при пациенти със СМА

Това е 52-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване.

Ефикасността е оценена при 126 пациенти със СМА на възраст 2 до < 18 години, които не са били лекувани преди това и са могли да седят, но не и да ходят самостоятелно. Пациентите са рандомизирани в съотношение 3:2 и получават Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) чрез лумбална интратекална инжекция (n=75) или плацебо процедура (n=51). Рандомизирането е стратифицирано по възраст и скор по Разширената скала за функционално двигателно развитие Хамърсмит (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded, HFMSE) при скрининга преди лечението. Пациенти с повишени (референтна стойност > 1:50) серумни нива на титри на анти-AAV9 антитела на изходно ниво са изключени.

Първичната крайна точка е промяна спрямо изходното ниво на общия скор по HFMSE в края на проследяването, дефиниран като средната стойност от оценките на седмица 48 и седмица 52 в общата проучвана популация (възрастова група 2 до < 18 години) с Itvisma в сравнение с плацебо. Вторична крайна точка е процентът пациенти с подобрене с поне 3 точки спрямо изходното ниво на общия скор по HFMSE в края на проследяването. HFMSE оценява двигателната функция при пациенти със СМА с ограничена подвижност, като включва 33 елемента с градация за трудност, оценяващи движенията, обхващащи от седене до използване на стълби. Всеки елемент се оценява от 0 до 2, с максимален общ скор 66. По-високият скор е показател за по-добра двигателна функция. Друга вторична крайна точка е промяната спрямо изходното ниво, съгласно Ревизирания модул за горни крайници (Revised Upper Limb Module, RULM), в края на проследяването. RULM е тест, специфичен за СМА, който се използва за оценка на двигателната функция на горните крайници (проксимални и дистални). RULM съдържа 19 елемента с градация за трудност (18 с оценка от 0 до 2 и 1 с оценка от 0 до 1) и има максимален постижим скор 37, като по-високият скор показва по-добра двигателна функция.

Медианата на възрастта при скрининга е 4,54 години (диапазон: 2,0 до 16,5 години), а медианата на съобщената възраст на поява на клинични признаци и симптоми на СМА е 11 месеца (диапазон: 6 до 33 месеца). Най-високият резултат за двигателна ключова точка, постигнат някога от пациентите, включва седене, стоене със или без подкрепа или ходене с подкрепа. На изходно ниво средният скор по HFMSE е 17,97 и 18,17, съответно за групата, лекувани с Itvisma, и за контролната група на плацебо. Средният скор по RULM на изходно ниво е 16,52 в групата, лекувани с Itvisma, и 17,42 в контролната група на плацебо. Изходните демографски характеристики са балансирани между рамената на Itvisma и на плацебо.

Анализът на първичната крайна точка показва статистически значимо и клинично значимо подобрене в скорвете по HFMSE спрямо изходното ниво в края на проследяването в групата, лекувани с Itvisma, в сравнение с контролната група на плацебо (Таблица 3 и Фигура 1).

Таблица 3 Първична крайна точка в проучване COAV101B12301

Крайна точка	Пациенти, лекувани с Itvisma (N=75)	Пациенти – контролна група на плацебо (N=51)
Средна стойност на общия скор по HFMSE на изходно ниво (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Средна стойност на общия скор по HFMSE в края на проследяването ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Промяна от изходното ниво на общия скор ² по HFMSE в края на проследяването в общата проучвана популация (възрастова група 2 до < 18 години) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Разлика спрямо плацебо Изчислена стойност (95% ДИ)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = стандартно отклонение

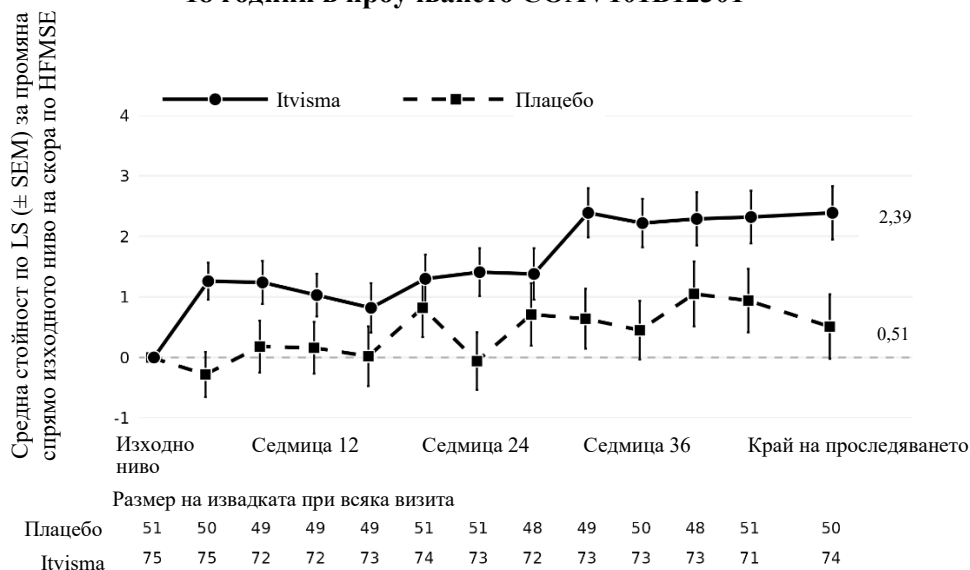
¹ Краят на проследяването се дефинира като средната стойност от оценките на седмица 48 и седмица 52.

² Оценено чрез използване на цялата анализирана популация (Full Analysis Set, FAS), която включва всички участници, на които е приложена доза Itvisma, или които са преминали през плацебо процедура.

³ Средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS) (стандартна грешка на средната стойност [SEM])

⁴ Анализът със смесен модел с многократни измервания (Mixed Model Repeated Measure, MMRM) с фиксирани ефекти включва лечение, планирана визита, връзка лечение и посещение, стратите и общия скор по HFMSE на изходното ниво като ковариата.

Фигура 1 Промяна спрямо изходното ниво по HFMSE при пациенти на възраст 2 до < 18 години в проучването COAV101B12301



Забележка: Данните представляват средна стойност по LS $\pm$ SEM; междинните времеви точки са само описателни и не са контролирани за множественост.

Промяната от изходното ниво на RULM в края на проследяването е оценена в групата, лекувани с Itvisma, и контролната група на плацебо. Повишението на средната стойност по метода на най-малките квадрати (LS) в общия скор по RULM от изходното ниво до края на проследяването е 2,44 точки в групата, лекувани с Itvisma, и 0,92 точки в контролната група на плацебо. Разликата в лечението 1,52 точки в полза на групата, лекувани с Itvisma, не достига статистическа значимост (95% ДИ: 0,34; 2,71) под алфа ниво 0,0025 съгласно предварително планираната стратегия за множествоно тестване.

Процентът на пациентите с подобрение с поне 3 точки в общия скор по HFMSE от изходното ниво до края на проследяването е числено по-висок в групата, лекувани с Itvisma (39,2%), отколкото в контролната група на плацебо (26,0%), въпреки че разликата не достига статистическа значимост (съотношение на шансовете (odds ratio, OR): 2,03; 95% ДИ: 0,9; 4,57).

Шестдесет и седем от 75-мата пациенти от COAV101B12301, които са получили Itvisma, продължават да бъдат проследявани за допълнителен период от 3 месеца след края на проследяването. През комбинирания период на проследяване с продължителност до 15 месеца след приложението на Itvisma средните стойности на скор по HFMSE продължават да се повишават, което показва подобрена и запазена двигателна функция.

Фаза III проучване COAV101B12302 (STRENGTH) при пациенти със СМА, лекувани преди това с други СМА-модифициращи терапии

Това е фаза III, открито, с едно рамо, многоцентрово проучване на интратекално приложение на Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) при 27 пациенти със СМА на възраст 2 до < 18 години (медиана на възрастта при скрининга: 7,0 години; диапазон: 2,3 до 17,6 години), които са прекратили предишно лечение на СМА (нусинерсен n=21, рисдиплам n=4, нусинерсен и рисдиплам [не едновременно] n=2). Преди лечението с Itvisma пациентите са получавали нусинерсен със средна продължителност 4,3 години (диапазон: 1,86 до 6,18 години), и рисдиплам със средна продължителност 3,0 години (диапазон: 0,39 до 6,28 години). Всички пациенти са могли да седят, но никога не са могли да ходят без помощ. Двигателната функция на пациентите на изходно ниво включва седене, стоене със или без помощ и/или ходене с помощ. Пациенти с повишени (референтна стойност > 1:50) серумни нива на титри на анти-AAV9 антитела на изходно ниво са изключени.

На седмица 52 пациентите показват цялостно стабилизиране на двигателната функция, измерено по HFMSE (n=21), със средна (SD) промяна спрямо изходното ниво 0,17 (2,88), и RULM (n=21) със средна (SD) промяна спрямо изходното ниво 0,29 (2,85). След коригиране по възрастова страта на изходно ниво, коригираната средна (средна стойност по LS) промяна спрямо изходното ниво до седмица 52 в общия скор по HFMSE и RULM, е съответно 1,05 и 0,59. По-голяма част от пациентите показват запазване на двигателните ключови точки от изходното ниво или по-високи ключови точки на седмица 52.

Фаза I/II проучване COAV101A12102 (STRONG) при пациенти със СМА

Това е фаза I/II, открито проучване, в което Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) се прилага като еднократна интратекална инжекция на 25 пациенти на възраст от 6 месеца до < 5 години към момента на прилагането. Всички пациенти не са били лекувани преди това и на изходно ниво са могли да седят, но никога не са могли да ходят самостоятелно. Пациенти с повишени (референтна стойност > 1:50) серумни нива на титри на анти-AAV9 антитела на изходно ниво са изключени. Пациентите са стратифицирани в две групи според възрастта към момента на прилагане на дозата (на възраст 6 месеца до < 2 години (N=13); на възраст 2 до < 5 години (N=12)). Медианата на възрастта към момента на прилагане на дозата е 17,7 месеца (диапазон: 7 до 23 месеца) във възрастовата група 6 месеца до < 2 години, и 33,7 месеца (диапазон: 26 до 55 месеца) във възрастовата група 2 до < 5 години. Медианата на възрастта на поява на клинични признаци и симптоми на СМА е 8,0 месеца и 8,5 месеца съответно в групите 6 месеца до < 2 години и 2 до < 5 години.

Първичната крайна точка за ефикасност при пациенти на възраст 2 до < 5 години е промяната спрямо изходното ниво в HFMSE на 12-ия месец след инжектирането на Itvisma. Средният скор по HFMSE (SD) е 14,8 (9,98) на изходно ниво и 21,3 (11,94) на месец 12. Първичният анализ в тази възрастова група показва средна промяна по LS (95% ДИ) в HFMSE спрямо изходното ниво до месец 12 с 6,0 (3,7; 8,3) точки.

Първичната крайна точка за ефикасност при пациенти на възраст 6 месеца до < 2 години е способността пациентът да стои самостоятелно за поне 3 секунди (Скали на Бейли за развитие на бебета и деца в ранна възраст (Bayley-III) – Подтест за двигателна активност, елемент № 40 (Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) – Gross Motor (GM) Subtest Item #40)) при която и да е визита след изходното ниво до 12-ия месец след инжектирането на Itvisma. Първичната крайна точка не е постигната; 1 от 13-мата пациенти демонстрира тази ключова точка на месец 12.

Експлораторните анализи при пациенти на възраст 6 месеца до < 2 години показват подобрения спрямо изходното ниво в грубата и фината моторика, измерени чрез подтестовите на Bayley-III за груба и фина моторика (Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests). Всички 13 пациенти показват подобрение спрямо изходното ниво до месец 12 в общите скорове на подтестовите за груба и/или фина моторика, съответно със средна промяна (SD) спрямо изходното ниво 6,7 (6,46) и 12,7 (3,71). Освен това, в подгрупа пациенти, които достигат 2-годишна възраст по време на проучването и имат данни по HFMSE поне седем месеца след изходното ниво (n=6), всички пациенти показват повишения в скор по HFMSE в диапазона от 1 до 14 точки (средна $\pm$ SD промяна: $6,7 \pm 4,72$) от първоначалната оценка по HFMSE до края на месец 7. Ефикасността във възрастовата група 6 месеца до < 2 години не е установена.

Дванадесет от 25-мата пациенти от COAV101A12102 са включени в дългосрочно проучване за период до 7,2 години. Към 30 юни 2025 г. по-голямата част от пациентите запазват или допълнително подобряват двигателната си функция. Девет от 12-мата пациенти получават съпътстващо лечение с нусинерсен или ридиплам в някакъв момент от дългосрочното проучване. Основанията за съпътстващо лечение с нусинерсен или ридиплам са неизвестни и заключение за ефекта от лечението при тези пациенти не може да се направи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Извършени са проучвания за отделяне на вектора на онасемноген абепарвовек, които оценяват количеството векторна ДНК, елиминирано от тялото чрез слюнката, урината, фекалиите и назалните секрети след интратекално приложение.

Векторна ДНК се открива в пробите от отделящите се продукти след интратекално инжектиране на онасемноген абепарвовек. Отделянето (екскрецията) на онасемноген абепарвовек е предимно посредством фекалиите. По-голямата част от векторната ДНК (> 90%) се екскретира в рамките на 2 седмици след прилагане на дозата. Пиковото отделяне във фекалиите се очаква да бъде между 0,005% до 0,03% от общата доза. Максималната концентрация на отделяне във фекалиите е ~70 пъти по-ниска след интратекално приложение на $1,2 \times 10^{14}$ vg в COAV101B12301 в сравнение с интравенозно приложение на $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (проучвания AVXS-101-CL-302 и AVXS-101-CL-303).

При участници на възраст 6 месеца до < 2 години обемът на ЦСТ се увеличава между 1,0 и 1,6 пъти. Въз основа на това експозицията на онасемноген абепарвовек в ЦСТ при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца до < 2 години може да бъде до 1,6 пъти по-висока в сравнение с пациентите на възраст ≥ 2 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Биоразпределение

След интратекално приложение при нечовекоподобни примати векторът се разпределя широко с последваща експресия на трансгенна иРНК. Най-високата концентрация на векторна ДНК се открива в черния дроб, следвана от дорзалните коренови ганглии (dorsal root ganglia, DRG) и гръбначния мозък, с най-ниска концентрация в половите жлези. Най-високата концентрация на трансгенна иРНК обикновено се наблюдава в сърцето, черния дроб и мускулите.

При мишки, на които е приложена доза онасемноген абепарвовек чрез интравенозно или интрацеребровентрикуларно приложение на PND1 (постнатален ден 1), вирусният вектор не се открива в зародишните клетки на мъжките и женските на седмица 3, 8 или 24 след прилагането на дозата. При ювенилни нечовекоподобни примати, третирани със scAAV9 вирусен вектор, който се използва в онасемноген абепарвовек, но тук носи зелен флуоресцентен протеин (GFP) или mCherry като трансген, данните показват, че той трансдуцира ооцити на женски с цикъл на възраст 13-17 месеца, но не и семенните каналчета или зародишните клетки при полово зрели мъжки, след интратекално, интрацистерна магна и интравенозно приложение.

При нечовекоподобни примати данните не показват, че вече съществуващите високи серумни титри на анти-AAV9 антитела (съответстващи на стойности на човешки титър до приблизително 1:25 000) повлияват разпределението на ДНК на scAAV9 вектора (използван в онасемноген абепарвовек) в гръбначния мозък след интратекално приложение.

Обща токсичност

В едно 12-месечно токсикологично проучване, проведено при ювенилни нечовекоподобни примати, интратекалното приложение на единична доза онасемноген абепарвовек в дози $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ или $6,0 \times 10^{13}$ vg/животно, е довело 6 седмици след прилагането на дозата до остро, минимално до умерено тежко моонуклеарно възпаление и невронна дегенерация в дорзалните коренови ганглии (DRG) и тригеминални ганглии (trigeminal ganglia, TG), както и аксонална дегенерация и/или глиоза в гръбначния мозък. На 12-ия месец тези непрогресиращи находки водят от частично до пълно възстановяване. За тези находки при нечовекоподобни примати няма съотносими клинични наблюдения, следователно клиничното им значение при хора не е известно. Находките в черния дроб при ювенилни нечовекоподобни примати, включително повишени нива на трансаминазите и едноклетъчна некроза на хепатоцити, показват пълна обратимост на 12-ия месец. Ниво, при което не се наблюдават нежелани ефекти (no observed adverse effect level, NOAEL), не може да се определи, поради възпалението и дегенерацията в ЦНС/DRG/TG още при най-ниската доза.

Генотоксичност и канцерогенност

Не са провеждани проучвания с онасемноген абепарвовек за генотоксичност и канцерогенност.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

При проучвания на фертилитета и ранното ембрионално развитие (fertility and early embryonic development, FEED), проведени при мишки, не се наблюдават нежелани ефекти по отношение на фертилитета на мъжките и женските при интравенозно приложение на онасемноген абепарвовек в дози $1,1 \times 10^{13}$ или $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

В проучване за ембриофетално развитие (embryofoetal development, EFD) при мишки, бременни животни получават интравенозна доза $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg или $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg онасемноген абепарвовек на GD6 (гестационен ден 6). Няма данни за майчина токсичност, ембриофетална токсичност, тератогенност или намалена жизнеспособност. Не се открива ДНК на онасемноген абепарвовек в никоя фетална тъкан на GD18, въпреки наличието на векторна ДНК в плацентата, яйчниците и матката.

NOAEL в проучванията за EFD и FEED е $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, което съответства на поне 7 пъти препоръчителната клинична интратекална доза, базирана на телесното тегло.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трометамин
Магнезиев хлорид
Натриев хлорид
Полоксамер 188
Хлороводородна киселина (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Трябва да се избягва контакт на лекарствения продукт с медицински изделия, изработени от поливинилхлорид (PVC), бисфенол-А (BPA), бис(2-етилхексил) фталат (DEHP) или латекс.

6.3 Срок на годност

2 години

След размразяване

След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно. Може да се съхранява в хладилник при 2 °C до 8 °C в оригиналната картонена опаковка в продължение на 14 дни. Датата на получаване трябва да се отбележи на оригиналната картонена опаковка преди съхраняването на лекарствения продукт в хладилник.

След като дозата бъде изтеглена в спринцовката, може да се съхранява при 2 °C до 8 °C до 24 часа, включващо 5-часово максимално допустимо време извън хладилник в рамките на този 24-часов период. Спринцовката, съдържаща вектор, трябва да се изхвърли, ако не се използва през този период от време.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира замразен (≤ -60 °C).

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) веднага след получаване.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Itvisma се доставя в еднодозов прозрачен флакон (5 ml, от цикличен олефинов полимер) със запушалка (20 mm хлоробутилова гума) и обкатка (алуминий, отчупваща се) с цветно капаче (пластмасово). Всеки флакон е с обем на напълване 3 ml.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Размразяване

- Размразете Itvisma в хладилник (2 °C до 8 °C) приблизително за 4 часа или при стайна температура (20 °C до 25 °C) приблизително за 1 час.
- Преди интратекалната инжекция, Itvisma трябва да се temperира до стайна температура.
- Itvisma е бистър до леко непрозрачен, безцветен до белезникав разтвор. Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите никакви частици, помътняване или промяна на цвета, след като замразеният продукт се размрази и преди приложение.
- Не разклащайте.
- След като се размрази, лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно.
- След размразяване, Itvisma трябва да се приложи възможно най-скоро. След като обемът на дозата бъде изтеглен в спринцовката може да се държи в хладилник (2 °C до 8 °C) до 24 часа, включващо 5 часа максимално допустимо време извън хладилник в рамките на този 24-часов период. Спринцовката, съдържаща вектор, трябва да се изхвърли, ако не се използва през този период от време.

Мерки, които да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

- С Itvisma трябва да се борави асептично при стерилни условия.
- Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).
- По време на работа със или приложение на Itvisma трябва да се носят лични предпазни средства (включващи ръкавици, защитни очила, лабораторна престилка и ръкави).
- Флаконът трябва да се размрази преди употреба. Не използвайте Itvisma, ако не е размразен.
- Непосредствено преди поставянето на дозата, изтеглете съдържанието от флакона в спринцовката, отстранете въздуха от спринцовката, уверете се, че обемът на дозата в спринцовката е 3 ml, поставете капачката върху спринцовката и доставете спринцовката до мястото, където ще се извърши инжектирането на пациента.
- При сглобяването на инжекцията трябва да се гарантира, че повърхността на компонентите, които са в контакт с разтвора Itvisma, се състои от съвместимите материали, изброени в Таблица 4. Компонентите на изделието трябва да са предназначени за интратекално или невроаксиално приложение.

Таблица 4 Материали на компонентите, съвместими с Itvisma

Компонент	Материал на изработка
18 до 19 G игла за изтегляне, с максимална дължина 40 mm	Неръждаема стомана
5 до 10 ml спринцовка ^a	Полипропилен
Капачка на спринцовката ^a	Полипропилен, полиетилен или метакрилат-акрилонитрил-бутадиен-стирен
22 до 27 G спинална игла, с максимална дължина 156 mm	Неръждаема стомана
^a Да не е произведена от поливинилхлорид (PVC), бисфенол-А (BPA), бис(2-етилхексил) фталат (DEHP) или латекс	

Предпазни мерки, които трябва да се предприемат при изхвърляне и в случай на случайна експозиция на лекарствения продукт

- Всички разливания на Itvisma трябва да се избършат със салфетка от абсорбираща марля и мястото на разливане трябва да се дезинфекцира с помощта на разтвор на белина, последвано от кърпички, напоени със спирт. Всички почистващи материали трябва да бъдат двойно пакетирани и изхвърлени в съответствие с местните указания за боравене с биологични отпадъци.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с биологични отпадъци.
- Всички материали, които може да са влезли в контакт с Itvisma (например флакон, всички материали, използвани за инжектиране, включително стерилни компреси и игли), трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните указания за боравене с биологични отпадъци.
- Случайна експозиция на Itvisma трябва да се избягва. В случай на случайна експозиция на кожата, засегнатият участък трябва да се почисти старателно със сапун и вода в продължение на най-малко 15 минути. В случай на случайна експозиция на очите, засегнатото място трябва да се промие обилно с вода в продължение на най-малко 15 минути.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2038/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Австрия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на Itvisma, във всяка държава членка Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всякакви други аспекти на програмата с Националния компетентен орган (НКО).

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка (ДЧ), в която Itvisma се пуска на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат Itvisma са снабдени със следния Информационен пакет за медицински специалисти:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните ключови послания:

- Преди началото на лечението:
 - Медицинският специалист трябва да оцени графика на ваксинации на пациента;
 - Уведомете лицето(ата), полагащо(и) грижи за основните рискове при Itvisma, както и техните признаци и симптоми, включително хепатотоксичност, тромбоцитопения, периферна сензорна невропатия и ТМА; относно необходимостта от редовно изследване на кръвта; относно важността на лечението с кортикостероиди;
 - Уведомете лицето(ата), полагащо(и) грижи за необходимостта от повишена бдителност за превенция, проследяване и лечение на инфекции преди и след приложение на Itvisma;
 - Пациентите трябва да бъдат изследвани за наличието на AAV9 антитела.
- По време на лечението:
 - Проверете дали общото здравословно състояние на пациента е подходящо за приложението на Itvisma (напр. отшумяване на инфекции) или има основание за отлагане;
 - Проверете дали лечението с кортикостероиди е започнато преди приложението на Itvisma.
- След лечението:
 - Лечението с кортикостероиди трябва да продължи в рамките на поне 2 месеца; и да не се намалява постепенно, докато стойностите на ALT и AST не станат под $2 \times$ горна граница на нормата (ULN), и всички други измерени стойности, напр. общ билирубин, се върнат в нормални граници;
 - Трябва да се извършва внимателно и редовно проследяване (клинично и лабораторно) на всеки отделен пациент за период от поне 3 месеца;
 - Незабавно оценяване на пациентите с влошаване на резултатите от чернодробните функционални тестове и/или признаци и симптоми на остро заболяване;
 - Ако пациентите не се повлияват адекватно от кортикостероидите или се подозира чернодробно увреждане, медицинският специалист трябва да се консултира с гастроентеролог или хепатолог;
 - Ако се подозира ТМА, трябва да се проведе консултация с хематолог и/или нефролог.

- Пациентите и лицата, полагащи грижи за пациенти, трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите на периферна сензорна невропатия и да бъдат посъветвани да уведомят незабавно лекаря си, ако се появят такива симптоми. При съмнение за периферна сензорна невропатия трябва да се обмисли пълна неврологична оценка и други изследвания и/или лечение на симптомите въз основа на клиничната картина на пациента.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка (ДЧ), в която се пуска на пазара Itvisma всички лица, полагащи грижи за пациенти, при които се планира лечение или на които е приложен Itvisma, са снабдени със следния Информационен пакет за пациента:

- Листовка
- Ръководство за пациента/лицата, полагащи грижи за пациента

Ръководството за пациента/лицето, полагащо грижи за пациента, трябва да съдържа следните ключови послания:

- Какво е СМА.
- Какво представлява Itvisma и как действа.
- Разбиране на рисковете, свързани с Itvisma.
- Лечение с Itvisma: важна информация преди лечението, в деня на лечението и след лечението, включително кога да се потърси медицинска помощ.
- Препоръчително е пациентите да имат адекватно общо здравословно състояние (напр. хидратация и хранителен статус, липса на инфекция) преди лечението с Itvisma, в противен случай лечението може да бъде отложено.
- Itvisma може да увеличи риска от неправилно съсирване на кръвта в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия). Тромботичната микроангиопатия е сериозно състояние и може да доведе до смърт. Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар или лекаря на Вашето дете, ако забележите признаци и симптоми като синини, припадъци или намаляване на количеството отделена урина. На Вас или на Вашето дете ще бъдат направени редовни изследвания на кръвта за проверка на понижения в броя на тромбоцитите, клетките, отговорни за кръвосъсирването, най-малко всяка седмица през първия месец след лечението. В зависимост от стойностите и други признаци и симптоми, може да се изискат допълнителни изследвания.
- Itvisma може да понижи броя на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения). Като цяло случаите възникват в рамките на първата седмица, след като на пациента е приложен Itvisma. Възможните признаци за нисък брой на тромбоцити в кръвта, за които трябва да следите, след като на Вас или на детето Ви е приложен Itvisma включват необичайно образуване на синини или кървене. Говорете с Вашия лекар или с лекаря на Вашето дете, ако забележите признаци като образуване на синини или кървене за по-дълъг период от обичайното, в случай че Вие или детето Ви се нараните.
- Itvisma може да доведе до повишаване на ензимите (протеини в организма), произвеждани от черния дроб. В някои случаи, Itvisma може да засегне чернодробната функция и да доведе до чернодробно увреждане. Възможните признаци, за които трябва да наблюдавате след като на Вас или на Вашето дете бъде приложено това лекарство, са повръщане, жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите) или намалена бдителност. Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар или лекаря на Вашето дете, ако забележите някакви симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб. Преди да се започне лечението с Itvisma на Вас или на детето Ви ще бъде направено изследване на кръвта, за да се провери колко добре работи черният дроб. На Вас или на детето Ви ще бъдат направени също редовни кръвни изследвания за период от поне 3 месеца след лечението, за да се следи за повишаване на чернодробните ензими. В зависимост от стойностите и други признаци и симптоми, може да се изискат допълнителни изследвания.
- На Вас или на Вашето дете ще бъде приложено кортикостероидно лекарство, като преднизолон, преди лечението с Itvisma и за период от около 2 месеца или по-дълго след лечението с Itvisma. Кортикостероидното лекарство ще помогне за справяне с ефектите от Itvisma, като повишаване на чернодробните ензими, които Вие или детето Ви може да получите след лечение с Itvisma.

- Трябва да кажете на Вашия лекар или на лекаря на Вашето дете в случай на повръщане преди или след лечението с Itvisma, за да сте сигурни, че Вие или детето Ви няма да пропуснете прилагането на дозата кортикостероиди.
- Преди и след лечението с Itvisma е важно да се предотвратят инфекции като се избягват ситуацияите, които може да повишат риска от развитие на инфекция при пациента. Лицата, полагащи грижи и хората в близък контакт с пациента трябва да спазват практиките за предотвратяване на инфекции (напр. хигиена на ръцете, етикет при кашляне/кихане, ограничаване на потенциалните контакти). Уведомете лекаря незабавно при признаци и симптоми, предполагащи инфекция, като респираторна инфекция (кашлица, хрипове, кихане, хрема, възпалено гърло или повишена температура) преди приложението, тъй като може да се наложи отлагане на приложението, докато инфекцията премине, както и при такива симптоми след лечение с Itvisma, тъй като това може да доведе до медицински усложнения, които налагат спешна медицинска помощ.
- Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар или на лекаря на Вашето дете, ако Вие или Вашето дете почувствате изтръпване, мравучкане, боцкане или болка в ръцете, дланите, краката и/или стъпалата, след приложението на Itvisma. Това може да са признаци на периферна сензорна невропатия.
- Допълнителна полезна информация (поддържащи грижи, местни асоциации).
- Данните за контакт на лекаря/лекаря, назначаващ лечението.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ векторни геноми инжекционен разтвор
онасемноген абепарвовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа онасемноген абепарвовек с номинална концентрация 4×10^{13} векторни геноми.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също така съдържа трометамин, магнезиев хлорид, натриев хлорид, полоксамер 188, хлороводородна киселина и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон (3 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Инtrateкално приложение
Само за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Трябва да се използва в рамките на 14 дни от получаването
Дата на получаване:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен при ≤ -60 °C.

Да се съхранява в хладилник веднага след получаване.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с биологични отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2038/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ векторни геноми инжекционен разтвор
онасემноген абепарвовек
интратекално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Itvisma 1,2 × 10¹⁴ векторни геноми инжекционен разтвор онасемноген абепарвовек (onasemnogene aberparvovect)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вие или Вашето дете сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Ако Вие сте лицето, което полага грижи за дете, на което ще се приложи Itvisma, имайте предвид, че когато в листовката пише „Вие“, това се отнася за детето, освен ако не е посочено друго.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде дадено това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Itvisma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Itvisma
3. Как се прилага Itvisma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Itvisma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Itvisma и за какво се използва

Itvisma е вид лекарство, наречено „генна терапия“ и съдържа активното вещество онасемноген абепарвовек. Продуктът за генна терапия действа като доставя ген в организма, за да се коригира генетичен дефект. Генът се доставя в клетките, където е необходим, като се използва модифициран вирус, който не причинява заболяване при хората.

Itvisma се използва за лечение на 5q спинална мускулна атрофия (СМА), рядко срещано и тежко наследствено заболяване. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години с наследствени мутации (промени), засягащи ген, наречен *SMN1*.

СМА настъпва при липсата на ген или при наличието на неправилна версия на гена, необходим за образуването на основен протеин, наречен протеин за „преживяемост на двигателните неврони“. Липсата на този протеин е причина нервите, които контролират мускулите (двигателните неврони), да умират. Това води до отслабване и до загуба на мускулите, с евентуална загуба на движение.

Активното вещество в Itvisma, онасемноген абепарвовек, действа, като доставя напълно функциониращо копие на *SMN* гена, който след това помага на организма да произвежда достатъчно *SMN* протеин за преживяемост и запазване на двигателните неврони.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Itvisma

НЕ използвайте Itvisma

- ако сте алергични към онасемноген абепарвовек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще Ви направи тест, за да провери за антитела преди лечението, за да може да прецени дали това лекарство е подходящо за Вас или за Вашето дете.

Проблеми с черния дроб

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди това лекарство да се приложи, ако сте имали проблеми с черния дроб. Това лекарство може да доведе до увеличаване на ензимите (протеини), произвеждани от черния дроб, което може да е признак за проблем с черния дроб, или увреждане на черния дроб. Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако забележите някакви симптоми, насочващи към проблеми с черния дроб, включващи:

- повръщане;
- жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите) или;
- намалена бдителност (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Преди да започне лечението с Itvisma ще бъде направено изследване на кръвта Ви, за да се провери колко добре работи черният дроб. Ще Ви бъде дадено вид лекарство, наречено кортикостероид (например преднизолон), за да помогне за справяне с повишаването на чернодробните ензими, което може да се развие след като Ви бъде приложен Itvisma (вижте точка 3 „Как се прилага Itvisma“).

Ще Ви бъдат направени също редовни кръвни изследвания поне 3 месеца след лечението, за да се следи за промени в това как работи Вашият черен дроб. Тези изследвания ще се правят по-често през първите няколко седмици след приложението на Itvisma и докато сте на лечение с кортикостероиди, а след това по-рядко, ако резултатите от чернодробните изследвания са на приемливо ниво.

Редовни кръвни изследвания

Това лекарство може да понижи нивата на тромбоцитите (тромбоцитопения). Трябва да следите за възможни признаци за нисък брой на тромбоцитите, след като Ви бъде приложен Itvisma, като кръвонасядания или кръвене (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Повечето случаи на ниски нива на тромбоцитите са възникнали в рамките на първата седмица, след като на пациента е приложен Itvisma.

Преди да започне лечението с Itvisma, ще бъде направено изследване на кръвта Ви, за да се провери броят на кръвните клетки (включително червените кръвни клетки и тромбоцитите) във Вашия организъм. Ще Ви бъдат направени също редовни кръвни изследвания за период от време след лечението, за да се следи за промени в нивата на тромбоцитите.

Проблеми с нервите, засягащи усещането за болка, температура и допир (периферна сензорна невропатия)

Периферна сензорна невропатия възниква при лечение с Itvisma. Симптомите може да се появят приблизително три седмици след приложението на Itvisma. Възможните признаци, за които трябва да следите след като Ви е било приложено това лекарство, включват изтръпване, мравучкане, боцкане, болка в ръцете, дланите, краката и/или стъпалата. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако при Вас възникне някой от тези признаци.

Неправилно съсирване на кръвта в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия)

Възможно е да възникне тромботична микроангиопатия. Тромботичната микроангиопатия е сериозно състояние, при което в най-малките кръвоносни съдове в тялото се образуват малки кръвни съсиреци. Свързва се с тромбоцитопения, понижаване на тромбоцитите в кръвта (компоненти, които помагат на кръвта да се съсирва) и разрушаване на червените кръвни клетки. Може да е животозастрашаващо, ако не се лекува незабавно. Тези кръвни съсиреци може да засегнат бъбреците. Вашият лекар може да поиска да провери нивата на тромбоцитите в кръвта Ви и кръвното налягане. Преди започване на лечението с Itvisma ще Ви бъде направено изследване на кръвта, за да се провери нивото на креатинин, който е показател за това как работят бъбреците. Възможни признаци, за които трябва да следите, след като Ви бъде приложен Itvisma, включват лесно образуване на синини, припадъци (гърчове) или намаляване на количеството на отделената урина. Потърсете спешна медицинска помощ, ако при Вас възникне някой от тези признаци.

Риск от поява на тумори, свързан с възможност за вмъкване в ДНК

Съществува вероятност, генни терапии като Itvisma да се вмъкнат в ДНК на клетките на човешкото тяло. Вследствие на това, би могло Itvisma да допринесе за риск от поява на тумори, поради естеството на това лекарство. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар. В случай на поява на тумор, Вашият лекар може да вземе проба за допълнителна оценка.

Инфекция

Инфекция (например простуда, грип или бронхиолит) преди или след лечението с Itvisma може да доведе до по-сериозни усложнения. Лицата, които полагат грижи, както и други, с които имате близък контакт, трябва да спазват практики за предотвратяване на инфекции (например хигиена на ръцете, етикет при кашляне/кихане, ограничаване на потенциалните контакти). Трябва да следите за признаци на инфекция като кашлица, хрипове, кихане, хрема, възпалено гърло или повишена температура. Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите симптоми, сочещи за инфекция **преди** или **след** лечението с Itvisma. Ако имате инфекция преди лечението с Itvisma, Вашият лекар може да отложи лечението, докато инфекцията отшуми.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

След като Ви е приложено лечение с Itvisma, Вие няма да можете да дарявате кръв, органи, тъкани или клетки. Това е така, защото Itvisma е лекарство за генна терапия.

Други лекарства и Itvisma

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ваксинации

Тъй като кортикостероидите могат да повлияят на имунната (защитната) система на организма, Вашият лекар може да реши да забави прилагането на някои ваксинации, докато Вие получавате лечение с кортикостероиди (вижте точка 3 „Как се прилага Itvisma“). Говорете с Вашия лекар или медицинската сестра, ако имате някакви въпроси.

Бременност и кърмене

Няма информация относно употребата на Itvisma при бременни жени или жени, които кърмят. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, говорете с Вашия лекар преди да бъдете лекувани с Itvisma.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако почувствате замаяност (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Първо говорете с Вашия лекар.

Itvisma съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 3 ml доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Itvisma

Препоръчителната доза Itvisma е $1,2 \times 10^{14}$ векторни геноми (vg). Itvisma ще Ви бъде приложен само ВЕДНЪЖ.

Itvisma ще Ви бъде приложен в болнична обстановка под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти със СМА.

Itvisma се прилага като инжекция в долната част на гърба. Тази инжекция, наречена лумбална пункция, се прави като се поставя игла в пространството около гръбначния мозък. Може също да Ви бъде дадено лекарство, за да се отпуснете или заспите по време на процедурата. Грижата за Вас след прилагането на Itvisma ще бъде осигурена от Вашия лекар.

Ще Ви бъде приложен и преднизолон (или друг кортикостероид) през устата, което започва 24 часа преди да бъде приложен Itvisma. Дозата кортикостероид ще зависи от Вашето тегло. Вашият лекар ще пресметне общата доза, която да се приложи.

Ще Ви се прилага лечение с кортикостероид ежедневно за около 2 месеца след прилагането на дозата Itvisma, или докато Вашите чернодробни ензими се понижат до приемливо ниво. Лекарят бавно ще намалява дозата кортикостероид до пълното спиране на лечението. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако повърнете преди или след приема на дозата кортикостероид; така Вашият лекар ще може да се увери, че сте приели пълната доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако развиете някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кръвонасядания или кървене по-дълго от обичайното, ако сте се наранили – това може да са признаци на нисък брой на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения)
- проблеми с нервите, засягащи усещането за болка, температура, допир (периферна сензорна невропатия)
- усещане за изтръпване, мравучкване, иглички (парестезия)
- намалено усещане за допир или чувствителност (хипоестезия)

Говорете с Вашия лекар или медицинската сестра, ако развиете други нежелани реакции. Те могат да включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на носа и гърлото (горните дихателни пътища)
- повишена температура
- повръщане
- главоболие

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- кръвни изследвания, сочещи за повишаване на чернодробните ензими
- замаяност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Itvisma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Информацията по-долу е предназначена за медицинските специалисти, които ще приготвят и прилагат лекарството.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Флаконът ще бъде транспортиран замразен (при или под -60 °C).

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

При получаване флаконът трябва да се постави незабавно в хладилник при 2 °C до 8 °C и в оригиналната картонена опаковка. Лечението с Itvisma трябва да започне в рамките на 14 дни от получаването на флакона.

След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно и може да се съхранява в хладилник при 2 °C до 8 °C в оригиналната картонена опаковка в продължение на 14 дни.

След като дозата бъде изтеглена в спринцовката, може да се съхранява при 2 °C до 8 °C до 24 часа, включващо 5 часа максимално допустимо време извън хладилник в рамките на този 24-часов период.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с биологични отпадъци. Тъй като това лекарство ще се прилага от лекар, лекарят е отговорен за правилното изхвърляне на продукта. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Itvisma

- Активно вещество: онасемноген абепарвовек. Всеки флакон съдържа $1,2 \times 10^{14}$ векторни геноми онасемноген абепарвовек в 3 ml разтвор.
- Други съставки: трометамин, магнезиев хлорид, натриев хлорид, полуксамер 188, хлороводородна киселина (за коригиране на pH) и вода за инжекции (вижте също раздел „Itvisma съдържа натрий“ в точка 2).

Как изглежда Itvisma и какво съдържа опаковката

Itvisma е бистър до леко непрозрачен, безцветен до белезникав инжекционен разтвор.

Itvisma се доставя в картонена опаковка с един флакон, съдържащ номинален обем на напълване 3 ml. Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Австрия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Моля, направете справка в Кратката характеристика на продукта (КХП) преди употреба.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Работа

- С Itvisma трябва да се борави асептично при стерилни условия.
- Преди интратекалната инжекция, Itvisma трябва да се темперира до стайна температура. Размразете Itvisma в хладилник (2 °C до 8 °C) приблизително за 4 часа или при стайна температура (20 °C до 25 °C) приблизително за 1 час.
- Itvisma е бистър до леко непрозрачен, безцветен до белезникав разтвор. Не използвайте този лекарствен продукт, ако забележите никакви частици, помътняване или промяна на цвета, след като замразеният продукт се размрази и преди приложение.
- Не разклащайте.
- След като се размрази, лекарственият продукт не трябва да се замразява повторно.
- След размразяване, Itvisma трябва да се приложи възможно най-скоро. След като обемът на дозата бъде изтеглен в спринцовката може да се държи в хладилник (2 °C до 8 °C) до 24 часа, включващо 5 часа максимално допустимо време извън хладилник в рамките на този 24-часов период. Спринцовката, съдържаща вектор, трябва да се изхвърли, ако не се използва през този период от време.

Подготовка

- Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).
- По време на работа със или приложение на Itvisma трябва да се носят лични предпазни средства (включващи ръкавици, защитни очила, лабораторна престилка и ръкави).
- При сглобяването на инжекцията трябва да се гарантира, че повърхността на компонентите, които са в контакт с разтвора Itvisma, се състои от съвместимите материали, изброени в таблицата по-долу. Компонентите на изделието трябва да са предназначени за интратекално или невроаксиално приложение.

Материали на компонентите, съвместими с Itvisma

Компонент	Материал на изработка
18 до 19 G игла за изтегляне, с максимална дължина 40 mm	Неръждаема стомана
5 до 10 ml спринцовка ^a	Полипропилен
Капачка на спринцовката ^a	Полипропилен, полиетилен или метакрилат-акрилонитрил-бутадиен-стирен
22 до 27 G спинална игла, с максимална дължина 156 mm	Неръждаема стомана
^a Да не е произведена от поливинилхлорид (PVC), бисфенол-А (BPA), бис(2-етилхексил) фталат (DEHP) или латекс	

Приложение

За интратекално приложение. Лечението трябва да се приложи интратекално чрез лумбална пункция от медицински специалист с опит в извършването на лумбални пункции.

- Непосредствено преди поставянето на дозата, изтеглете съдържанието от флакона в спринцовката, отстранете въздуха от спринцовката, уверете се, че обемът на дозата в спринцовката е 3 ml, поставете капачката върху спринцовката и доставете спринцовката до мястото, където ще се извърши инжектирането на пациента.
- Трябва да се обмисли седиране, ако това е показано от клиничния статус на пациента.
- Може да се обмисли използване на образни техники за насочване на интратекалното инжектиране.
- Преди и след интратекалното инжектиране пациентът трябва да се оцени за наличие на потенциални състояния, свързани с лумбалната пункция, за да се избегнат сериозни усложнения, възникнали в резултат на интервенцията.
- Преди прилагане изтеглете 3 ml от цереброспиналната течност (ЦСТ) като използвате игла за лумбална пункция.
- Itvisma се прилага като еднократна интратекална болус инжекция в продължение на около 1 до 2 минути.
- След интратекалното инжектиране се препоръчва поставяне в позиция Тренделенбург (в зависимост от клиничния статус на пациента).

Случайна експозиция

Случайна експозиция на Itvisma трябва да се избягва.

В случай на случайна експозиция на кожата, засегнатият участък трябва да се почисти старателно със сапун и вода в продължение на най-малко 15 минути. В случай на случайна експозиция на очите, засегнатото място трябва да се промие обилно с вода в продължение на най-малко 15 минути.

Всички разливания на Itvisma трябва да се избършат със салфетка от абсорбираща марля и мястото на разливане трябва да се дезинфектира с помощта на разтвор на белина, последвано от кърпички, напоени със спирт. Всички почистващи материали трябва да бъдат двойно пакетирани и изхвърлени в съответствие с местните указания за боравене с биологични отпадъци.

Изхвърляне

Всички материали, които може да са влезли в контакт с Itvisma (например флакон, всички материали, използвани за инжектиране, включително стерилни компреси и игли), трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните указания за боравене с биологични отпадъци.