

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomů vektoru injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Onasemnogen abeparvovek je léčivá látka pro genovou terapii, která exprimuje lidský protein SMN (*survival motor neuron*). Jde o vektor na bázi nereplikujícího se rekombinantního adeno-asociovaného viru sérotypu 9 (AAV9) obsahující cDNA lidského genu SMN pod kontrolou hybridního promotoru tvořeného cytomegalovirovým enhancerem a kuřecím β -aktinovým promotorem.

Onasemnogen abeparvovek je produkován v lidských embryonálních ledvinových buňkách prostřednictvím rekombinantní DNA technologie.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje $1,2 \times 10^{14}$ genomů vektoru (vg) onasemnogenu abeparvoveku ve 3 ml roztoku. Onasemnogen abeparvovek intratekální injekce má nominální koncentraci 4×10^{13} vg/ml a jedna injekční lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 3 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý až mírně neprůhledný, bezbarvý až slabě bílý roztok s pH v rozmezí 7,7 až 8,3 a osmolalitou 390 až 430 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Itvisma je indikována k léčbě 5q spinální svalové atrofie (SMA) s bialelickou mutací genu *SMN1* u pacientů ve věku od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a aplikována v klinických centrech a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů se SMA

Před podáním přípravku Itvisma je nutné provést základní laboratorní testy, mimo jiné zejména:

- test na protilátky proti AAV9 za použití vhodně validovaného testu (viz bod 4.4),
- testy jaterních funkcí: alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), celkový bilirubin (viz bod 4.4),
- kreatinin a
- kompletní krevní obraz (včetně hemoglobinu a počtu trombocytů) (viz bod 4.4).

Doporučuje se, aby pacienti byli klinicky stabilní ve svém celkovém zdravotním stavu před podáním přípravku (viz bod 4.4). Profil přínosu a rizika přípravku Itvisma u pacientů s respiračním selháním, na trvalé ventilaci a/nebo neschopnými polykání není stanoven.

Protože léčba přetrvává v nedělicích se buňkách, pacienti dříve léčení onasemnogenem abeparvovekem (jakoukoli cestou podání) nemají být léčení přípravkem Itvisma (viz bod 5.1).

Dávkování

Přípravek Itvisma se podává jako jednorázová dávka $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Imunomodulační režim

Pro zmírnění imunitní odpovědi na přípravek se doporučuje imunomodulace kortikosteroidy. Po léčbě může dojít ke zvýšení jaterních aminotransferáz nebo snížení počtu trombocytů (viz body 4.4 a 4.8). Pokud je to možné, má být vakcinační režim pacienta upraven tak, aby vyhovoval současnému podávání kortikosteroidů před a po injekci přípravku Itvisma (viz bod 4.5).

Tabulka 1 ukazuje doporučený imunomodulační režim před a po injekci přípravku.

Tabulka 1 Doporučený imunomodulační režim před injekcí a po ní

Před injekcí	24 hodin před podáním přípravku Itvisma	Prednisolon perorálně v dávce 1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka)
Po injekci	30 dnů (včetně dne podání přípravku Itvisma)	Prednisolon perorálně v dávce 1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka)
	A dále 28 dnů: <i>U pacientů bez významného nálezu (výsledek klinického vyšetření je normální a hodnoty celkového bilirubinu a ALT a AST jsou na konci 30denního období pod dvojnásobkem horní hranice normálu (ULN)):</i> nebo <i>U pacientů s abnormálními hodnotami jaterních funkcí po uplynutí 30 dní: pokračovat, dokud hodnoty AST a ALT neklesnou pod $2 \times \text{ULN}$ a výsledky všech ostatních vyšetření (např. celkový bilirubin) se nevrátí do normálního rozmezí; dále pak postupné vysazování po dobu 28 dní nebo déle v případě potřeby.</i>	Postupné vysazování systémově podávaných kortikosteroidů. Dávku prednisonu (nebo ekvivalentního přípravku, pokud se používá jiný kortikosteroid) postupně snižujte, např. o 0,20 mg/kg/den týdně po dobu nejméně 4 týdnů v případě perorálního prednisonu Systémové kortikosteroidy (ekvivalentní dávka k prednisolonu podávanému perorálně v dávce 1 mg/kg/den) Postupné vysazování systémově podávaných kortikosteroidů

Pokud kdykoli pacienti adekvátně nereagují na ekvivalent 1 mg/kg/den perorálně podávaného prednisolonu, je třeba zvážit, na základě klinického stavu pacienta, okamžitou konzultaci s gastroenterologem nebo hepatologem a úpravu doporučeného imunomodulačního režimu, včetně zvýšení dávky, delšího trvání režimu nebo pozvolnějšího snižování dávky kortikosteroidů (viz bod 4.4). Pokud není léčba perorálními kortikosteroidy tolerována nebo není účinná, mohou být intravenózní kortikosteroidy považovány za klinicky indikované.

Pokud lékař použije namísto prednisolonu jiný kortikosteroid, je třeba po 30 dnech použít podobné úvahy a postup pro snížení dávky.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku Itvisma nebyly u pacientů s poruchou funkce ledvin stanoveny. Nemá se zvažovat úprava dávky.

Porucha funkce jater

Léčbu přípravkem Itvisma je třeba u pacientů s poruchou funkce jater pečlivě zvážit (viz bod 4.4). Nemá se zvažovat úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Itvisma u dětí ve věku do 2 let nebyly stanoveny. Stávající dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1, avšak u dětí ve věku od 6 měsíců do < 2 let nelze stanovit žádné doporučení ohledně dávkování. U dětí mladších 6 měsíců nejsou k dispozici žádné údaje.

Dospělá populace

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií u pacientů ve věku 18 let a starších.

Způsob podání

Intratekální podání.

Léčba má být prováděna intratekálně pomocí lumbální punkce zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s prováděním lumbální punkce.

- Bezprostředně před podáním dávky natáhněte obsah lahvičky do injekční stříkačky, odstraňte vzduch ze stříkačky, zkontrolujte, zda je v injekční stříkačce dávka 3 ml, injekční stříkačku uzavřete krytem a přeneste ji k místu aplikace u pacienta
- Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, je třeba zvážit sedativa.
- Lze zvážit použití zobrazovacích metod k navedení intratekální injekce přípravku.
- Před a po intratekální injekci má být pacient vyšetřen, zda nevykazuje potenciální stavy související s lumbální punkcí, aby se předešlo závažným komplikacím výkonu.
- Před podáním přípravku odstraňte 3 ml mozkomíšního moku (CSF) pomocí jehly pro lumbální punkci.
- Itvisma se podává jako jednorázová bolusová intratekální injekce přibližně během 1 až 2 minut.
- Po intratekální injekci se doporučuje umístění do Trendelenburgovy polohy (v závislosti na klinickém stavu pacienta).

Podrobný návod k přípravě, zacházení, postupu při náhodné expozici a likvidaci léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Důvody k odložení léčby

Vzhledem k riziku závažné imunitní odpovědi se doporučuje, aby pacienti byli klinicky stabilní ve svém celkovém zdravotním stavu (např. hydratace a nutriční stav, absence infekce, respirační stav) před podáním přípravku. Léčba přípravkem Itvisma má být u pacientů s akutní nebo nekontrolovanou chronickou infekcí (např. respirační), odložena, dokud infekce neustoupí a pacient nebude klinicky stabilní. Klinické známky nebo příznaky infekce nemají být v době injekce přípravku patrné.

Předchozí imunita proti AAV9

V klinických studiích s přípravkem Itvisma museli mít pacienti výchozí sérové titry protilátek proti AAV9 $\leq 1:50$. Bezpečnost a účinnost přípravku Itvisma u pacientů se zvýšenými titry protilátek proti AAV9 nebyly u lidí hodnoceny.

Hepatotoxicita

Hepatotoxicita, která se obvykle projevuje zvýšením hladiny ALT a/nebo AST, se vyskytla při intratekální injekci onasemnogenu abeparvoveku (viz bod 4.8). Aby se eliminovalo možné zvýšení hladiny aminotransferáz, mají být všem pacientům před a po intratekální injekci podány systémové kortikosteroidy. Imunitně podmíněná hepatotoxicita může vyžadovat úpravu imunomodulačního režimu včetně jeho delšího trvání, zvýšení dávky nebo pozvolnějšího snižování dávky kortikosteroidů (viz bod 4.2).

Pacienti s již existující poruchou funkce jater nebo akutní virovou infekcí jater mohou mít vyšší riziko poškození jater. Pacienti se zvýšenými testy jaterní funkce nebyli studováni v klinických studiích s intratekální injekcí onasemnogenu abeparvoveku.

Před intratekální injekcí onasemnogenu abeparvoveku je třeba jaterní funkci všech pacientů posoudit klinickým vyšetřením a laboratorními testy. Jaterní funkce je třeba sledovat nejméně 3 měsíce po intratekálním podání onasemnogenu abeparvoveku v dalších časových rozmezích na základě klinické indikace. Hodnoty AST, ALT a celkového bilirubinu je třeba kontrolovat každý týden v prvním měsíci po intratekálním podání onasemnogenu abeparvoveku a během celého období snižování dávky kortikosteroidů. Pokud je pacient klinicky stabilní s nevýraznými nálezy na konci období postupného snižování dávky kortikosteroidů, jaterní funkce mají být nadále sledovány každé dva týdny po dobu dalšího měsíce. O snižování dávky systémových kortikosteroidů se nemá uvažovat, dokud není hladina AST/ALT nižší než $2 \times \text{ULN}$ (viz bod 4.2).

Pacienti se zhoršenými výsledky jaterních testů a/nebo se známkami či příznaky akutního onemocnění mají být okamžitě klinicky vyšetřeni a pečlivě sledováni. V případě podezření na poškození jater se doporučuje další vyšetření (např. albumin, protrombinový čas, PTT a INR). V případě potřeby se doporučuje rychlá konzultace s gastroenterologem nebo hepatologem.

Trombocytopenie

Přechodný pokles počtu trombocytů se většinou objevil první týden po podání intratekální injekce onasemnogenu abeparvoveku. Ve většině případů byly počty trombocytů $>75 \times 10^9/l$ a vrátily se na výchozí hodnotu do dvou týdnů po intratekální injekci onasemnogenu abeparvoveku.

Před podáním intratekální injekce onasemnogenu abeparvoveku je třeba stanovit počty trombocytů a ty pak pravidelně sledovat, a to první měsíc alespoň každý týden a na základě klinického doporučení, dokud se počet trombocytů nevrátí na výchozí hodnotu.

Trombotická mikroangiopatie

Může se vyskytnout trombotická mikroangiopatie (TMA). TMA se vyznačuje trombocytopenií, mikroangiopatickou hemolytickou anémií a akutním poškozením ledvin. Jedním z faktorů může být souběžná aktivace imunitního systému (např. infekce, vakcinace).

Doporučuje se rychlá pozornost k známám a příznakům TMA, protože TMA může vést k život ohrožujícím nebo fatálním následkům.

Trombocytopenie je klíčovým projevem TMA, proto je třeba pravidelně sledovat počty trombocytů po intratekální injekci onasemnogenu abeparvoveku, stejně jako známky a příznaky TMA, jako je hypertenze, snadná tvorba modřin, epileptické záchvaty (křeče) nebo snížený výdej moči. V případě, že se tyto známky a příznaky objeví v přítomnosti trombocytopenie, je třeba neprodleně provést další diagnostické vyšetření hemolytické anémie a renální dysfunkce. Pokud se objeví klinické známky, příznaky a/nebo laboratorní nálezy odpovídající TMA, je nezbytné se okamžitě poradit s hematologem a/nebo nefrologem, aby byl TMA léčen dle klinické indikace. Pacienti a pečovatelé mají být informováni o známkách a příznacích TMA a mají být poučeni, aby vyhledali neodkladnou lékařskou péči, pokud se takové příznaky objeví.

Periferní senzorická neuropatie

Při intratekální injekci onasemnogenu abeparvoveku se vyskytla periferní senzorická neuropatie. Podání intratekální injekce onasemnogenu abeparvoveku může vést k senzorickým příznakům (např. necitlivost, brnění, mravenčení nebo bolest v pažích, rukou, nohou a/nebo chodidlech), které se v klinických studiích projeví přibližně tři týdny po injekci. Příznaky vyžadující léčbu dalšími terapeutickými postupy mohou přetrvávat, ale mohou se také časem zlepšovat (viz bod 4.8). Senzorické příznaky naznačující periferní senzorickou neuropatii se mohou také objevit jako součást přirozeného průběhu SMA.

Na základě klinického obrazu pacienta je třeba zvážit kompletní neurologické vyšetření a další testy a/nebo léčbu symptomů. Pacienti a pečovatelé mají být informováni o známkách a příznacích periferní senzorické neuropatie a mají být poučeni, aby v případě výskytu takových příznaků neprodleně informovali svého lékaře.

Riziko tumorogenity v důsledku integrace vektorů

Existuje teoretické riziko tumorogenity v důsledku možné integrace DNA vektoru AAV onasemnogenu abeparvoveku do genomu hostitele.

Intratekální injekce onasemnogenu abeparvoveku je složena z nereplikujícího se vektoru AAV9, jehož DNA přetrvává převážně v epizomální formě. U genových terapií AAV byla hlášena náhodná integrace rekombinantní DNA vektoru AAV do lidské DNA. Klinický význam jednotlivých případů integrace není znám, ale uznává se, že jednotlivé případy integrace mohou potenciálně přispívat k riziku tumorogenity.

Dosud nebyly hlášeny žádné případy malignit související s léčbou onasemnogenem abeparvovekem podávaným intratekálně. V případě tumoru má být kontaktován držitel rozhodnutí o registraci s žádostí o pokyny k odběru vzorků pacientů pro testování.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení onasemnogenem abeparvovekem podávaným intratekální injekcí nemají darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky k transplantaci.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 3 ml dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vakcinace

Pokud to bude možné, harmonogram vakcinace je třeba upravit tak, aby umožnil podávání kortikosteroidů před intratekální injekcí onasemnogenu abeparvoveku a po ní. Doporučuje se sezónní profylaxe proti respiračnímu syncytiálnímu viru RSV. Pacientům léčeným kortikosteroidy v dávce způsobující imunosupresi (tj. ≥ 2 týdny dávky 20 mg nebo 2 mg/kg tělesné hmotnosti prednisolonu denně nebo jeho ekvivalent) nemají být podávány některé živé vakcíny, například spalničky, příušnice a zarděnky (MMR) a varicella.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání onasemnogenu abeparvoveku těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Není známo, zda má onasemnogen abeparvovek potenciál přecházet na plod u lidí. Proto ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, mají být léčeny přípravkem Itvisma pouze po důkladném posouzení poměru přínosů a rizik.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o přítomnosti onasemnogenu abeparvoveku v lidském mateřském mléce, o účincích na kojené dítě ani o účincích na tvorbu mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu onasemnogenu abeparvoveku na lidskou fertilitu. Ve studiích fertility na zvířatech neměl onasemnogen abeparvovek vliv na fertilitu samců ani samic myší při dávkách až $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg podávaných intravenózně (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Intratekální injekce onasemnogenu abeparvoveku má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti, u nichž se objeví závratě (viz bod 4.8), se mají vyvarovat řízení a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní údaje popsané v tomto bodě pocházejí od 127 pacientů ze studií COAV101B12301, COAV101B12302 a COAV101A12102 z 52týdenního období následného sledování (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po podání přípravku Itvisma byly infekce horních cest dýchacích (41,7 %), pyrexie (36,2 %), zvracení (28,3 %), bolest hlavy (13,4 %) a zvýšení hladiny jaterních enzymů (9,4 %). Mezi nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky patřilo zvracení (2,4 %), zvýšení hladin jaterních enzymů (1,6 %), bolest hlavy (1,6 %) a pyrexie (1,6 %). Hlášené nežádoucí účinky byly ve všech studiích podobné.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které byly identifikovány u přípravku Itvisma u pacientů léčených intratekální injekcí v doporučené dávce jsou uvedeny v tabulce 2. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence výskytu a třídy orgánových systémů MedDRA. Kategorie frekvence jsou odvozeny dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Tabulkový seznam nežádoucích účinků přípravku Itvisma

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů/preferované terminologie MedDRA a frekvence	
Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích ^{a)}
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Trombocytopenie ^{b)}
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy ^{c)}
Časté	Závrat ^{c)}
Časté	Periferní senzorická neuropatie ^{d)}
Časté	Hypestezie
Časté	Parestezie
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Zvýšení hladiny jaterních enzymů ^{e)}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Pyrexie
^{a)} Infekce horních cest dýchacích zahrnuje infekci horních cest dýchacích, virovou infekci horních cest dýchacích, rýmu a bolest orofaryngu. ^{b)} Trombocytopenie zahrnuje trombocytopenii a snížený počet trombocytů. ^{c)} Nežádoucí účinky považované za související s lumbální punkcí. ^{d)} Periferní senzorická neuropatie zahrnuje periferní senzorickou neuropatii a periferní neuropatii. ^{e)} Zvýšení hladiny jaterních enzymů zahrnuje zvýšení hladiny jaterních enzymů, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, hepatitidu, zvýšení hladin aminotransferáz a abnormální funkci jater.	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periferní senzorická neuropatie

V klinických studiích byly pozorovány případy periferní senzorické neuropatie (1,6 %) přibližně do tří týdnů po podání přípravku Itvisma. Pacienti trpěli hypestezií a parestezií. Tyto případy vyžadovaly dlouhodobou léčbu symptomů a některé symptomy na konci studie ještě zcela nevymizely.

Abnormality jaterních laboratorních hodnot

V klinických studiích byli všichni pacienti léčeni profylaxí kortikosteroidy. Většina pacientů dostávala doporučený imunomodulační režim s mediánem trvání přibližně 60 dní (viz bod 4.2). Zvýšení AST nebo ALT $> 3 \times$ ULN bylo po podání přípravku Itvisma pozorováno u 4,7 % pacientů. Zvýšení sérových aminotransferáz se po léčbě prednisolonem upravilo a pacienti se zotavili bez klinických následků.

Imunogenita

V klinických studiích COAV101B12301 a COAV101B12302 došlo u všech pacientů po jednorázové injekci přípravku Itvisma ke zvýšení sérových titrů protilátek proti AAV9 oproti výchozímu stavu. Medián sérových titrů protilátek proti AAV9 byl 12 měsíců po injekci přípravku Itvisma v obou studiích $> 1:800\,000$. Ve sledované populaci nebyla během 12měsíčního sledovacího období po podání dávky zaznamenána žádná jasná souvislost mezi hladinou protilátek proti AAV9 po podání a nálezy týkajícími se bezpečnosti nebo ztrátou účinnosti.

Během 12měsíčního období po injekci přípravku Itvisma ve studiích COAV101B12301 a COAV101B12302 byly pozitivní protilátky proti SMN pozorovány u 5/75 (6,7 %), respektive 2/27 (7,4 %) pacientů léčených přípravkem Itvisma. Nelze stanovit jasnou souvislost mezi pozitivní protilátkovou odpovědí proti SMN a bezpečností nebo účinností přípravku Itvisma během 12měsíčního období sledování po podání dávky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici klinické studie týkající se předávkování přípravkem Itvisma. Dávka přípravku Itvisma je jednorázová, fixní dávka a podává se pouze jednou, proto je předávkování považováno za nepravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, ATC kód: M09AX09

Mechanismus účinku

Onasemnogen abeparvovek je genová terapie navržená pro zavedení funkční kopie genu regulujícího přežití motorického neuronu (*SMN1*, *survival motor neuron*) do transdukčních buněk k řešení monogenní základní příčiny spinální svalové atrofie (SMA). Očekává se, že pokud bude zajištěn alternativní zdroj pro expresi SMN proteinů v motorických neuronech, podpoří se přežití a funkce transdukovaných motorických neuronů.

Onasemnogen abeparvovek je nereplikující se rekombinantní AAV vektor, který využívá kapsid viru AAV9 k zavedení stabilního a plně funkčního lidského transgenu SMN. Gen SMN1 přítomný v onasemnogenu abeparvoveku má setrvávat jako DNA epizom v jádru transdukovaných buněk a je stabilně exprimován v postmitotických buňkách. Transgen je zaveden do cílových buněk jako samostatně komplementární dvouvláknová molekula. Exprese transgenu je určována konstitutivním promotorem (cytomegalovirem podpořený kuřecí β -aktinový hybrid), který umožňuje kontinuální a setrvalou expresi SMN proteinu. Průkaz mechanismu účinku pochází převážně z neklinických studií.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie COAV101B12301 (STEER) fáze III u pacientů se SMA

Jedná se o 52týdenní randomizovanou dvojité zaslepenou multicentrickou studii se simulovanou procedurou jako kontrolou.

Účinnost byla hodnocena u 126 pacientů se SMA ve věku od 2 do < 18 let, kteří dosud nebyli léčeni a byli schopni sedět, ale nikdy nebyli schopni samostatně chodit. Pacienti byli randomizováni v poměru 3:2 a dostávali přípravek Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) lumbální intratekální injekcí ($n = 75$) nebo simulovanou procedurou ($n = 51$). Randomizace byla stratifikována podle věku a skóre dle rozšířené Hammersmithovy funkční motorické škály (HFMSE) před léčbou při screeningu. Pacienti se zvýšeným (referenční hodnota >1:50) výchozím titrem sérových protilátek proti AAV9 byli vyloučeni.

Primárním cílovým parametrem byla změna celkového skóre HFMSE oproti výchozímu stavu na konci sledovaného období, definovaného jako průměr hodnocení ve 48. a 52. týdnu v celkové studijní populaci (věková skupina od 2 do < 18 let) s přípravkem Itvisma ve srovnání s placebovou léčbou. Sekundárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s alespoň 3bodovým zlepšením celkového skóre HFMSE oproti výchozímu stavu na konci sledovaného období. HFMSE hodnotí motorické funkce u pacientů se SMA, kteří mají omezenou chůzi, a zahrnuje 33 stupňovaných položek hodnotících pohyby od sedu až po používání schodů. Každá položka je hodnocena od 0 do 2 s maximálním celkovým skóre 66. Vyšší skóre naznačuje lepší motorické funkce. Dalším sekundárním cílovým parametrem byla změna oproti výchozímu stavu v revidovaném modulu horních končetin (RULM) na konci sledovaného období. RULM je specifické hodnocení SMA používané k posouzení motorické funkce horních končetin (proximální a distální). RULM obsahuje 19 hodnocených položek (18 s hodnocením od 0 do 2 a 1 s hodnocením od 0 do 1) a maximální dosažitelné skóre je 37, přičemž vyšší skóre značí lepší motorické funkce.

Medián věku při screeningu byl 4,54 let (rozmezí: 2,0 až 16,5 let) a medián uváděného věku nástupu klinických známek a příznaků SMA byl 11 měsíců (rozmezí: 6 až 33 měsíců). Nejvyšší motorické milníky, kterých kdy pacienti dosáhli, zahrnovaly sezení, stání s oporou nebo bez ní nebo chůzi s oporou. Na začátku studie bylo průměrné skóre HFMSE 17,97 ve skupině léčené přípravkem Itvisma a 18,17 ve skupině se simulovanou kontrolní procedurou. Průměrné výchozí skóre RULM bylo 16,52 ve skupině léčené přípravkem Itvisma a 17,42 ve skupině se simulovanou kontrolní skupinou. Vstupní demografické charakteristiky byly mezi skupinou s přípravkem Itvisma a skupinou se simulovanou kontrolní procedurou vyvážené.

Analýza primárního cílového parametru prokázala statisticky významné a klinicky významné zlepšení skóre HFMSE oproti výchozímu stavu na konci sledovaného období ve skupině léčené přípravkem Itvisma ve srovnání se skupinou se simulovanou kontrolní procedurou (tabulka 3 a obrázek 1).

Tabulka 3 Primární cílový parameter ve studii COAV101B12301

Cílový parametr	Pacienti léčení přípravkem Itvisma (n=75)	Pacienti se simulovanou procedurou (n=51)
Průměrné celkové výchozí skóre HFMSE (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Průměrné celkové skóre HFMSE na konci sledovaného období ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Změna celkového skóre HFMSE ¹ oproti výchozímu stavu na konci Období 1 v celkové populaci studie (věková skupina od 2 do < 18 let) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Odhad rozdílu oproti simulované proceduře (95% CI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = Směrodatná odchylka

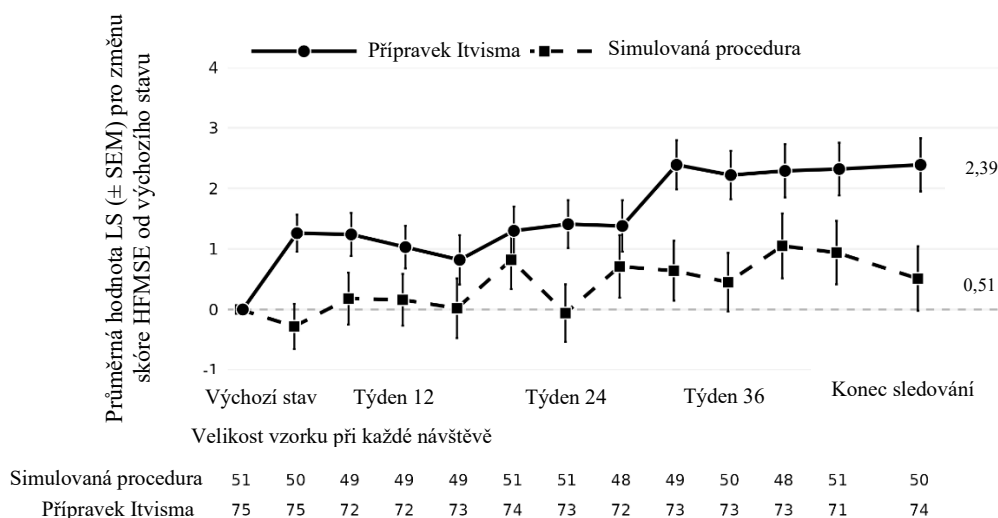
¹ Konec sledovaného období byl stanoven jako průměr hodnocení z 48. a 52. týdne.

² Hodnoceno s použitím populace pro úplnou analýzu (FAS), která zahrnovala všechny účastníky, kterým byl podáván přípravek Itvisma nebo kteří podstoupili simulovanou proceduru.

³ Průměr podle metody nejmenších čtverců (LS) (standardní chyba průměru [SEM])

⁴ Analýza opakovaných měření pomocí smíšeného modelu (MMRM) s fixními efekty zahrnovala jako kovariát léčbu, plánovanou návštěvu, interakci léčby a návštěvy, strata a celkové skóre HFMSE ve výchozím stavu.

Obrázek 1 Změna HFMSE oproti výchozímu stavu u pacientů ve věku od 2 do < 18 let ve studii COAV101B12301



Poznámka: Data představují průměr LS $\pm$ SEM; mezilehlé časové body jsou pouze popisné a nejsou kontrolovány z hlediska multiplicity.

Změna skóre RULM oproti výchozímu stavu na konci sledovaného období byla hodnocena ve skupině léčené přípravkem Itvisma a v kontrolní skupině se simulovanou procedurou. Průměrné zvýšení celkového skóre RULM od výchozího stavu do konce sledovaného období metodou nejmenších čtverců (LS) bylo 2,44 bodu ve skupině léčené přípravkem Itvisma a 0,92 bodu v kontrolní skupině se simulovanou procedurou. Rozdíl v léčbě ve výši 1,52 bodu ve prospěch skupiny léčené přípravkem Itvisma nedosáhl statistické významnosti (95% CI: 0,34; 2,71) při hladině alfa 0,0025 dle předem plánované strategie vícenásobného testování.

Procento pacientů s alespoň tříbodovým zlepšením celkového skóre HFMSE od výchozího stavu do konce sledovaného období bylo numericky vyšší ve skupině léčené přípravkem Itvisma (39,2 %) než v kontrolní skupině se simulovanou procedurou (26,0 %), ačkoli rozdíl nedosáhl statistické významnosti (poměr šancí (OR): 2,03; 95% CI: 0,9; 4,57).

U 67 ze 75 pacientů ze studie COAV101B12301, kteří dostávali přípravek Itvisma, pokračovalo sledování ještě další 3 měsíce po skončení původního sledovaného období. Během celkového sledovaného období trvajícího až 15 měsíců po podání přípravku Itvisma se průměrné skóre HFMSE dále zvyšovalo, což svědčí o zlepšení a udržení motorických funkcí.

Studie COAV101B12302 (STRENGTH) fáze III u pacientů se SMA dříve léčených jinými terapiemi modifikujícími průběh SMA

Jedná se o otevřenou, jednoramennou, multicentrickou studii fáze III hodnotící intratekální podání přípravku Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) u 27 pacientů se SMA ve věku od 2 do < 18 let (medián věku při screeningu: 7,0 roku; rozmezí: 2,3 až 17,6 roku), kteří ukončili předchozí léčbu SMA (nusinersen $n = 21$, risdiplam $n = 4$, nusinersen a risdiplam [ne současně] $n = 2$). Před léčbou přípravkem Itvisma pacienti dříve dostávali nusinersen po průměrnou dobu 4,3 roku (rozmezí: 1,86 až 6,18 roku) a risdiplam po průměrnou dobu 3,0 roku (rozmezí: 0,39 až 6,28 roku). Všichni pacienti byli schopni sedět, ale nikdy nebyli schopni samostatné chůze. Výchozí motorické funkce pacientů zahrnovaly sezení, stání s oporou nebo bez opory a/nebo chůzi s oporou. Pacienti s elevovaným (> 1:50) výchozím titrem protilátek proti AAV9 v séru byli vyloučeni.

V 52. týdnu pacienti vykazovali celkovou stabilizaci motorických funkcí měřených pomocí HFMSE ($n = 21$), s průměrnou (SD) změnou oproti výchozí hodnotě 0,17 (2,88), a RULM ($n = 21$), s průměrnou (SD) změnou oproti výchozí hodnotě 0,29 (2,85). Po úpravě podle věkové skupiny při vstupu byla upravená průměrná (LS) změna oproti výchozí hodnotě do 52. týdne u celkového skóre HFMSE a RULM 1,05 a 0,59. Většina pacientů vykazovala zachování výchozích motorických milníků nebo dosažení vyšších motorických milníků v 52. týdnu.

COAV101A12102 (STRONG) studie fáze I/II u pacientů se SMA

Jedná se o otevřenou studii fáze I/II, ve které byl přípravek Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) podán jako jednorázová intratekální injekce 25 pacientům ve věku od 6 měsíců do < 5 let v době podání. Všichni pacienti byli dosud neléčení a schopni samostatně sedět, ale nikdy nebyli schopni stát nebo chodit bez opory při vstupu do studie. Pacienti se zvýšeným titrem protilátek proti AAV9 v séru při vstupu (> 1:50) byli vyloučeni. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle věku při podání (6 měsíců až < 2 roky ($n = 13$); 2 až < 5 let ($n = 12$)). Medián věku při podání byl 17,7 měsíce (rozmezí: 7 až 23 měsíců) ve skupině 6 měsíců až < 2 roky a 33,7 měsíce (rozmezí: 26 až 55 měsíců) ve skupině 2 až < 5 let. Medián věku při nástupu klinických příznaků SMA byl 8,0 měsíce ve skupině 6 měsíců až < 2 roky a 8,5 měsíce ve skupině 2 až < 5 let.

Primárním ukazatelem účinnosti u pacientů ve věku od 2 do < 5 let byla změna výchozího stavu ve skóre HFMSE po 12 měsících od podání přípravku Itvisma. Průměrné skóre HFMSE (SD) činilo 14,8 (9,98) na počátku studie a 21,3 (11,94) po 12 měsících sledování. Primární analýza v této věkové skupině ukázala průměrnou změnu HFMSE metodou nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti) od výchozího stavu do 12. měsíce ve výši 6,0 bodů (3,7; 8,3).

Primárním ukazatelem účinnosti u pacientů ve věku 6 měsíců až < 2 roky byla schopnost samostatně stát po dobu alespoň 3 sekund (Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) – subtest hrubé motoriky, položka č. 40) při jakékoli návštěvě po výchozím stavu až do 12 měsíců po podání přípravku Itvisma. Primárního cíle nebylo dosaženo; 1 z 13 pacientů tento milník prokázal ve 12. měsíci.

Explorativní analýzy u pacientů ve věku 6 měsíců až < 2 roky ukazují zlepšení oproti výchozímu stavu v hrubé a jemné motorice, měřené pomocí subtestů hrubé a jemné motoriky Bayley-III. Všechny 13 pacientů vykázalo zlepšení oproti výchozímu stavu do 12. měsíce v celkovém skóre subtestů hrubé a/nebo jemné motoriky s průměrnou změnou (SD) oproti výchozímu stavu 6,7 (6,46) a 12,7 (3,71) v uvedeném pořadí. Dále v podskupině pacientů, kteří během studie dosáhli věku 2 let a měli alespoň sedm měsíců po zahájení studie data HFMSE (n = 6), všichni pacienti vykazovali zvýšení skóre HFMSE v rozmezí od 1 do 14 bodů (průměrná změna $\pm$ SD: $6,7 \pm 4,72$) od počátečního hodnocení HFMSE do konce 7. měsíce. Účinnost nebyla prokázána u věkové skupiny od 6 měsíců do 2 let.

Dvanáct z 25 pacientů ze studie COAV101A12102 bylo zařazeno do dlouhodobé studie trvající až 7,2 roku. K 30. červnu 2025 si většina pacientů udržela nebo dále zlepšila motorické funkce. Devět z 12 pacientů dostávalo v průběhu dlouhodobé studie souběžně léčbu nusinersenem nebo risdiplamem. Důvod souběžné léčby nusinersenem nebo risdiplamem není znám a nelze učinit závěr o účinku léčby u těchto pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Byly provedeny studie vylučování vektoru onasemnogenu abeparvoveku po intratekálním podání, které hodnotily množství vektorové DNA eliminované z těla prostřednictvím slin, moči, stolice a nosního sekretu.

Vektorová DNA onasemnogenu abeparvoveku byla po intratekálním podání detekovatelná ve vzorcích exkretů. Vylučování onasemnogenu abeparvoveku probíhalo primárně prostřednictvím stolice. Většina vektorové DNA (> 90 %) je vyloučena během 2 týdnů po podání dávky. Maximální vyloučené množství ve stolici bylo odhadnuto na 0,005 % až 0,03 % z celkové dávky. Maximální koncentrace ve stolici byla po intratekálním podání $1,2 \times 10^{14}$ vg přípravku ve studii COAV101B12301 více než stokrát nižší ve srovnání s intravenózním podáním $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (studie AVXS-101-CL-302 a AVXS-101-CL-303).

U pacientů ve věku od 6 měsíců do < 2 let se objem mozkomíšního moku zvyšuje 1,0 – až 1,6násobně. Na základě toho může být expozice onasemnogenu abeparvoveku v mozkomíšním moku u dětských pacientů ve věku od 6 měsíců do < 2 let až 1,6násobně vyšší ve srovnání s pacienty ve věku ≥ 2 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Biodistribuce

Po intratekálním podání u nehumánních primátů byl vektor široce distribuován s následnou expresí transgenu mRNA. Nejvyšší koncentrace vektorové DNA byla detekována v játrech, následně v dorzálních kořenových gangliích (DRG) a míše, a nejnižší koncentrace byla zjištěna v gonádách. Nejvyšší koncentrace transgenu mRNA se obvykle vyskytovala v srdci, játrech a svalch.

U myší, kterým byl podán onasemnogen abeparvovek intravenózně nebo intracerebroventrikulárně v PND1 (1. den narození) nebyl virový vektor detekován v zárodečných buňkách samců ani samic ve 3., 8. ani 24. týdnu po podání dávky. U mladých nehumánních primátů léčených virovým vektorem scAAV9, který se používá v přípravku obsahujícím onasemnogen abeparvovek, ale zde nesl transgen pro zelený fluorescenční protein (GFP) nebo mCherry, bylo prokázáno, že transdukuje oocyty cyklujících samic ve věku 13–17 měsíců, nikoli však semenotvorné tubuly ani zárodečné buňky u pohlavně dospělých samců, po intratekálním, intracisternálním a intravenózním podání.

U nehumánních primátů nebylo prokázáno, že by vysoké předexistující titry protilátek proti AAV9 v séru (odpovídající lidským hodnotám až přibližně 1:25 000) ovlivnily distribuci vektorové DNA scAAV9 (používaného v přípravku obsahujícím onasemnogen abeparvovek) v míše po intratekálním podání.

Obecná toxicita

Ve 12měsíční toxikologické studii provedené u mladých nehumánních primátů vedlo intratekální podání jedné dávky nasemnogenu abeparoveku v dávkách $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ nebo $6,0 \times 10^{13}$ vg/zvíře po 6 týdnech od podání k akutní, minimální až střední mononukleární zánětlivé reakci a degeneraci neuronů v dorzálních kořenových gangliích (DRG) a trigeminálních gangliích (TG), stejně jako k axonální degeneraci a/nebo glióze v míše. Po 12 měsících tyto neprogresivní nálezy částečně až zcela vymizely. Tyto nálezy u nehumánních primátů neměly žádná korelativní klinická pozorování, proto klinický význam u člověka není znám. Jaterní nálezy u mladých nehumánních primátů, včetně zvýšených hladin aminotransferáz a nekrózy jednotlivých hepatocytů, vykazovaly úplnou reverzibilitu po 12 měsících. Úroveň NOAEL (dávka bez pozorovaného nežádoucího účinku) nebyla identifikována kvůli zánětu a degeneraci v CNS/DRG/TG již při nejnižší dávce.

Genotoxicita a kancerogenita

Studie genotoxicity a kancerogenity nebyly u onasemnogenu abeparoveku provedeny.

Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studiích fertility a raného embryonálního vývoje (FEED) provedených u myši nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců ani samic po podání onasemnogenu abeparoveku intravenózně v dávkách $1,1 \times 10^{13}$ nebo $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

Ve studii vývoje embrya (EFD) a plodu u myši dostala březí zvířata intravenózní dávku buď $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg, nebo $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparoveku v 6. dni březosti (GD6). Nebyly zjištěny žádné známky mateřské toxicity, embryofetální toxicity, teratogenity ani snížené viability. DNA onasemnogenu abeparoveku nebyla detekována v žádné fetální tkáni v GD18, ačkoli vektorová DNA byla přítomna v placentě, ovariích a uteru.

Hodnota NOAEL pro studii EFD a studii FEED je $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, což odpovídá alespoň 7násobku doporučené klinické intratekální dávky na základě tělesné hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Chlorid hořečnatý
Chlorid sodný
Poloxamer 188
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Je třeba zabránit kontaktu léčivého přípravku se zdravotnickými prostředky vyrobenými z polyvinylchloridu (PVC), bisfenolu A (BPA), bis(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) nebo latexu.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rozmrazení

Po rozmrazení se nesmí přípravek znovu zmrazovat.

Může se uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C v původní krabičce po dobu 14 dnů. Před uložením přípravku do chladničky se musí na původní krabičce vyznačit datum příjmu.

Jakmile je dávka natažena do injekční stříkačky, může být uchovávána při teplotě 2 °C až 8 °C až 24 hodin, včetně maximálního 5hodinového limitu mimo chlazení během 24 hodin. Zlikvidujte injekční stříkačku obsahující vektor, pokud nebude aplikován během tohoto časového intervalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte zmrazené (≤ -60 °C).

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) okamžitě po přijetí.

Uchovávejte v původní krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Itvisma se dodává v jednodávkové čiré injekční lahvičce (5 ml cyklický olefinový polymer) se zátkou (20 mm chlorbutylová pryž) a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem s barevným plastovým víčkem. Jedna injekční lahvička má objem plnění 3 ml.

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rozmrazování

- Přípravek Itvisma rozmrazujte v chladničce (2 °C až 8 °C) přibližně 4 hodiny, nebo při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) přibližně 1 hodinu.
- Před intratekální injekcí má přípravek Itvisma dosáhnout pokojové teploty.
- Itvisma je čirý až mírně neprůhledný, bezbarvý až slabě bílý roztok. Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud si po rozmrazení nebo před podáním všimnete jakýchkoli částic, zakalení nebo změny barvy.
- Lahvičkou netřepejte.
- Po rozmrazení se nesmí léčivý přípravek znovu zmrazovat.
- Po rozmrazení se má přípravek Itvisma co nejdříve podat. Po natažení objemu dávky do injekční stříkačky může být uchováván v chladničce (2 °C až 8 °C) až 24 hodin, včetně maximálního limitu 5 hodin mimo chlazení v rámci 24 hodin. Zlikvidujte injekční stříkačku obsahující vektor, pokud nebude aplikován během této doby.

Opatření, která je třeba dodržet před zacházením nebo podáním léčivého přípravku

- S přípravkem Itvisma je třeba zacházet asepticky, za sterilních podmínek.
- Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMOs).
- Při zacházení nebo podání přípravku Itvisma je nutno používat osobní ochranné prostředky (včetně rukavic, bezpečnostních brýlí, laboratorního pláště, rukávů).
- Injekční lahvička musí být před použitím rozmrazena. Nepoužívejte přípravek Itvisma, pokud není rozmrazený.
- Bezprostředně před podáním dávky natáhněte obsah lahvičky do injekční stříkačky, odstraňte vzduch ze stříkačky, zkontrolujte, zda je v injekční stříkačce dávka 3 ml, injekční stříkačku uzavřete krytem a přeneste ji k místu aplikace u pacienta.
- Při sestavování injekční soupravy je nutné zajistit, aby povrch součástí, které přicházejí do styku s přípravkem Itvisma, byl vyroben z kompatibilních materiálů uvedených v tabulce 4. Součásti zařízení musí být označeny pro intratekální nebo neuraxiální použití.

Tabulka 4 Materiál a jednotlivé součásti injekční soupravy kompatibilní s přípravkem Itvisma

Součást	Materiál
Jehla 18 až 19 G pro natažení roztoku, délka maximálně 40 mm	Nerezová ocel
5 až 10ml injekční stříkačka ^a	Polypropylen
Kryt injekční stříkačky ^a	Polypropylen, polyethylen nebo metakrylát-akrylonitril-butadien-styren
Spinální jehla 22 až 27 G, dlouhá maximálně 156 mm	Nerezová ocel
^a Nesmí být vyrobeno z polyvinylchloridu (PVC), bisfenolu A (BPA), bis(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) ani latexu	

Opatření pro likvidaci a náhodnou expozici léčivému přípravku

- Veškerý rozlitý přípravek Itvisma je nutno otřít gázovými tampóny a potřísněné místo dezinfikovat chlorovým roztokem a následně ubrousit s alkoholem. Veškerý materiál použitý při čištění je nutno vložit do dvou odpadních pytlů a zlikvidovat podle místních pokynů pro nakládání s biologickým odpadem.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.
- Všechny materiály, které mohly přijít do styku s přípravkem Itvisma (např. injekční lahvička, všechny materiály použité k podání injekce včetně sterilních roušek a jehel) musí být zlikvidovány v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.
- Dbejte na to, aby nedošlo k náhodné expozici přípravkem Itvisma. Při náhodném zasažení kůže je postižené místo nutno důkladně očistit mýdlem a vodou po dobu nejméně 15 minut. Při náhodném zasažení očí je nutné postižené místo důkladně vyplachovat vodou po dobu nejméně 15 minut.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2038/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Spojené státy americké

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7c směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před použitím přípravku Itvisma v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí dohodnout na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu, s příslušnou národní regulační autoritou (NCA).

MAH zajistí, aby v každém členském státě (MS), kde je přípravek Itvisma na trhu, byl zdravotnickým pracovníkům (HCP), od kterých se očekává, že budou předepisovat, vydávat a podávat přípravek Itvisma, poskytnut následující informační balíček pro zdravotnické pracovníky:

- Souhrn údajů o přípravku
- Průvodce pro zdravotnické pracovníky

Průvodce pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčové informace:

- Před zahájením léčby:
 - Zhodnoťte vakcinační schéma pacienta;
 - Informujte pečovatele o hlavních rizicích spojených s přípravkem Itvisma a jejich známkách a příznacích, včetně hepatotoxicity, trombocytopenie, periferní senzorická neuropatie a TMA; o nutnosti pravidelného odběru krve; důležitosti medikace kortikosteroidy;
 - Informujte pečovatele o nutnosti zvýšené ostražitosti při prevenci, monitorování a léčbě infekce před a po podání přípravku Itvisma;
 - Pacienti mají být testováni na přítomnost protilátek AAV9.
- V době léčby:
 - Zkontrolujte, zda je celkový zdravotní stav pacienta vhodný pro podání přípravku Itvisma (např. vyřešení infekcí) nebo zda je odůvodněný odklad pro podání;
 - Zkontrolujte, zda byla léčba kortikosteroidy zahájena před podáním přípravku Itvisma.
- Po léčbě:
 - Léčba kortikosteroidy má pokračovat alespoň 2 měsíce a dávka kortikosteroidů nemá být snižována, dokud není hladina AST/ALT nižší než $2 \times \text{ULN}$ a všechny ostatní hodnoty, např. celkový bilirubin, se nevrátí do normálního rozmezí;
 - Je třeba provádět pečlivé a pravidelné sledování (klinické a laboratorní) individuálního zdravotního stavu pacienta po dobu nejméně 3 měsíců;
 - Okamžité posouzení pacientů se zhoršenými jaterními testy a/nebo se známkami či příznaky akutního onemocnění;
 - Pokud pacienti adekvátně nereagují na léčbu kortikosteroidy nebo je-li podezření na poškození jater, HCP se má poradit s gastroenterologem nebo hepatologem;
 - Pokud je podezření na TMA, je třeba se poradit s hematologem a/nebo nefrologem.
- Pacienti a pečovatelé mají být informováni o známkách a příznacích periferní senzorické neuropatie a mají být poučeni, aby v případě výskytu těchto příznaků neprodleně informovali lékaře. V případě podezření na periferní senzorickou neuropatii je třeba zvážit provedení kompletního neurologického vyšetření a dalších testů a/nebo léčbu příznaků na základě klinického obrazu pacienta.

MAH zajistí, aby byl v každém členském státě (MS), kde je přípravek Itvisma na trhu, poskytnut všem pečovatelům o pacienty, u kterých je plánována léčba přípravkem Itvisma nebo kterým byl podán přípravek Itvisma, následující informační balíček pro pacienta:

- Příbalová informace
- Průvodce pro pacienta/pečovatele

Informační balíček pro pacienta/pečovatele musí obsahovat následující klíčové informace:

- Co je SMA.
- Co je přípravek Itvisma a jak funguje.
- Pochopení rizik spojených s přípravkem Itvisma.
- Léčba přípravkem Itvisma: důležité informace před léčbou, v den léčby a po léčbě, včetně toho, kdy vyhledat lékařskou pomoc.
- Doporučuje se, aby pacienti před léčbou přípravkem Itvisma měli odpovídající celkový zdravotní stav (např. stav hydratace a výživy, nepřítomnost infekce), jinak může být nutné léčbu odložit.
- Itvisma může zvýšit riziko abnormálního srážení krve v malých krevních cévách (trombotická mikroangiopatie). Trombotická mikroangiopatie je závažná a může vést k úmrtí. Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékaře svého dítěte, pokud si všimnete známek a příznaků, jako jsou modřiny, epileptické záchvaty (křeče) nebo snížený výdej moči. Nejméně jedenkrát týdně po dobu prvního měsíce po léčbě budete Vy nebo Vaše dítě podstupovat pravidelné krevní testy, aby se zjistilo jakékoli snížení počtu krevních destiček, buněk odpovědných za srážení krve. V závislosti na hodnotách a dalších známkách a příznacích mohou být vyžadována další vyšetření.
- Itvisma může snížit počet krevních destiček (trombocytopenie). Případy se obecně vyskytly během prvního týdne po podání přípravku Itvisma pacientovi. Mezi možné známky nízkého počtu krevních destiček, na které si musíte dávat pozor po podání přípravku Itvisma Vám nebo Vašemu dítěti, patří abnormální tvorba modřin nebo krvácení. Promluvte si se svým lékařem nebo lékařem svého dítěte, pokud v případě Vašeho zranění nebo zranění Vašeho dítěte pozorujete známky jako jsou modřiny nebo krvácení trvající déle než obvykle.
- Itvisma může vést ke zvýšení enzymů (proteinů nacházejících se v těle) produkovaných játry. V některých případech může Itvisma ovlivnit funkci jater a vést k poškození jater. Mezi možné známky, na které si musíte dávat pozor po podání tohoto léku Vám nebo Vašemu dítěti, patří zvracení, žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očního bělma) nebo snížená bdělost. Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékaře svého dítěte, pokud si všimnete jakýchkoli příznaků naznačujících poškození jater. Před zahájením léčby přípravkem Itvisma bude Vám nebo Vašemu dítěti proveden krevní test, aby se zjistilo, jak dobře fungují játra. Vy nebo Vaše dítě budete také pravidelně podstupovat krevní testy po dobu nejméně 3 měsíců po léčbě, aby bylo možné sledovat zvýšení jaterních enzymů. V závislosti na hodnotách a známkách a příznacích mohou být vyžadována další vyšetření.
- Vy nebo Vaše dítě budete dostávat kortikosteroidy, jako je prednisolon, před léčbou přípravkem Itvisma a přibližně 2 měsíce, nebo déle po léčbě přípravkem Itvisma. Léčba kortikosteroidy pomůže zvládnout účinky přípravku Itvisma, jako je zvýšení jaterních enzymů, které by se u Vás nebo Vašeho dítěte mohlo rozvinout po léčbě přípravkem Itvisma.
- Informujte svého lékaře nebo lékaře svého dítěte v případě zvracení před nebo po léčbě přípravkem Itvisma, abyste se ujistili, že Vy nebo Vaše dítě nevynecháte dávku kortikosteroidů.
- Před a po léčbě přípravkem Itvisma je důležité předcházet infekcím tím, že se vyhnete situacím, které mohou zvýšit riziko rozvoje infekce u pacienta. Pečovatelé a osoby v úzkém kontaktu s pacientem mají dodržovat postupy prevence infekcí (např. hygiena rukou, správný způsob kašlání/kýchání, omezení potenciálních kontaktů). Okamžitě informujte lékaře v případě známek a příznaků naznačujících infekci před podáním, jako je infekce dýchacích cest (kašel, sípot, kýchání, rýma, bolest v krku nebo horečka), jelikož může být nutné podání odložit do vyléčení infekce, nebo i po objevení příznaků infekce až po léčbě přípravkem Itvisma, jelikož to může vést ke zdravotním komplikacím, které mohou vyžadovat naléhavou lékařskou péči.
- Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékaře svého dítěte, pokud u sebe nebo u svého dítěte po podání přípravku Itvisma pocítíte necitlivost, brnění, mravenčení nebo bolest v pažích, rukou, nohou a/nebo chodidlech. Může se jednat o známky periferní senzorické neuropatie.
- Další užitečné informace (podpůrná péče, místní organizace)
- Kontakty na lékaře/předepisujícího lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomů vektoru injekční roztok
onasemnogen abeparvovek

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje onasemnogen abeparvovek s nominální koncentrací 4×10^{13} genomů vektoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také trometamol, chlorid hořečnatý, chlorid sodný, poloxamer 188, kyselinu chlorovodíkovou a vodu pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička (3 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intratekální podání
Jednorázové použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Nutno použít do 14 dnů od přijetí
Datum přijetí:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené při teplotě $\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Uchovávejte v chladničce okamžitě po přijetí.
Uchovávejte v původní krabici.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.
Nepoužitý přípravek a odpadní materiál je nutno zlikvidovat v souladu s místními pokyny o nakládání s biologickým odpadem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2038/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomů vektoru injekční roztok
onasemnogen abeparvovek
Intratekální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomů vektoru injekční roztok onasemnogen abeparvovek

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Pokud pečujete o dítě, které bude léčeno přípravkem Itvisma, upozorňujeme, že pokud se v příbalové informaci objevuje slovo „Vy“, vztahuje se na dítě, není-li uvedeno jinak.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude podán tento přípravek, protože obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Itvisma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Itvisma
3. Jak se přípravek Itvisma podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se přípravek Itvisma uchovává
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Itvisma a k čemu se používá

Itvisma je typ léku označovaný jako genová terapie. Obsahuje léčivou látku onasemnogen abeparvovek. Přípravek genové terapie funguje tak, že do těla vnáší gen, který napravuje genetickou vadu. Gen je dopraven do buněk, kde je zapotřebí, pomocí upraveného viru, který nezpůsobuje u člověka onemocnění

Itvisma se používá k léčbě 5q spinální svalové atrofie (anglická zkratka je SMA), vzácného a závažného dědičného onemocnění. Používá se u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let s dědičnými mutacemi (změnami) postihujícími gen zvaný *SMN1*.

SMA propukne, pokud chybí gen potřebný k tvorbě nezbytné bílkoviny nazývané protein SMN (protein pro přežití motorického neuronu), nebo je tento gen abnormální. Nedostatek tohoto proteinu způsobuje odumírání nervů, které ovládají svaly (motorických neuronů). To má za následek ochabnutí svalů a jejich úbytek a pacient postupně přestává být schopen pohybu.

Léčivá látka přípravku Itvisma onasemnogen abeparvovek účinkuje tak, že poskytuje plně funkční gen SMN, který pomáhá tělu tvořit dostatek proteinu SMN pro přežití a udržení motorických neuronů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Itvisma

Nepoužívejte přípravek Itvisma

- jestliže jste alergický(á) na onasemnogen abeparvovek nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Lékař před léčbou provede test na přítomnost protilátek, aby mohl rozhodnout, zda je tento lék pro Vás vhodný.

Problémy s játry

Poradte se s lékařem nebo zdravotní sestrou předtím, než Vám bude podán tento lék, pokud jste měl(a) jakékoliv problémy s játry. Tento léčivý přípravek může způsobovat zvýšení hladiny enzymů (bílkovin) tvořených v játrech, což může být známkou problému s játry, nebo poškození jater. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli příznaky naznačující problémy s játry, včetně:

- zvracení;
- žloutenky (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), nebo;
- snížené bdělosti (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Před podáním přípravku Itvisma podstoupíte krevní testy k ověření, jak dobře játra fungují. Bude Vám podán lék zvaný kortikosteroid (například prednisolon), který pomůže zvládnout případné zvýšení hladiny jaterních enzymů, k němuž může dojít po podání přípravku Itvisma (viz bod 3 „Jak se přípravek Itvisma podává“).

Budete také podstupovat pravidelné krevní testy po dobu nejméně 3 měsíců po podání ke sledování změny ve fungování jater. Tyto testy budou prováděny častěji během prvních několika týdnů po podání přípravku Itvisma a v průběhu léčby kortikosteroidy, a poté méně často, pokud budou Vaše jaterní testy v normě.

Pravidelné krevní testy

Tento léčivý přípravek může snižovat počet krevních destiček (trombocytopenie). Po podání přípravku Itvisma je třeba věnovat pozornost možným známkám nízkého počtu krevních destiček, jako jsou abnormální vznik modřin nebo krvácení (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Většina hlášených případů nízkého počtu krevních destiček se objevila během prvního týdne po podání přípravku Itvisma.

Před podáním přípravku Itvisma podstoupíte krevní testy ke kontrole počtu krvinek (včetně červených krvinek a krevních destiček) ve Vašem těle. Budete v období po léčbě také podstupovat pravidelné krevní testy ke sledování změn počtu krevních destiček.

Problémy s nervy ovlivňující vnímání bolesti, teploty a dotyku (periferní senzorická neuropatie)

Při použití přípravku Itvisma se vyskytla periferní senzorická neuropatie. Příznaky se mohou objevit přibližně tři týdny po podání přípravku Itvisma. Mezi možné známky, na které je třeba dávat pozor po podání tohoto léku, patří necitlivost, brnění, mravenčení nebo bolest v pažích, rukou, nohou a/nebo chodidlech. Pokud se u Vás objeví některá z těchto známek, okamžitě informujte svého lékaře.

Abnormální srážení krve v malých krevních cévách (trombotická mikroangiopatie)

Může dojít k trombotické mikroangiopatii. Trombotická mikroangiopatie je závažný stav, při kterém se v nejmenších cévách po celém těle tvoří drobné krevní sraženiny. Je spojen s trombocytopenií, poklesem krevních destiček (složek, které napomáhají srážení krve) a destrukcí červených krvinek. Pokud se neléčí včas, může to ohrozit život. Vzniklé krevní sraženiny mohou ovlivnit ledviny. Lékař může chtít zkontrolovat krev (počet krevních destiček) a krevní tlak. Před zahájením léčby přípravkem Itvisma Vám bude proveden krevní test ke zjištění hladiny kreatininu, která slouží jako ukazatel funkce ledvin. Možné známky, které je třeba sledovat po podání přípravku Itvisma, zahrnují snadnou tvorbu modřin, epileptické záchvaty (křeče) nebo snížený výdej moči. Pokud se u Vás objeví některá z těchto známek, vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc.

Riziko nádorů spojených s možným vložením do DNA

Existuje možnost, že přípravky, jako je Itvisma, mohou být vloženy do DNA buněk lidského těla. V důsledku toho může Itvisma, vzhledem k povaze tohoto léčivého přípravku, přispívat k riziku vzniku nádorů. Je třeba, abyste si o tom promluvil(a) s lékařem. V případě vzniku nádoru může lékař odebrat vzorek pro další vyšetření.

Infekce

Infekce (např. nachlazení, chřipka nebo zánět nejmenších průdušek, tzv. bronchiolitida) před nebo po léčbě přípravkem Itvisma může vést k závažnějším komplikacím. Pečovatelé a další osoby v úzkém kontaktu s Vámi mají dodržovat postupy prevence infekcí (např. hygiena rukou, správný způsob kašlání/kýchání, omezení potenciálních kontaktů). Musíte dávat pozor na známky infekce, jako je kašel, dušnost, kýchání, rýma, bolest v krku nebo horečka. Okamžitě informujte lékaře, pokud si všimnete, že se u Vás **před** nebo **po** léčbě přípravkem Itvisma objeví jakékoli příznaky naznačující infekci. Pokud máte před zahájením léčby přípravkem Itvisma infekci, může lékař léčbu odložit, dokud infekce nevymizí.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Poté, co budete léčen(a) přípravkem Itvisma, nebudete moci darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky. Je to proto, že Itvisma je léčivý přípravek genové terapie.

Další léčivé přípravky a Itvisma

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Očkování

Vzhledem k tomu, že kortikosteroidy mohou ovlivnit imunitní (obránný) systém těla, lékař může rozhodnout o odložení podání některých očkování v době, kdy podstupujete léčbu kortikosteroidy (viz bod 3, „Jak se přípravek Itvisma podává“). Promluvte si s lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud máte nějaké dotazy.

Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o používání přípravku Itvisma u těhotných nebo kojících žen. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se před zahájením léčby přípravkem Itvisma se svým lékařem.

Řízení motorových vozidel a obsluha strojů

Pokud se u Vás objeví závratě, neříďte ani neobsluhujte stroje (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Nejprve se poraďte se svým lékařem.

Přípravek Itvisma obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné 3ml dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Itvisma podává

Doporučená dávka přípravku Itvisma je $1,2 \times 10^{14}$ genomů vektoru (vg). Přípravek Itvisma Vám bude podán pouze JEDNOU.

Přípravek Itvisma Vám bude podán v nemocničním prostředí pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů se SMA.

Přípravek Itvisma se podává injekcí do dolní části zad. Tato injekce, nazývaná lumbální punkce, se provádí zavedením jehly do prostoru kolem míchy. Během výkonu Vám může být také podán lék, který Vám pomůže uvolnit se nebo usnout. O péči po podání přípravku Itvisma se postará lékař.

Budete také užívat prednisolon (nebo jiný kortikosteroid) podávaný ústy, s čímž začnete 24 hodin před podáním přípravku Itvisma. Dávka kortikosteroidu také závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Celkovou dávku stanoví lékař.

Budete dostávat kortikosteroidy denně po dobu asi 2 měsíců po podání přípravku Itvisma nebo dokud se hladiny jaterních enzymů nevrátí na přijatelnou úroveň. Lékař bude pomalu snižovat dávku kortikosteroidu, dokud nebude možné léčbu zcela ukončit. Informujte svého lékaře, pokud se Vám před nebo po užití dávky kortikosteroidu udělá špatně; lékař tak může zajistit, abyste dostali celou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vyhleďte neodkladnou lékařskou péči, pokud se u Vás rozvine jakýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- modřiny nebo krvácení trvající delší dobu, než je obvyklé, pokud u Vás došlo k poranění – toto mohou být známky sníženého počtu krevních destiček (trombocytopenie)
- nervové problémy ovlivňující vnímání bolesti, teploty, dotyku (periferní senzorická neuropatie)
- pocity jako necitlivost, mravenčení, brnění (parestezie)
- snížená citlivost nebo vnímání (hypestezie)

Promluvte si s lékařem nebo se zdravotní sestrou, pokud se u Vás vyvinou jakékoli jiné nežádoucí účinky. Patří k nim:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce nosu a krku (horních cest dýchacích)
- horečka
- zvracení
- bolest hlavy

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvýšení hladiny jaterních enzymů v krevních testech
- závratě

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek Itvisma uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky, kteří budou připravovat a podávat léčivý přípravek.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Injekční lahvička se převáží zmrazená (při teplotě -60 °C nebo nižší).

Uchovávejte v původní krabici.

Po přijetí se musí injekční lahvička okamžitě uložit do chladničky (2 °C až 8 °C), a to v původní krabici. Léčba přípravkem Itvisma se musí zahájit během 14 dnů od přijetí injekční lahvičky.

Po rozmrazení se léčivý přípravek nesmí znovu zmrazovat a lze jej uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C v původní krabici po dobu 14 dnů.

Jakmile je dávka natažena do injekční stříkačky, může být uchovávána při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin, včetně maximální doby 5 hodin mimo chladničku v rámci tohoto 24hodinového období.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem. Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek bude podávat lékař, je lékař odpovědný za správnou likvidaci přípravku. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Itvisma obsahuje

- Léčivou látkou je onasemnogen abeparvovek. Jedna injekční lahvička obsahuje $1,2 \times 10^{14}$ genomů vektoru onasemnogenu abeparvoveku v 3 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou trometamol, chlorid hořečnatý, chlorid sodný, poloxamer 188, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH), voda pro injekci (viz také bod 2 „Itvisma obsahuje sodík”).

Jak Itvisma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Itvisma je čirý až lehce neprůhledný, bezbarvý až slabě bílý injekční roztok.

Přípravek Itvisma se dodává v krabici s jednou injekční lahvičkou obsahující nominální plnicí objem 3 ml. Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité upozornění: Před použitím si přečtěte souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Zacházení

- S přípravkem Itvisma je třeba zacházet asepticky, za sterilních podmínek.
- Před intratekální injekcí má přípravek Itvisma dosáhnout pokojové teploty. Přípravek Itvisma rozmrazujte v chladničce (2 °C až 8 °C) přibližně 4 hodiny nebo při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) přibližně 1 hodinu.
- Itvisma je čirý až mírně neprůhledný, bezbarvý až slabě bílý roztok. Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud si po rozmrazení nebo před podáním všimnete jakýchkoli částic, zakalení nebo změny barvy.
- Lahvičkou netřepejte.
- Po rozmrazení se nesmí léčivý přípravek znovu zmrazovat.
- Po rozmrazení se má přípravek Itvisma co nejdříve podat. Po natažení objemu dávky do injekční stříkačky může být uchováván v chladničce (2 °C až 8 °C) až 24 hodin, včetně maximálního limitu 5 hodin mimo chlazení v rámci 24 hodin. Zlikvidujte injekční stříkačku obsahující vektor, pokud nebude aplikován během této doby.

Příprava

- Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMOs).
- Při zacházení nebo podání přípravku Itvisma je nutno používat osobní ochranné prostředky (včetně rukavic, bezpečnostních brýlí, laboratorního pláště, rukávů).
- Při sestavování injekční soupravy je nutné zajistit, aby povrch součástí, které přicházejí do styku s přípravkem Itvisma, byl vyroben z kompatibilních materiálů uvedených v tabulce níže. Součásti zařízení musí být označeny pro intratekální nebo neuraxiální použití.

Materiál a jednotlivé součásti injekční soupravy kompatibilní s přípravkem Itvisma

Součást	Materiál
Jehla 18 až 19 G pro natažení roztoku, délka maximálně 40 mm	Nerezová ocel
5 až 10ml injekční stříkačka ^a	Polypropylen
Kryt injekční stříkačky ^a	Polypropylen, polyethylen nebo metakrylát-akrylonitril-butadien-styren
Spinální jehla 22 až 27 G, dlouhá maximálně 156 mm	Nerezová ocel
^a Nesmí být vyrobeno z polyvinylchloridu (PVC), bisfenolu A (BPA), bis(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP) ani latexu	

Způsob podání

Intratekální podání. Léčba má být prováděna intratekálně pomocí lumbální punkce zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s prováděním lumbální punkce.

- Bezprostředně před podáním dávky natáhněte obsah lahvičky do injekční stříkačky, odstraňte vzduch ze stříkačky, zkontrolujte, zda je v injekční stříkačce dávka 3 ml, injekční stříkačku uzavřete krytem a přeneste ji k místu aplikace u pacienta.
- Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, je třeba zvážit sedativa.
- Lze zvážit použití zobrazovacích metod k navedení intratekální injekce přípravku.
- Před a po intratekální injekci má být pacient vyšetřen, zda nevykazuje potenciální stavy související s lumbální punkcí, aby se předešlo závažným komplikacím výkonu.

- Před podáním přípravku odstraňte 3 ml mozkomíšního moku (CSF) pomocí jehly pro lumbální punkci.
- Itvisma se podává jako jednorázová bolusová intratekální injekce přibližně během 1 až 2 minut.
- Po intratekální injekci se doporučuje umístění do Trendelenburgovy polohy (v závislosti na klinickém stavu pacienta).

Náhodná expozice

Dbejte na to, aby nedošlo k náhodné expozici přípravkem Itvisma.

Při náhodném zasažení kůže je postižené místo nutno důkladně očistit mýdlem a vodou po dobu nejméně 15 minut. Při náhodném zasažení očí je nutné postižené místo důkladně vyplachovat vodou po dobu nejméně 15 minut.

Veškerý rozlitý přípravek Itvisma je nutno otřít gázovými tampóny a potřísněné místo dezinfikovat chlorovým roztokem a následně ubrousit s alkoholem. Veškerý materiál použitý při čištění je nutno vložit do dvou odpadních pytlů a zlikvidovat podle místních pokynů pro nakládání s biologickým odpadem.

Likvidace

Všechny materiály, které mohly přijít do styku s přípravkem Itvisma (např. injekční lahvička, všechny materiály použité k podání injekce včetně sterilních roušek a jehel) musí být zlikvidovány v souladu s místními pokyny pro nakládání s biologickým odpadem.