

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

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

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

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hvert enkelt dosis hætteglas indeholder $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer (vg) af onasemnogene abeparvovec i 3 ml opløsning. Onasemnogene abeparvovec intratekal injektion har en nominel koncentration på 4×10^{13} vg/ml, og hvert hætteglas indeholder en ekstraherbar mængde på mindst 3 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

En klar til let uigennemsigtig, farveløs til svagt hvid opløsning med pH på 7,7 til 8,3 og osmolaritet på 390 til 430 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Itvisma er indiceret til behandling af 5q spinal muskelatrofi (SMA) med en biallel mutation i *SMN1*-genet hos patienter i alderen 2 år og ældre.

4.2 Dosering og administration

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

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

- antistoftest af AAV9 med anvendelse af en relevant, valideret analyse (se pkt. 4.4),
- leverfunktion: alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og total bilirubin (se pkt. 4.4),
- kreatinin og
- komplet blodtælling (inklusive hæmoglobin-niveau og trombocytal) (se pkt. 4.4).

Det anbefales, at patienterne er klinisk stabile i deres generelle helbredstilstand inden injektion (se pkt. 4.4). Benefit/risk-profilen for Itvisma hos patienter, der har respirationssvigt, får permanent ventilation og/eller er ude af stand til at synke, er ikke fastlagt.

Patienter, der tidligere er blevet behandlet med onasemnogene abeparvovec (uanset administrationsvej) bør ikke få behandling med Itvisma, da behandlingen persisterer i celler, der ikke deler sig (se pkt. 5.1).

Dosering

Itvisma administreres som en enkeltdosis på $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Immunmodulerende behandlingsplan

Immunmodulering med kortikosteroider anbefales til at dæmpe immunresponsen. Stigninger i lever aminotransferaser eller fald i trombocytter kan forekomme efter behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8). Om muligt bør patientens vaccinationsprogram tilpasses samtidig administration af kortikosteroider inden og efter injektionen med Itvisma (se pkt. 4.5).

Tabel 1 viser det anbefalede immunmodulerende regime inden og efter injektion.

Tabel 1 Anbefalet immunmodulerende regime inden og efter injektion

Inden injektion	24 timer inden injektion med Itvisma	Prednisolon oralt 1 mg/kg/dag (eller tilsvarende)
Efter injektion	30 dage (inklusive dagen for administration af Itvisma)	Prednisolon oralt 1 mg/kg/dag (eller tilsvarende)
	Efterfulgt af 28 dage:	Systemiske kortikosteroider bør nedtrappes gradvist
	<i>For patienter med ikke markante fund (normal klinisk undersøgelse, total bilirubin, og hvis ALAT- og ASAT-værdier begge er under $2 \times$ den øvre normalgrænse (ULN)) ved slutningen af 30-dages perioden:</i>	Nedtrap prednisolon (eller tilsvarende, hvis et andet kortikosteroid anvendes) fx ved reduktioner på 0,20 mg/kg/dag pr. uge over mindst 4 uger for oral prednisolon
	eller	
	<i>For patienter med anomalier i leverfunktion ved slutningen af 30-dages perioden: fortsættelse, indtil ASAT- og ALAT-værdierne begge er under $2 \times$ ULN, og alle øvrige undersøgelser (fx total bilirubin) igen er inden for normalområdet, efterfulgt af nedtrapning over 28 dage eller længere hvis nødvendigt.</i>	Systemiske kortikosteroider (svarende til oral prednisolon 1 mg/kg/dag) Systemiske kortikosteroider bør nedtrappes gradvist

På baggrund af patientens kliniske forløb, bør det straks overvejes at søge råd hos en gastroenterolog eller hepatolog, hvis patienterne på noget tidspunkt ikke reagerer tilstrækkeligt på det, der svarer til 1 mg/kg/dag oral prednisolon, samt at justere i henhold til det anbefalede immunmodulerende regime inklusive øget dosis, længere varighed eller forlængelse af nedtrapning af kortikosteroid (se pkt. 4.4). Hvis oral kortikosteroidbehandling ikke tåles eller ikke er effektiv, bør intravenøs kortikosteroidbehandling overvejes, hvis det er klinisk indiceret.

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

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Sikkerhed og virkning af Itvisma hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt. Justering af dosis bør ikke overvejes.

Nedsat leverfunktion

Behandling med Itvisma bør overvejes nøje hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Justering af dosis bør ikke overvejes.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Itvistma hos børn i alderen under 2 år er ikke klarlagt. De aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives en anbefaling om dosering til børn i alderen 6 måneder til < 2 år. Der foreligger ingen data hos børn i alderen < 6 måneder.

Voksen population

Der foreligger ingen data fra kliniske studier for patienter i alderen 18 år og ældre.

Administration

Til intratekal anvendelse. Behandlingen skal administreres intratekalt via lumbalpunktur af sundhedspersonale med erfaring i udførelse af lumbalpunkture.

- Umiddelbart før dosering skal indholdet af hætteglasset trækkes op i sprøjten, luften skal fjernes fra sprøjten, dosisvolumen på 3 ml skal bekræftes i sprøjten, og sprøjten skal lukkes med hætte og leveres til det sted, hvor injektionen skal foretages.
- Sedation bør overvejes, hvis det er indiceret af patientens kliniske status.
- Billeddannelsesteknikker til at vejlede intratekal injektion kan overvejes.
- Patienten skal vurderes før og efter intratekal injektion for tilstedeværelse af potentielle tilstande relateret til lumbalpunktur for at undgå alvorlige komplikationer i forbindelse med proceduren.
- Inden administration udtages 3 ml cerebrospinalvæske (CSF) ved hjælp af en lumbalpunkturkanyale.
- Itvisma administreres som en intratekal enkeltdosis bolusinjektion over ca. 1 til 2 minutter.
- Efter den intratekale injektion anbefales placering i Trendelenburg-leje (afhængig af patientens kliniske status).

For detaljerede instruktioner om klargøring, håndtering, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Årsager til at udsætte behandling

På grund af risikoen for alvorlig immunreaktion, er det anbefalet, at patienterne er klinisk stabile i deres generelle helbredstilstand (fx hydrerings- og ernæringstilstand, fravær af infektioner, respiratorisk status) inden injektion. Itvisma skal udsættes hos patienter med infektion, enten akut (fx respiratorisk) eller kronisk ukontrolleret, indtil infektionen er forsvundet, og patienten er klinisk stabil. Der må ikke være kliniske tegn eller symptomer på infektion til stede på tidspunktet for injektion.

Præ-eksisterende immunitet mod AAV9

I kliniske studier med Itvisma skulle patienterne have titre af anti-AAV9-antistoffer $\leq 1:50$ i serum ved *baseline*. Itvismas sikkerhed og virkning hos patienter med forhøjet anti-AAV9-antistoftitre er ikke blevet evalueret hos mennesker.

Levertoksicitet

Levertoksicitet, som generelt manifesterer sig som forhøjede ALAT- og/eller ASAT-niveauer, er forekommet ved intratekal injektion af onasemnogene abeparvovec (se pkt. 4.8). For at mindske potentielle stigninger i aminotransferaser, skal der administreres et systemisk kortikosteroid til alle patienter før og efter intratekal injektion. For immunmedieret levertoksicitet kan det være nødvendigt at justere det immunmodulerende regime inklusive længere varighed, øget dosis, eller forlængelse af nedtrapningen af kortikosteroid (se pkt. 4.2).

Patienter med præ-eksisterende leverinsufficiens eller akut virusinfektion i leveren kan have øget risiko for leverskade. Patienter med forhøjede leverfunktionstest er ikke blevet undersøgt i kliniske studier med intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec.

Før intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec skal alle patienters leverfunktion undersøges med en klinisk undersøgelse og laboratorieprøver. Leverfunktion bør monitoreres i mindst 3 måneder efter administration af intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec, samt på andre tidspunkter som klinisk indiceret. ASAT, ALAT og total bilirubin bør måles ugentligt i den første måned efter administration af intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec og under perioden med nedtrapning af kortikosteroid. Hvis patienten er klinisk stabil uden bemærkelsesværdige fund ved slutningen af perioden med nedtrapning af kortikosteroider, bør leverfunktionen fortsat monitoreres hver anden uge i endnu en måned. Nedtrapning af systemiske kortikosteroider bør ikke overvejes, før ASAT/ALAT niveauer er under $2 \times \text{ULN}$ (se pkt. 4.2).

Patienter med forværring i leverfunktionstestresultater og/eller tegn eller symptomer på akut sygdom, bør straks blive klinisk evalueret og monitoreret tæt. I tilfælde hvor leverskade mistænkes, anbefales yderligere undersøgelser (fx albumin, protrombintid, PTT, og INR). Omgående konsultation hos en gastroenterolog eller hepatolog anbefales, hvis nødvendigt.

Trombocytopeni

Forbigående fald i trombocytaltal blev typisk observeret inden for den første uge efter administration af intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec. I de fleste tilfælde var trombocytaltallet $> 75 \times 10^9/l$ og vendte tilbage til *baseline* to uger efter intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec.

Trombocytaltal bør måles inden intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec og bør monitoreres regelmæssigt derefter, minimum hver uge i den første måned og som klinisk indiceret, indtil trombocytaltal igen er som ved *baseline*.

Trombotisk mikroangiopati

Der kan forekomme trombotisk mikroangiopati (TMA). TMA er karakteriseret ved trombocytopeni, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi og akut nyreskade. Samtidig aktivering af immunsystemet (fx infektioner, vaccinationer) kan være en bidragende faktor.

Omgående opmærksomhed på tegn og symptomer på TMA tilrådes, da TMA kan resultere i livstruende eller dødelige udfald.

Trombocytopeni er en vigtig komponent af TMA, og derfor skal trombocytal monitoreres regelmæssigt efter intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec. Det samme gælder tegn og symptomer på TMA, såsom hypertension, tendens til at få blå mærker, krampeanfald eller nedsat urinproduktion. Hvis disse tegn og symptomer forekommer samtidig med trombocytopeni, skal der straks foretages yderligere diagnostisk vurdering for hæmolytisk anæmi og nedsat nyrefunktion. Hvis kliniske tegn, symptomer og/eller laboratorieresultater forekommer, der er forenelige med TMA, skal en hæmatolog og/eller nefrolog straks konsulteres med henblik på at håndtere TMA, som klinisk indiceret. Patienter og omsorgspersoner bør informeres om tegn og symptomer på TMA og bør rådgives til at søge akut lægehjælp, hvis sådanne symptomer opstår.

Perifer sensorisk neuropati

Perifer sensorisk neuropati er forekommet ved intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec. Administration af onasemnogene abeparvovec som intratekal injektion kan medføre sensoriske symptomer (fx følelsesløshed, en snurrende eller prikkende fornemmelse eller smerter i arme, hænder, ben og/eller fødder), som i kliniske studier er set med debut ca. tre uger efter injektionen. Symptomer, hvor yderligere behandling var nødvendig, kan persistere, men kan også gradvist forbedres over tid (se pkt. 4.8). Sensoriske symptomer, som tyder på perifer sensorisk neuropati, kan også forekomme som en del af det naturlige forløb af SMA.

Komplet neurologisk vurdering og anden test og/eller symptombehandling bør overvejes på baggrund af patientens kliniske præsentation. Patienter og omsorgspersoner bør informeres om tegn og symptomer på perifer sensorisk neuropati og rådes til straks at underrette lægen, hvis sådanne symptomer opstår.

Risiko for tumorgenicitet som resultat af vektorintegration

Der er en teoretisk risiko for tumorgenicitet på grund af potentiel integration af AAV-vektorens DNA fra onasemnogene abeparvovec i værtsgenomet.

Intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec består af en ikke-replikerende AAV9-vektor, hvis DNA stort set forbliver i episomal form. Tilfældig integration af rekombinant AAV-vektor DNA ind i humant DNA er blevet rapporteret med AAV genterapier. Den kliniske relevans af individuelle integrationshændelser er ukendt, men det anerkendes, at individuelle integrationshændelser potentielt kan bidrage til en risiko for tumorgenicitet.

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

Blod-, organ-, vævs- og celledonation

Patienter behandlet med intratekal injektion med onasemnogen abeparvovec bør ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 3 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Vaccinationer

Patientens vaccinationsprogram bør om muligt justeres, så det passer til samtidig administration af kortikosteroider inden og efter intratekal injektion med onasemnogene abeparvovec. Sæsonbestemt respiratorisk syncytialvirus (RSV)-profylakse anbefales. Levende vacciner såsom mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) og skoldkopper bør ikke administreres til patienter på en immunsupprimerende steroiddosis (dvs. ≥ 2 ugers daglig administration af 20 mg eller 2 mg/kg legemsvægt prednisolon eller tilsvarende).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af onasemnogene abeparvovec til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om onasemnogene abeparvovec potentielt kan overføres til fosteret hos mennesker. Derfor skal kvinder, der er gravide eller kan blive gravide, kun behandles med Itvisma efter grundig benefit/risk-vurdering.

Amning

Der foreligger ingen information om tilstedeværelsen af onasemnogene abeparvovec i brystmælk, virkningerne på det ammede spædbarn eller virkningerne på mælkeproduktionen. Det skal beslutes, om amning skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om onasemnogene abeparvovecs virkning på menneskers fertilitet. I fertilitetsforsøg hos dyr påvirkede onasemnogene abeparvovec ikke fertiliteten hos han- eller hunmus ved doser på op til $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg administreret intravenøst (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Onasemnogene abeparvovec intratekal injektion påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, der oplever svimmelhed (se pkt. 4.8), bør undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De sikkerhedsdata, der er beskrevet i dette punkt, stammer fra 127 patienter fra studierne COAV101B12301, COAV101B12302 og COAV101A12102 over en opfølgingsperiode på 52 uger (se pkt. 5.1). De hyppigst rapporterede bivirkninger efter administration af Itvisma var infektion i de øvre luftveje (41,7 %), pyreksi (36,2 %), opkastning (28,3 %), hovedpine (13,4 %) og forhøjede leverenzymen (9,4 %). De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var opkastning (2,4 %), forhøjede leverenzymen (1,6 %), hovedpine (1,6 %) og pyreksi (1,6 %). De rapporterede bivirkninger var sammenlignelige på tværs af studierne.

Bivirkningstabel

De bivirkninger, som er identificeret ved Itvisma hos patienter behandlet med intratekal injektion ved den anbefalede dosis, vises i tabel 2. Bivirkningerne er inddelt i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne er inddelt i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2 Liste over bivirkninger ved Itvisma

Bivirkninger inddelt efter MedDRA systemorganklasse/foretrukken term og hyppighed	
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Infektion i de øvre luftveje ^{a)}
Blod og lymfesystem	
Almindelig	Trombocytopeni ^{b)}
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine ^{c)}
Almindelig	Svimmelhed ^{c)}
Almindelig	Perifer sensorisk neuropati ^{d)}
Almindelig	Hypæstesi
Almindelig	Paræstesi
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Opkastning
Lever og galdeveje	
Almindelig	Forhøjede leverenzym ^{e)}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Pyreksi
^{a)} Infektion i de øvre luftveje inkluderer infektion i de øvre luftveje, virusinfektion i de øvre luftveje, rhinitis og orofaryngeale smerter.	
^{b)} Trombocytopeni inkluderer trombocytopeni og nedsat trombocytal.	
^{c)} Bivirkninger, der anses for at være relateret til lumbalpunkturnproceduren.	
^{d)} Perifer sensorisk neuropati inkluderer perifer sensorisk neuropati og perifer neuropati.	
^{e)} Forhøjede leverenzym inkluderer forhøjede leverenzym, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, hepatitis, hypertransaminasæmi og unormal leverfunktion.	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Perifer sensorisk neuropati

I kliniske studier er der observeret tilfælde af perifer sensorisk neuropati (1,6 %) inden for ca. tre uger efter administration af Itvisma. Patienter præsenterede sig med hypæstesi og paræstesi. Disse tilfælde krævede langvarig symptombehandling og nogle symptomer var ikke fuldt ophørt ved afslutningen af studiet (se pkt. 4.4).

Unormale leverlaboratorieprøver

I kliniske studier fik alle patienter profylakse med kortikosteroider. Størstedelen af patienterne fik det anbefalede immunmodulerende regime med en medianvarighed på ca. 60 dage (se pkt. 4.2). ASAT- eller ALAT-stigninger $>3 \times \text{ULN}$ blev observeret hos 4,7 % af patienterne efter administration af Itvisma. Transaminase-stigninger i serum forsvandt med prednisolonbehandling, og patienterne kom sig uden kliniske følgevirkninger.

Immunogenicitet

I de kliniske studier COAV101B12301 og COAV101B12302 forekom der efter en enkelt injektion med Itvisma, stigninger i anti-AAV9-antistoftitre i serum fra *baseline* hos alle patienter. Median anti-AAV9-antistoftitre i serum ved 12 måneder efter injektion med Itvisma var > 1:800.000 i begge studier. Der blev ikke observeret nogen tydelig sammenhæng mellem niveauet af anti-AAV9-antistoffer efter administration og sikkerhedsfund eller tab af effekt i den undersøgte population i opfølgningsperioden på 12 måneder efter dosering.

I løbet af de 12 måneder efter injektion med Itvisma i studierne COAV101B12301 og COAV101B12302, blev der observeret positive anti-SMN-antistoffer hos henholdsvis 5/75 (6,7 %) og 2/27 (7,4 %) patienter, der fik behandling med Itvisma. Der kan ikke fastlægges en tydelig sammenhæng mellem et positivt anti-SMN-antistofrespons og Itvismas sikkerhed eller virkning i opfølgningsperioden på 12 måneder efter dosering.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske studier vedrørende overdosering af Itvisma. Itvisma dosis er en enkelt, fast dosis og administreres kun én gang. Derfor anses overdosering for usandsynlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Onasemnogene abeparvovec er en ikke-replikerende rekombinant AAV-vektor, der anvender AAV9-kapsidet til at tilføre et stabilt, fuldt funktionelt humant *SMN*-transgen. *SMN1*-genet, der findes i onasemnogene abeparvovec, er udviklet til at opholde sig som et DNA-episom i nucleus af transducerede celler og er stabilt udtrykt i postmitotiske celler. Transgenet introduceres i målcellerne som et selvkomplementært, dobbeltstrengt molekyle. Transgenets ekspression drives af en essentiel promotor (cytomegalovirus-forstærket kyllinge- β -aktin-hybrid), der forårsager kontinuerlig og vedvarende ekspression af SMN-proteinet. Bevis for virkningsmekanismen stammer primært fra ikke-kliniske studier.

Klinisk virkning og sikkerhed

COAV101B12301 (STEER) fase III studie med patienter med SMA

Dette er et 52-uger, randomiseret, dobbeltblindet, sham-procedurekontrolleret multicenterstudie.

Virkning blev vurderet hos 126 patienter med SMA i alderen 2 til < 18 år, som var behandlingsnaive og i stand til at sidde, men som aldrig kunne gå uden støtte. Patienterne blev randomiseret i forholdet 3:2 og fik Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) ved lumbal intratekal injektion (n = 75) eller sham-procedure (n = 51). Randomisering blev stratificeret efter alder og *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE)-score før behandling ved screening. Patienter med forhøjet (i forhold til > 1:50) anti-AAV9-antistofniveauer i serum ved *baseline* blev ekskluderet.

Det primære endepunkt var ændringen fra *baseline* i den samlede HFMSE-score ved afslutningen af opfølgning, defineret som gennemsnittet af vurderingen ved uge 48 og uge 52 i den samlede studiepopulation (aldersgruppe 2 til < 18 år) med Itvisma sammenlignet med sham-procedure. Et sekundært endepunkt var andelen af patienter med mindst 3 points forbedring fra *baseline* i den samlede HFMSE-score ved afslutningen af opfølgning. HFMSE vurderer motorisk funktion hos patienter med SMA, som har begrænset gangfunktion, og består af 33 graderede punkter, der vurderer bevægelser fra at sidde til at gå på trapper. Hvert punkt scores fra 0 til 2, med en maksimal samlet score på 66. Højere score indikerer bedre motorisk funktion. Et andet sekundært endepunkt var ændringen fra *baseline* i *Revised Upper Limb Module* (RULM) ved afslutningen af opfølgning. RULM er en SMA-specifik vurdering, der anvendes til at evaluere motorisk funktion i overekstremiteter (proksimalt og distalt). RULM indeholder 19 graderede punkter (18 scores fra 0 til 2, og 1 score fra 0 til 1), og den højeste score, der kan opnås, er 37. En højere score indikerer bedre motorisk funktion.

Medianalderen ved screening var 4,54 år (interval: 2,0 til 16,5 år), og den rapporterede medianalder for debut af kliniske tegn og symptomer på SMA var 11 måneder (interval: 6 til 33 måneder). Patienternes højeste motoriske milepæl nogensinde opnået omfattede at kunne sidde, stå med eller uden støtte eller gå med støtte. Ved *baseline* var det gennemsnitlige HFMSE-score 17,97 og 18,17 i henholdsvis den gruppe, der fik behandling med Itvisma og sham-kontrolgruppen. Gennemsnittet for RULM-score ved *baseline* var 16,52 i den gruppe, der fik behandling med Itvisma, og 17,42 i sham-kontrolgruppen. De demografiske karakteristika ved *baseline* var afbalanceret mellem Itvisma- og sham-procedurearmen.

Analysen af det primære endepunkt viste en statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld forbedring i HFMSE-scorer fra *baseline* ved afslutningen af opfølgning i den gruppe, der fik behandling med Itvisma, sammenlignet med sham-kontrolgruppen (tabel 3 og figur 1).

Tabel 3 Primært endepunkt i studiet COAV101B12301

Endepunkt	Itvisma-behandlede patienter (N=75)	Sham-kontrol patienter (N=51)
Gennemsnitlig samlet HFMSE-score ved <i>baseline</i> (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Gennemsnitlig samlet HFMSE-score ved afslutningen af opfølgning ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Ændring fra <i>baseline</i> i samlet HFMSE-score ² ved afslutningen af opfølgning i den samlede studiepopulation (aldersgruppe 2 til < 18 år) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Forskel fra sham Estimat (95 % CI)	1,88 (0,51 - 3,25)	

SD = Standardafvigelse

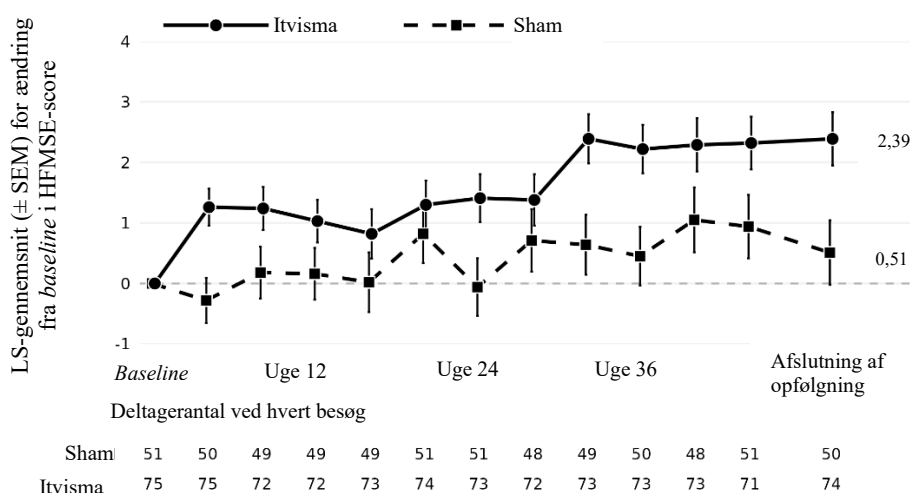
¹ Afslutningen af opfølgning var defineret som gennemsnittet af vurderingen ved uge 48 og uge 52.

² Vurderet ved brug af FAS-populationen (fuldt analysesæt), som omfattede alle deltagere, der blev doseret med Itvisma eller fik foretaget sham-proceduren.

³ Mindste kvadraters (LS) gennemsnit (standardfejl for gennemsnit [SEM])

⁴ *Mixed Model Repeated Measure* (MMRM)-analyse med faste effekter omfattede behandling, planlagt besøg, behandling ved besøginteraktion, strata samt den samlede HFMSE-score ved *baseline* som kovariat.

Figur 1 Ændring fra *baseline* i HFMSE-score for patienter i alderen 2 til < 18 år i studiet COAV101B12301



Bemærk: Data repræsenterer LS-gennemsnit $\pm$ SEM; mellemliggende tidspunkter er kun beskrivende og ikke kontrolleret for multiplicitet.

Ændringen i RULM-score fra *baseline* ved afslutningen af opfølgning blev vurderet i den gruppe, der fik behandling med Itvisma, og sham-kontrolgruppen. Mindste kvadraters (LS) gennemsnitlige stigning i samlet RULM-score fra *baseline* til afslutningen af opfølgning var 2,44 point i den gruppe, der fik behandling med Itvisma, og 0,92 point i sham-kontrolgruppen. Behandlingsforskellen på 1,52 point til fordel for den gruppe, der fik behandling med Itvisma, opnåede ikke statistisk signifikans (95 % CI: 0,34; 2,71) under et alfa-niveau på 0,0025 i henhold til den forhåndsplanlagte strategi for multipel testning.

Procentdelen af patienter med en forbedring på mindst 3 point i den samlede HFMSE-score fra *baseline* til afslutningen af opfølgning var numerisk højere i den gruppe, der fik behandling med Itvisma (39,2 %) sammenlignet med sham-kontrolgruppen (26,0 %), selvom forskellen ikke opnåede statistisk signifikans (*odds ratio* (OR): 2,03; 95 % CI: 0,9; 4,57).

67 af de 75 patienter fra COAV101B12301, som modtog Itvisma, fortsatte med at blive fulgt i yderligere 3 måneder efter afslutningen af opfølgning. Over den samlede opfølgningsperiode på op til 15 måneder efter administration af Itvisma fortsatte de gennemsnitlige HFMSE-scores med at stige, hvilket viser en forbedret og vedvarende motorisk funktion.

COAV101B12302 (STRENGTH) fase III-studie med SMA-patienter, der tidligere er blevet behandlet med andre SMA-modificerende behandlinger

Dette er et åbent, enkeltarmet fase III-multicenterstudie med intratekal administration af Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) hos 27 patienter med SMA i alderen 2 til < 18 år (medianalder ved screening: 7,0 år, interval: 2,3 til 17,6 år), som seponerede tidligere SMA-behandling (nusinersen n = 21, risdiplam n = 4, nusinersen og risdiplam [ikke samtidigt] n = 2). Forud for behandling med Itvisma havde patienterne tidligere fået nusinersen i en middelfarighed på 4,3 år (interval: 1,86 til 6,18 år) og risdiplam i en middelfarighed på 3,0 år (interval: 0,39 til 6,28 år). Alle patienter kunne sidde, men aldrig kunne gå uden støtte. Patienternes motoriske funktion ved *baseline* inkluderede at sidde, stå med eller uden støtte og/eller gå med støtte. Patienter med forhøjet (i forhold til > 1:50) anti-AAV9-antistofniveauer i serum ved *baseline* blev ekskluderet.

Ved uge 52 viste patienterne samlet stabilisering af motorisk funktion målt ved HFMSE (n = 21) med en gennemsnitlig (SD) ændring fra *baseline* på 0,17 (2,88) og RULM (n = 21) med en gennemsnitlig (SD) ændring fra *baseline* på 0,29 (2,85). Efter justering for aldersstratum ved *baseline* var den justerede gennemsnitlige (LS-gennemsnit) ændring fra *baseline* til uge 52 i samlet HFMSE- og RULM-score henholdsvis 1,05 og 0,59. Størstedelen af patienterne opretholdt de motoriske milepæle ved *baseline* eller højere motoriske milepæle i uge 52.

COAV101A12102 (STRONG) fase I/II-studie med patienter med SMA

Dette er et åbent fase I/II-studie, hvor Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) blev administreret som en enkelt intratekal injektion til 25 patienter, som var i alderen fra 6 måneder til < 5 år på doseringstidspunktet. Alle patienter var behandlingsnaive og i stand til at sidde, men som aldrig kunne stå eller gå uden støtte ved *baseline*. Patienter med forhøjet (i forhold til > 1:50) anti-AAV9-antistofniveauer i serum ved *baseline* blev ekskluderet. Patienterne blev stratificeret i to grupper baseret på alder ved dosering (6 måneder til < 2 år (N = 13) og 2 til < 5 år (N = 12)). Medianalderen ved dosering var 17,7 måneder (interval: 7 til 23 måneder) i aldersgruppen 6 måneder til < 2 år og 33,7 måneder (interval: 26 til 55 måneder) i aldersgruppen 2 til < 5 år. Medianalderen for debut af kliniske tegn og symptomer på SMA var 8,0 måneder og 8,5 måneder i henholdsvis aldersgruppen 6 måneder til < 2 år og aldersgruppen 2 til < 5 år.

Det primære endepunkt for virkning hos patienter i alderen 2 til < 5 år var ændringen i HFMSE-score fra *baseline* 12 måneder efter injektion med Itvisma. Det gennemsnitlige HFMSE-score (SD) var 14,8 (9,98) ved *baseline* og 21,3 (11,94) ved måned 12. Den primære analyse i denne aldersgruppe viste LS-gennemsnitlig ændring (95 % CI) i HFMSE-score fra *baseline* til måned 12 på 6,0 (3,7; 8,3) point.

Det primære endepunkt for virkning hos patienter i alderen 6 måneder til < 2 år var evnen til at stå selv i mindst 3 sekunder (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) – Gross Motor (GM) Subtest Item #40*) ved et hvilket som helst besøg efter *baseline* op til 12 måneder efter injektionen med Itvisma. Det primære endepunkt blev ikke nået, 1 ud af 13 patienter havde nået denne milepæl i måned 12.

Eksplorative analyser hos patienter i alderen 6 måneder til < 2 år viser forbedringer fra *baseline* i grov- og finmotorik, som målt vha. *Bayley-III Gross and Fine Motor Subtests*. Alle 13 patienter viste forbedring fra *baseline* op til måned 12 i de samlede scorer i deltestene for grov- og/eller finmotorik med en gennemsnitlig (SD) ændring fra *baseline* på henholdsvis 6,7 (6,46) og 12,7 (3,71). Desuden viste alle patienter i en undergruppe af patienter, som fyldte 2 år under studiet og havde HFMSE-data for mindst syv måneder efter *baseline* (N = 6), stigninger i HFMSE-scoren fra 1 til 14 point (gennemsnit ± SD for ændring: 6,7 ± 4,72) fra første vurdering af HFMSE til slutningen af måned 7. Virkning er ikke blevet klarlagt i aldersgruppen 6 måneder til < 2 år.

12 af de 25 patienter fra COAV101A12102 blev inkluderet i et langtidsstudie i op til 7,2 år. Pr. 30. juni 2025 havde størstedelen af patienterne bevaret eller yderligere forbedret deres motoriske funktion. 9 af de 12 patienter modtog samtidig behandling med nusinersen eller risdiplam på et tidspunkt i løbet af langtidsstudiet. Årsagen til den samtidige behandling med nusinersen eller risdiplam er ukendt, og der kan ikke drages en konklusion om behandlingseffekten hos disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er udført studier af vektorudskillelsen ved onasemnogene abeparvovec med undersøgelse af mængden af vektor-DNA, der elimineres fra kroppen gennem spyt, urin, fæces og næsesekretorer efter den intratekale administration.

Vektor-DNA kunne påvises i udskillelsesprøver efter intratekal injektion af onasemnogene abeparvovec. Udskillelse (ekskretion) af onasemnogene abeparvovec skete primært via fæces. Størstedelen af vektor-DNA'et (> 90 %) udskilles inden for 2 uger efter dosisadministration. Den maksimale udskillelse i fæces blev estimeret at være mellem 0,005 % og 0,03 % af den samlede dosis. Den maksimale koncentration af udskillelse i fæces var ~70 gange lavere efter intratekal administration af $1,2 \times 10^{14}$ vg i COAV101B12301 sammenlignet med intravenøs administration af $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (studierne AVXS-101-CL-302 og AVXS-101-CL-303).

Hos patienter i alderen 6 måneder til < 2 år øges CSV-volumen mellem 1,0 til 1,6 gange. På denne baggrund kan eksponeringen af onasemnogene abeparvovec i CSV hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til < 2 år være op til 1,6 gange højere sammenlignet med patienter i alderen ≥ 2 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Biodistribution

Efter intratekal administration i ikke-humane primater blev vektoren distribueret i vidt omfang med efterfølgende ekspresion af transgent mRNA. Den højeste vektor-DNA-koncentration blev påvist i leveren, efterfulgt af de dorsale rodganglier (DRG) og rygmarg, med den laveste koncentration i gonaderne. Den højeste koncentration af transgent mRNA forekom i hjertet, leveren og musklerne.

Hos mus, der blev doseret med onasemnogene abeparvovec via intravenøs eller intracerebroventrikulær administration på PND1 (dag 1 efter fødslen), blev virusvektoren ikke påvist i kimceller hos handyr og hundyr i uge 3, 8 eller 24 efter dosering. Hos juvenile ikke-humane primater, der blev behandlet med en scAAV9-virusvektor, som anvendes i onasemnogene abeparvovec, men her bærer grønt fluorescerende protein (GFP) eller mCherry som transgen, blev det vist at denne transducerede oocytter hos hundyr med cyklus i alderen 13-17 måneder, men ikke de seminiferøse tubuli eller kimceller hos kønsmodne handyr efter intratekal, intracisterna magna og intravenøs administration.

Hos ikke-humane primater blev det ikke påvist, at høje præ-eksisterende anti-AAV9-antistofniveauer i serum (svarende til humane titerværdier på op til ca. 1:25.000) påvirkede scAAV9-vektor (som anvendes i onasemnogene abeparvovec)-DNA-distributionen i rygmargen efter intratekal administration.

Generel toksicitet

I et 12 måneders toksicitetsstudie med juvenile ikke-humane primater resulterede intratekal administration af en enkelt dosis af onasemnogene abeparvovec ved doser på $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ eller $6,0 \times 10^{13}$ vg/dyr i akut, minimal til moderat mononukleær celleinflammation og neuronal degeneration i de dorsale rodganglier (DRG) og trigeminusganglier (TG) samt aksonal degeneration og/eller gliosis i rygmarven 6 uger efter administration. Ved 12 måneder var disse ikke-progressive fund i delvis til fuld resolution. Disse fund i ikke-humane primater havde ingen korrelerende kliniske observationer. Den kliniske relevans hos mennesker er derfor ukendt. Leverfund hos juvenile ikke-humane primater, herunder forhøjede transaminaseniveauer og enkeltcelle-nekrose af hepatocytter, viste fuldstændig reversibilitet efter 12 måneder. Der kunne ikke fastlægges et niveau uden observerede bivirkninger (NOAEL) på grund af inflammation og degeneration i CNS/DRG/TG allerede ved den laveste dosis.

Genotoksicitet og carcinogenicitet

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

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

I studier af fertilitet og tidlig embryonal udvikling (FEED) hos mus blev der ikke observeret nogen uønskede virkninger på hanners eller hunners fertilitet med onasemnogene abeparvovec i doser på $1,1 \times 10^{13}$ eller $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg administreret intravenøst.

I et studie af embryoføtal udvikling (EFD) hos mus fik drægtige dyr en intravenøs dosis på enten $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg eller $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogene abeparvovec på GD6 (gestationsdag 6). Der var ingen tegn på maternel toksicitet, embryoføtal toksicitet, teratogenicitet eller nedsat levedygtighed. Der blev ikke påvist onasemnogene abeparvovec-DNA i noget fostervæv ved GD18, på trods af tilstedeværelsen af vektor-DNA i placenta, ovarier og uterus.

NOAEL for EFD-studiet og FEED-studiet er $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, hvilket svarer til mindst 7 gange den anbefalede kliniske intratekale dosis baseret på legemsvægt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

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

6.2 Uforlideligheder

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

Kontakt mellem lægemidlet og medicinsk udstyr lavet af polyvinylchlorid (PVC), bisphenol-A (BPA), bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) eller latex skal undgås.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter optøning

Lægemidlet må ikke nedfryses igen efter optøning.

Kan opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C i den originale æske i 14 dage. Datoen for modtagelse skal markeres på den originale æske, inden lægemidlet sættes i køleskab.

Når dosis er trukket op i sprøjten, kan den opbevares ved 2 °C til 8 °C i op til 24 timer, herunder højst 5 timer uden for køleskab inden for de 24 timer. Den vektorholdige sprøjte skal kasseres, hvis den ikke anvendes inden for dette tidsrum.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares og transporteres nedfrosset (≤ -60 °C).

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) straks efter modtagelse.

Opbevares i den originale æske.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Itvisma leveres i et enkelt-dosis klart hætteglas (5 ml cyklisk olefin-polymer) med prop (20 mm chlorobutylgummi) og forsegling (aluminium, aftagelig hætte) med farvet hætte (plastik). Hvert hætteglas har et påfyldningsvolumen på 3 ml.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Optøning

- Optø Itvisma i køleskabet (2 °C til 8 °C) i ca. 4 timer eller ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i ca. 1 time.
- Før intratekal injektion skal Itvisma opnå stuetemperatur.
- Itvisma er en klar til let uigennemsigtig, farveløs til svagt hvid opløsning. Brug ikke dette lægemiddel, hvis du kan se partikler, uklarhed eller misfarvning, når det frosne produkt er optøet og inden administration.
- Må ikke omrystes.
- Dette lægemiddel må ikke nedfryses igen, efter at det er optøet.
- Efter optøning skal Itvisma administreres hurtigst muligt. Når dosismængden er trukket op i sprøjten, kan den opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) i op til 24 timer, herunder højst 5 timer uden for køleskab inden for de 24 timer. Den vektorholdige sprøjte skal kasseres, hvis den ikke anvendes inden for dette tidsrum.

Forholdsregler, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet

- Itvisma skal håndteres aseptisk under sterile betingelser.
- Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer (GMO).
- Der skal anvendes personligt beskyttelsesudstyr (herunder handsker, beskyttelsesbriller, laboratoriekittel og ærmer) under håndtering eller administration af Itvisma.
- Hætteglasset skal optøs før brug. Brug ikke Itvisma, medmindre det er optøet.
- Umiddelbart før dosering skal indholdet af hætteglasset trækkes op i sprøjten, luften skal fjernes fra sprøjten, dosisvolumen på 3 ml skal bekræftes i sprøjten, og sprøjten skal lukkes med hætte og leveres til det sted, hvor injektionen skal foretages.
- Ved samling af injektionen skal det sikres, at overfladen af komponenter, der kommer i kontakt med Itvisma opløsningen, består af de forligelige materialer, der er anført i tabel 4. Enhedens komponenter skal være indiceret til intratekal eller neuraksial anvendelse.

Tabel 4 Komponentmaterialer, der er forligelige med Itvisma

Komponent	Konstruktionsmateriale
18 til 19 G kanyler til optrækning, højst 40 mm lang	Rustfrit stål
5 til 10 ml sprøjte ^a	Polypropylen
Sprøjtehætte ^a	Polypropylen, polyethylen eller methacrylat-acrylonitril-butadien-styren
22 til 27 G spinalkanyler, højst 156 mm lang	Rustfrit stål
^a Må ikke være fremstillet med polyvinylchlorid (PVC), bisphenol-A (BPA), bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) eller latex	

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

- Alle spild af Itvisma skal aftørres med absorberende gaze, og spildområdet skal desinficeres med en blegemiddelopløsning efterfulgt af spritservietter. Alle rengøringsmaterialer skal dobbeltemballeres og bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.
- Alle materialer, der kan have været i kontakt med Itvisma (fx hætteglas, alle injektionsmaterialer, herunder sterile afdækninger og kanyler) skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for biologisk affald.
- Utilsigtet eksponering for Itvisma skal undgås. I tilfælde af utilsigtet hudkontakt, skal det berørte område rengøres grundigt med sæbe og vand i mindst 15 minutter. I tilfælde af utilsigtet øjenkontakt, skal det berørte område skylles grundigt med vand i mindst 15 minutter.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2038/001

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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Østrig

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

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

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

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner

Vejledning til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Inden opstart af behandlingen:
 - Evaluér patientens vaccinationsskema.
 - Informér omsorgsperson(er) om de vigtigste risici med Itvisma samt deres tegn og symptomer, herunder levertoksicitet, trombocytopeni, perifer sensorisk neuropati og TMA, om nødvendigheden for regelmæssige blodprøver, om vigtigheden af kortikosteroider.
 - Informér omsorgsperson(er) om nødvendighed for øget vagtsomhed ved forebyggelse, monitorering og håndtering af infektion før og efter administration af Itvisma.
 - Patienter bør blive testet for tilstedeværelsen af AAV9 antistoffer.
- På tidspunktet for behandlingen:
 - Kontrollér om den generelle helbredstilstand af patienten er passende til administration af Itvisma (fx at infektioner er forsvundet) eller om en udsættelse er påkrævet.
 - Kontrollér at behandling med kortikosteroider var opstartet inden administration af Itvisma.
- Efter behandlingen:
 - Kortikosteroid behandling bør fortsættes i mindst 2 måneder og ikke nedtrappes før ASAT/ALAT niveauer er under $2 \times \text{ULN}$ og alle andre undersøgelser, fx total bilirubin, vender tilbage til normalområdet.
 - Tæt og regelmæssig monitorering (klinisk og i laboratorium) af det individuelle patientforløb bør udføres i minimum 3 måneder.
 - Øjeblikkelig undersøgelse af patienter med forværring i leverfunktionstests og/eller tegn eller symptomer på akut sygdom.
 - Hvis patienter ikke responderer tilstrækkeligt på kortikosteroider eller hvis leverskade er mistænkt, bør sundhedspersonen konsultere en gastroenterolog eller hepatolog.
 - Hvis TMA er mistænkt, bør en hæmatolog og/eller en nefrolog konsulteres.
- Patienter og omsorgspersoner bør informeres om tegn og symptomer på perifer sensorisk neuropati og rådes til straks at kontakte deres læge, hvis sådanne symptomer opstår. Hvis der er mistanke om perifer sensorisk neuropati, bør der overvejes en fuldstændig neurologisk vurdering samt andre undersøgelser og/eller symptomatisk behandling baseret på patientens kliniske præsentation.

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

- Indlægsseddel
- Vejledning til patienten/patientens omsorgspersoner

Vejledning til patienten/patientens omsorgspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDDELETS NAVN**

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer injektionsvæske, opløsning
onasemnogene abeparvovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder onasemnogene abeparvovec med en nominel koncentration på
 4×10^{13} vektorgenomer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også tromethamin, magnesiumchlorid, natriumchlorid, poloxamer 188, saltsyre og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas (3 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intratekal anvendelse
Kun til engangsbrug

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes inden for 14 dage efter modtagelse
Dato for modtagelse:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -60 °C.
Opbevares i køleskab straks efter modtagelse.
Opbevares i den originale æske.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2038/001

13. BATCH NUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer injektionsvæske, opløsning
onasemnogene abeparvovec
Til intratekal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCH NUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer injektionsvæske, opløsning onasemnogene abeparvovec

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

Hvis du er omsorgsperson for et barn, som skal have Itvisma, bemærk da, at når "du" fremgår i indlægssedlen, henviser det til barnet, undtagen når der står noget andet.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Itvisma
3. Sådan får du Itvisma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Itvisma er en type medicin, der kaldes for gentterapi og indeholder det aktive stof onasemnogene abeparvovec. Et lægemiddel til gentterapi virker ved at tilføre et gen ind i kroppen for at rette en genetisk defekt. Genet tilføres i de celler, hvor der er behov for det, med anvendelse af et modificeret virus, som ikke forårsager sygdom hos mennesker.

Itvisma bruges til at behandle 5q spinal muskeltrofi (SMA), en sjælden og alvorlig, nedarvet sygdom. Det bruges til voksne, unge og børn fra alderen 2 år og opefter med nedarvede mutationer (forandringer), som påvirker et gen kaldet *SMN1*.

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

Det aktive stof i Itvisma, onasemnogene abeparvovec, virker ved at tilføre en fuldt funktionsdygtig kopi af SMN-genet, som derefter hjælper kroppen med at producere tilstrækkeligt SMN-protein til overlevelse og vedligehold af motorneuronerne.

2. Det skal du vide, før du får Itvisma

Brug IKKE Itvisma

- Hvis du er allergisk over for onasemnogene abeparvovec eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil foretage en test for antistoffer før behandlingen for at afgøre, om dette lægemiddel er egnet til dig.

Leverproblemer

Fortæl det til din læge eller sygeplejerske, inden du får dette lægemiddel, hvis du har haft leverproblemer. Dette lægemiddel kan føre til en stigning i enzymer (proteiner), der laves af leveren, hvilket kan være et tegn på problemer med leveren, eller leverskader. Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker nogen symptomer, der kan tyde på leverproblemer, herunder:

- opkastning,
- gulsot (huden eller det hvide i øjnene bliver gulligt), eller
- nedsat opmærksomhed (se punkt 4 "Bivirkninger").

Du vil få taget en blodprøve for at kontrollere hvor godt leveren fungerer, inden behandling med Itvisma går i gang. Du vil få et lægemiddel, der kaldes et kortikosteroid (fx prednisolon) for at hjælpe med at håndtere en eventuel stigning i leverenzymen, som kan forekomme efter, at du har fået Itvisma (se punkt 3 "Sådan får du Itvisma").

Du vil også regelmæssigt få taget blodprøver i mindst 3 måneder efter behandlingen for at holde øje med, om der sker ændringer i, hvordan din lever fungerer. Disse prøver vil blive taget mere ofte i løbet af de første uger efter Itvisma er givet og imens du er på kortikosteroid-behandling, og mindre ofte derefter, hvis dine leverprøver er på et acceptabelt niveau.

Regelmæssige blodprøver

Dette lægemiddel kan sænke niveauet af blodplader (trombocytopeni). Du skal holde øje med mulige tegn på et lavt niveau af blodplader efter, at du har fået Itvisma, såsom unormale blå mærker eller blødning (se punkt 4 "Bivirkninger"). De fleste tilfælde af lavt niveau af blodplader opstod inden for den første uge efter, at patienten fik Itvisma.

Inden behandling med Itvisma starter, vil du få taget en blodprøve for at kontrollere antallet af blodlegemer (herunder røde blodlegemer og blodplader) i din krop. Du vil også regelmæssigt få taget blodprøver i et stykke tid efter behandlingen for at holde øje med eventuelle ændringer i niveauet af blodplader.

Nerveproblemer, der påvirker følelsen af smerte, temperatur og berøring (perifer sensorisk neuropati)
Perifer sensorisk neuropati er forekommet med Itvisma. Symptomer kan forekomme ca. tre uger efter Itvisma er givet. Mulige tegn, som du skal være opmærksom på, efter du har fået dette lægemiddel, omfatter følelsesløshed, en snurrende eller prikkende fornemmelse eller smerter i arme, hænder, ben og/eller fødder. Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler et eller flere af disse tegn.

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

Trombotisk mikroangiopati kan forekomme. Trombotisk mikroangiopati er en alvorlig tilstand, hvor meget små blodpropper bliver dannet i de mindste blodårer overalt i kroppen. Det er forbundet med trombocytopeni, der er et nedsat antal blodplader (celler som hjælper blodet med at størkne) samt nedbrydning af røde blodlegemer. Det kan være livsfarligt, hvis det ikke behandles med det samme. Disse blodpropper kan påvirke nyrerne. Din læge vil muligvis undersøge dit niveau af blodplader og blodtryk. Før du får behandling med Itvisma, skal du have foretaget en blodprøve for at kontrollere dit kreatinin-niveau, hvilket er en indikator for, hvor godt dine nyrer fungerer. Mulige tegn, som du skal være opmærksom på, efter at du har fået Itvisma omfatter let ved at få blå mærker, anfald (kramper) eller nedsat vandladning. Søg straks lægehjælp, hvis du får nogle af disse tegn.

Risiko for tumorer forbundet med potentiel indførelse i DNA

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

Infektion

En infektion (fx en forkølelse, influenza eller bronchiolitis) før eller efter behandling med Itvisma, kan føre til mere alvorlige komplikationer. Omsorgspersoner og andre du har en tæt kontakt med, bør følge infektionsforebyggende praksis (fx håndhygiejne, hoste/nys-etikette, begrænsning af mulige kontakter). Du skal holde øje med tegn på en infektion såsom hoste, hvæsende vejrtrækning, nysen, løbende næse, ømhed i halsen eller feber. Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker symptomer, der kan tyde på infektion **før** og **efter** behandling med Itvisma. Hvis du har en infektion før behandling med Itvisma, vil din læge muligvis udsætte behandlingen, indtil infektionen er ophørt.

Blod-, organ-, vævs- og celledonation

Når du er blevet behandlet med Itvisma, vil du ikke være i stand til at donere blod, organer, væv eller celler. Dette skyldes at Itvisma er et lægemiddel til genterapi.

Brug af andre lægemidler sammen med Itvisma

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Vaccinationer

Da kortikosteroider kan påvirke kroppens immunsystem (kroppens forsvar), vil din læge muligvis beslutte at udsætte nogle vaccinationer, mens du får behandling med kortikosteroider (se punkt 3 "Sådan får du Itvisma"). Spørg din læge eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Graviditet og amning

Der er ingen information om brug af Itvisma til gravide eller ammende kvinder. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du rådføre dig med din læge før du får behandling med Itvisma.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever svimmelhed (se punkt 4 "Bivirkninger"). Tal med din læge først.

Itvisma indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 3 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Itvisma

Den anbefalede dosis af Itvisma er $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer (vg). Du vil kun få Itvisma ÉN gang.

Itvisma vil blive givet til dig på et hospital under opsyn af en læge med erfaring i behandling af patienter med SMA.

Itvisma gives ved indsprøjtning i lænden. Denne indsprøjtning, kaldet en lumbalpunktur, udføres ved at indføre en kanyle i rummet omkring rygmærven. Du vil måske også få et lægemiddel, der får dig til at slappe af eller sove under proceduren. Pleje efter, at du har fået Itvisma, vil blive varetaget af din læge.

Du vil også få prednisolon (eller et andet kortikosteroid) gennem munden, der starter 24 timer inden behandlingen med Itvisma. Dosis af kortikosteroidet vil afhænge af din vægt. Din læge vil beregne den samlede dosis, som skal gives.

Du vil få behandling med kortikosteroid dagligt i cirka 2 måneder efter doseringen med Itvisma, eller indtil dit niveau af leverenzymmer falder til et acceptabelt niveau. Lægen vil langsomt reducere dosis af kortikosteroid indtil behandlingen kan ophøre helt. Fortæl det til din læge, hvis du kaster op før eller efter, at du tager kortikosteroid-dosen. Lægen kan dermed sikre, at du får den fulde dosis.

Spørg din læge eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål.

4. Bivirkninger

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

Søg straks læge, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

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

- blå mærker eller blødning i længere tid end normalt, hvis du er kommet til skade - det kan være tegn på et lavt niveau af blodplader (trombocytopeni)
- nerveproblemer, der påvirker følelsen af smerte, temperatur, berøring (perifer sensorisk neuropati)
- følelse af følelsesløshed, prikken, at sidde som på nåle (paræstesi)
- nedsat føle- eller berøringssans (hypæstesi)

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken, hvis du får andre bivirkninger. Disse kan omfatte:

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

- infektion i næse eller hals (øvre luftveje)
- feber
- opkastning
- hovedpine

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

- stigninger i leverenzymmer, som kan påvises i blodprøver
- svimmelhed

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

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

Opbevares i den originale æske.

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

Når lægemidlet først er optøet, må det ikke nedfryses igen og kan opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C i den originale æske i op til 14 dage.

Når dosis er trukket op i sprøjten, kan den opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 24 timer, herunder højst 5 timer uden for køleskab inden for de 24 timer.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Itvisma indeholder:

- Aktivt stof: onasemnogene abeparvovec. Hvert hætteglas indeholder $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenomer onasemnogene abeparvovec i 3 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer er: tromethamin, magnesiumchlorid, natriumchlorid, poloxamer 188, saltsyre (til justering af pH) og vand til injektionsvæsker (se også punkt 2 "Itvisma indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Itvisma er en klar til let uigennemsigtig, farveløs til svagt hvid injektionsvæske, opløsning.

Itvisma leveres i en æske med ét hætteglas med en nominal påfyldningsvolumen på 3 ml. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Østrig

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Nedenstående information er kun til sundhedspersoner:

Vigtigt: Læs produktresuméet inden anvendelse.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Håndtering

- Itvisma skal håndteres aseptisk under sterile betingelser.
- Før intratekal injektion skal Itvisma opnå stuetemperatur. Optø Itvisma i køleskabet (2 °C til 8 °C) i ca. 4 timer eller ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) i ca. 1 time.
- Itvisma er en klar til let uigennemsigtig, farveløs til svagt hvid opløsning. Brug ikke dette lægemiddel, hvis du kan se partikler, uklarhed eller misfarvning, når det frosne produkt er optøet og inden administration.
- Må ikke omrystes.
- Dette lægemiddel må ikke nedfryses igen, efter at det er optøet.
- Efter optøning skal Itvisma administreres hurtigst muligt. Når dosismængden er trukket op i sprøjten, kan den opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) i op til 24 timer, herunder højst 5 timer uden for køleskab inden for de 24 timer. Den vektorholdige sprøjte skal kasseres, hvis den ikke anvendes inden for dette tidsrum.

Klargøring

- Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer (GMO).
- Personligt beskyttelsesudstyr (der skal omfatte handsker, beskyttelsesbriller, laboratoriekittel og ærmer) skal anvendes under håndtering og administration af Itvisma.
- Ved samling af injektionen skal det sikres, at overfladen af komponenter, der kommer i kontakt med Itvisma opløsningen, består af de forligelige materialer, der er anført i tabellen herunder. Enhedens komponenter skal være indiceret til intratekal eller neuraksial anvendelse.

Komponentmaterialer, der er forligelige med Itvisma

Komponent	Konstruktionsmateriale
18 til 19 G kanyle til optrækning, højst 40 mm lang	Rustfrit stål
5 til 10 ml sprøjte ^a	Polypropylen
Sprøjtehætte ^a	Polypropylen, polyethylen eller methacrylat-acrylonitril-butadien-styren
22 til 27 G spinalkanyle, højst 156 mm lang	Rustfrit stål
^a Må ikke være fremstillet med polyvinylchlorid (PVC), bisphenol-A (BPA), bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) eller latex	

Administration

Til intratekal anvendelse. Behandlingen skal administreres intratekalt via lumbalpunktur af sundhedspersonale med erfaring i udførelse af lumbalpunkture.

- Umiddelbart før dosering skal indholdet af hætteglasset trækkes op i sprøjten, luften skal fjernes fra sprøjten, dosisvolumen på 3 ml skal bekræftes i sprøjten, og sprøjten skal lukkes med hætte og leveres til det sted, hvor injektionen skal foretages.
- Sedation bør overvejes, hvis det er indiceret af patientens kliniske status.
- Billeddannelsesteknikker til at vejlede intratekal injektion kan overvejes.

- Patienten skal vurderes før og efter intratekal injektion for tilstedeværelse af potentielle tilstande relateret til lumbalpunktur for at undgå alvorlige komplikationer i forbindelse med proceduren.
- Inden administration udtages 3 ml cerebrospinalvæske (CSV) ved hjælp af en lumbalpunkturkanyler.
- Itvisma administreres som en intratekal enkeltdosis bolusinjektion over ca. 1 til 2 minutter.
- Efter den intratekale injektion anbefales placering i Trendelenburg-leje (afhængig af patientens kliniske status).

Utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering for Itvisma skal undgås.

I tilfælde af utilsigtet hudkontakt, skal det berørte område rengøres grundigt med sæbe og vand i mindst 15 minutter. I tilfælde af utilsigtet øjenkontakt, skal det berørte område skylles grundigt med vand i mindst 15 minutter.

Alle spild af Itvisma skal aftørres med absorberende gaze, og spildområdet skal desinficeres med en blegemiddelopløsning efterfulgt af spritservietter. Alle rengøringsmaterialer skal dobbeltemballeres og bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

Bortskaffelse

Alle materialer, der kan have været i kontakt med Itvisma (fx hætteglas, alle injektionsmaterialer, herunder sterile afdækninger og kanyler) skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for biologisk affald.