

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ φορείς γονιδιώματος ενέσιμου διαλύματος

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Η ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας το οποίο εκφράζει την ανθρώπινη πρωτεΐνη επιβίωσης του κινητικού νευρώνα (SMN). Είναι ένας μη αντιγραφόμενος ανασυνδυασμένος αδενο σχετιζόμενος ιικός φορέας ορότυπου 9 (AAV9) που περιέχει το cDNA του ανθρώπινου γονιδίου SMN υπό τον έλεγχο του υβριδίου υποκινητή που αποτελείται από ενισχυτή κυτταρομεγαλοϊού συν υποκινητή β-ακτίνης όρνιθας.

Η ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη παράγεται σε ανθρώπινα εμβρυϊκά νεφρικά κύτταρα με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε φιαλίδιο εφάπαξ δόσης περιέχει $1,2 \times 10^{14}$ φορείς γονιδιώματος (vg) της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης σε 3 mL διαλύματος. Η ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη για ενδορραχιαία ένεση έχει ονομαστική συγκέντρωση 4×10^{13} vg/mL, και κάθε φιαλίδιο περιέχει εξαγωγή ούγκο όχι λιγότερο από 3 mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαφανές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως απαλό λευκό διάλυμα με pH από 7,7 έως 8,3 και ωσμωγραμμομοριακότητα από 390 έως 430 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Itvisma ενδείκνυται για τη θεραπεία της 5q νωτιαίας μυϊκής ατροφίας (SMA) με διαλλαχική μετάλλαξη στο γονίδιο *SMN1* σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να χορηγείται σε κλινικά κέντρα και να επιβλέπεται από ιατρό πεπειραμένο στη διαχείριση ασθενών με SMA.

Πριν τη χορήγηση του Itvisma, απαιτούνται αρχικές εργαστηριακές εξετάσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε:

- εξέταση των αντισωμάτων AAV9 χρησιμοποιώντας έναν κατάλληλα επικυρωμένο προσδιορισμό (βλ. παραγράφο 4.4),
- ηπατική λειτουργία: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (AST), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT), και ολική χολερυθρίνη (βλ. παραγράφο 4.4),
- κρεατινίνη, και
- πλήρη γενική αίματος (συμπεριλαμβανομένης αιμοσφαιρίνης και αριθμού αιμοπεταλίων) (βλ. παραγράφο 4.4).

Συνιστάται οι ασθενείς να είναι κλινικά σταθεροί στη γενική κατάσταση της υγείας τους πριν από την ένεση (βλ. παράγραφο 4.4). Το προφίλ οφέλους-κινδύνου του Itvisma σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, σε μόνιμη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή/και με αδυναμία κατάποσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Επειδή η θεραπεία παραμένει σε μη διαιρούμενα κύτταρα, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με Itvisma οι ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη (οποιαδήποτε οδός χορήγησης) (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Το Itvisma χορηγείται ως μία μονή δόση $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Ανοσορρυθμιστικό σχήμα

Προκειμένου να μετριάσει η ανοσοαπόκριση, συνιστάται ανοσορρύθμιση με κορτικοστεροειδή. Ενδέχεται να εμφανιστούν αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες του ήπατος ή μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων μετά τη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Όταν είναι εφικτό, το πρόγραμμα εμβολιασμών του ασθενούς θα πρέπει να ρυθμίζεται προκειμένου να πραγματοποιείται ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν και μετά την ένεση του Itvisma (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο Πίνακας 1 δείχνει το συνιστώμενο ανοσορρυθμιστικό σχήμα πριν και μετά την ένεση.

Πίνακας 1 Συνιστώμενο ανοσορρυθμιστικό σχήμα πριν και μετά την ένεση

Πριν την ένεση	24 ώρες πριν την ένεση του Itvisma	Πρεδνιζολόνη από στόματος 1 mg/kg/ημέρα (ή ισοδύναμο)
Μετά την ένεση	30 ημέρες (συμπεριλαμβάνοντας την ημέρα χορήγησης του Itvisma)	Πρεδνιζολόνη από στόματος 1 mg/kg/ημέρα (ή ισοδύναμο)
	Ακολουθούμενη από 28 ημέρες: <i>Για ασθενείς με ασήμαντα ευρήματα (φυσιολογική κλινική εξέταση, φυσιολογική ολική χολερυθρίνη, και των οποίων οι τιμές των ALT και AST είναι αμφότερες κάτω από 2 × ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)) στο τέλος της περιόδου των 30 ημερών:</i> ή <i>Για ασθενείς με ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας στο τέλος της περιόδου των 30 ημερών: συνέχιση έως ότου οι τιμές των AST και ALT είναι κάτω από 2 × ULN και όλες οι άλλες αξιολογήσεις (π.χ. ολική χολερυθρίνη) επιστρέψουν στο φυσιολογικό εύρος, ακολουθούμενη από σταδιακή μείωση επί 28 ημέρες ή περισσότερο εάν απαιτείται.</i>	Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά. Η πρεδνιζολόνη (ή ισοδύναμο εάν χρησιμοποιείται κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές) να μειωθεί σταδιακά, π.χ. με μειώσεις κατά 0,20 mg/kg/ημέρα ανά εβδομάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες για την πρεδνιζολόνη από στόματος. Συστηματικά κορτικοστεροειδή (ισοδύναμο με από στόματος πρεδνιζολόνη 1 mg/kg/ημέρα) Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά.

Εάν σε οποιοδήποτε χρόνο οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στο ισοδύναμο του 1 mg/kg/ημέρα από στόματος πρεδνιζολόνης, με βάση την κλινική πορεία του ασθενούς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο έγκαιρης γνωμοδότησης ενός γαστρεντερολόγου ή ηπατολόγου και προσαρμογής στο συνιστώμενο ανοσορρυθμιστικό σχήμα, η οποία περιλαμβάνει αυξημένη δόση, μεγαλύτερη διάρκεια ή παράταση της σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η θεραπεία με από στόματος κορτικοστεροειδές δεν είναι ανεκτή ή δεν είναι αποτελεσματική, η ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να θεωρηθεί κλινικά ενδεδειγμένη.

Εάν χρησιμοποιείται κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές από τον ιατρό στη θέση της πρεδνιζολόνης, πρέπει να γίνουν παρόμοιες εκτιμήσεις και προσέγγιση για σταδιακή μείωση της δόσης του κορτικοστεροειδούς μετά από 30 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Itvisma δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η θεραπεία με το Itvisma θα πρέπει να μελετάται προσεκτικά σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Itvisma σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως < 2 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας < 6 μηνών.

Ενήλικος πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδορραχιαία χρήση. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία μέσω οσφυϊκής παρακέντησης από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στην εκτέλεση οσφυϊκών παρακεντήσεων.

- Αμέσως πριν από τη χορήγηση, συλλέξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου στη σύριγγα, αφαιρέστε τον αέρα από τη σύριγγα, επιβεβαιώστε ότι ο όγκος της δόσης στη σύριγγα είναι 3 mL, καλύψτε τη σύριγγα με πώμα και μεταφέρετέ την στην τοποθεσία διεξαγωγής της ένεσης του ασθενούς.
- Εφόσον ενδείκνυται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς, θα πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση καταστολής.
- Μπορεί να εξεταστεί η χρήση απεικονιστικών τεχνικών για την καθοδήγηση της ενδορραχιαίας ένεσης.
- Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται πριν και μετά την ενδορραχιαία ένεση για την παρουσία πιθανών καταστάσεων που σχετίζονται με την οσφυϊκή παρακέντηση, ώστε να αποφευχθούν σοβαρές επιπλοκές της διαδικασίας.
- Πριν από τη χορήγηση, αφαιρέστε 3 mL εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) χρησιμοποιώντας βελόνα οσφυϊκής παρακέντησης.
- Το Itvisma χορηγείται ως εφάπαξ ενδορραχιαία ένεση bolus σε διάστημα περίπου 1 ως 2 λεπτών.
- Μετά την ενδορραχιαία ένεση, συστήνεται τοποθέτηση σε θέση Trendelenburg (ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς).

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, τον χειρισμό, την τυχαία έκθεση και την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λόγοι αναβολής της θεραπείας

Εξαιτίας του κινδύνου για σοβαρή ανοσοαπόκριση, συνιστάται οι ασθενείς να είναι κλινικά σταθεροί στη γενική κατάσταση της υγείας τους (π.χ. ενυδάτωση και κατάσταση διατροφής, απουσία λοίμωξης, αναπνευστική κατάσταση) πριν από την ένεση. Το Itvisma θα πρέπει να αναβληθεί σε ασθενείς με λοίμωξη, είτε οξεία (π.χ. αναπνευστική) είτε χρόνια μη ελεγχόμενη, μέχρι η λοίμωξη να επιλυθεί και ο ασθενής να είναι κλινικά σταθερός. Τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα της λοίμωξης δεν πρέπει να είναι εμφανή κατά τον χρόνο της ένεσης.

Προϋπάρχουσα ανοσία έναντι του AAV9

Στις κλινικές μελέτες του Itvisma, απαιτήθηκε οι ασθενείς να έχουν αρχικούς τίτλους των αντισωμάτων ορού αντι-AAV9 $\leq 1:50$. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Itvisma σε ασθενείς με αυξημένους τίτλους των αντισωμάτων αντι-AAV9 δεν έχουν αξιολογηθεί σε ανθρώπους.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατοτοξικότητα, η οποία εκδηλώνεται γενικά με αυξημένα επίπεδα ALT ή/και AST, έχει παρατηρηθεί με την ενδορραχιαία ένεση ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης (βλ. παράγραφο 4.8). Για την ελαχιστοποίηση πιθανών αυξήσεων των αμινοτρανσφερασών, θα πρέπει να χορηγείται συστηματικό κορτικοστεροειδές σε όλους τους ασθενείς πριν και μετά την ενδορραχιαία ένεση. Η ανοσομεσολαβούμενη ηπατοτοξικότητα ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή του ανοσορρυθμιστικού σχήματος συμπεριλαμβάνοντας μεγαλύτερη διάρκεια, αυξημένη δόση, ή παράταση της σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή οξεία ηπατική ιογενή λοίμωξη ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ηπατικής βλάβης. Ασθενείς με αυξημένες τιμές των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές μελέτες με ενδορραχιαία ένεση ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης.

Πριν από την ενδορραχιαία ένεση της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης, η ηπατική λειτουργία όλων των ασθενών θα πρέπει να αξιολογείται μέσω κλινικής εξέτασης και εργαστηριακών εξετάσεων. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την χορήγηση της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης με ενδορραχιαία ένεση, και τον υπόλοιπο χρόνο όπως ενδείκνυται κλινικά. Η AST, η ALT και η ολική χολερυθρίνη θα πρέπει να αξιολογούνται εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα μετά την χορήγηση της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης με ενδορραχιαία ένεση και κατά τη διάρκεια της περιόδου σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς. Εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός, με μη αξιοσημείωτα ευρήματα στο τέλος της περιόδου σταδιακής μείωσης του κορτικοστεροειδούς, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες για έναν ακόμη μήνα. Η σταδιακή μείωση των συστηματικών κορτικοστεροειδών δεν θα πρέπει να εξετάζεται μέχρι τα επίπεδα AST/ALT να είναι μικρότερα από $2 \times \text{ULN}$ (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς με αποτελέσματα των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας τα οποία επιδεινώνονται ή/και με σημεία ή συμπτώματα οξείας ασθένειας θα πρέπει άμεσα να αξιολογούνται κλινικά και να παρακολουθούνται στενά. Σε περίπτωση υποψίας ηπατικής βλάβης, συνιστάται περαιτέρω έλεγχος (π.χ. αλβουμίνη, χρόνος προθρομβίνης, PTT και INR). Συνιστάται έγκαιρη γνωμοδότηση ενός γαστρεντερολόγου ή ηπατολόγου, εφόσον απαιτείται.

Θρομβοπενία

Παροδικές μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκαν συνήθως εντός της πρώτης εβδομάδας μετά τη χορήγηση της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης με ενδορραχιαία ένεση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο αριθμός αιμοπεταλίων ήταν $> 75 \times 10^9/\text{L}$ και επανήλθε στα αρχικά επίπεδα δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης με ενδορραχιαία ένεση.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να μετράται πριν την ενδορραχιαία ένεση της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης και θα πρέπει να παρακολουθείται σε τακτική βάση μετέπειτα, τουλάχιστον εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα και όπως κρίνεται κλινικά απαραίτητο έως ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Μπορεί να εμφανιστεί θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA). Η TMA χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και οξεία νεφρική βλάβη. Η ταυτόχρονη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. λοιμώξεις, εμβολιασμοί) μπορεί να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει.

Συνιστάται άμεση προσοχή σε σημεία και συμπτώματα της TMA, καθώς η TMA μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα αποτελέσματα.

Η θρομβοπενία είναι ένα κύριο χαρακτηριστικό της TMA, κατά συνέπεια ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται σε τακτική βάση μετά την ενδορραχιαία ένεση της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης, καθώς και τα σημεία και συμπτώματα της TMA, όπως η υπέρταση, ο εύκολος μωλωπισμός, οι επιληπτικές κρίσεις ή η μειωμένη παραγωγή ούρων. Σε περίπτωση που αυτά τα σημεία και συμπτώματα εμφανιστούν παρουσία θρομβοπενίας, θα πρέπει να διενεργηθεί άμεσα περαιτέρω διαγνωστική αξιολόγηση για αιμολυτική αναιμία και νεφρική δυσλειτουργία. Εάν εμφανιστούν κλινικά σημεία, συμπτώματα ή/και εργαστηριακά ευρήματα που συνάδουν με TMA, θα πρέπει να κληθεί άμεσα ένας αιματολόγος ή/και νεφρολόγος ώστε να διαχειριστεί την TMA όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τα σημεία και συμπτώματα της TMA και θα πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναζητήσουν επείγουσα ιατρική φροντίδα εάν προκληθούν τέτοια συμπτώματα.

Περιφερική αισθητική νευροπάθεια

Έχει παρατηρηθεί περιφερική αισθητική νευροπάθεια με την ενδορραχιαία ένεση της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης. Η χορήγηση της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης με ενδορραχιαία ένεση μπορεί να προκαλέσει αισθητηριακά συμπτώματα (π.χ. μούδιασμα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, αίσθημα νυγμών ή άλγος στους βραχίονες, τα χέρια, τα πόδια ή/και τα πόδια), με έναρξη που παρατηρήθηκε περίπου τρεις εβδομάδες μετά την ένεση στις κλινικές μελέτες. Συμπτώματα που απαιτούν αντιμετώπιση με πρόσθετες θεραπείες μπορεί να επιμείνουν, αλλά μπορεί επίσης να βελτιωθούν σταδιακά με την πάροδο του χρόνου (βλ. παράγραφο 4.8). Αισθητηριακά συμπτώματα ενδεικτικά περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας μπορεί επίσης να εμφανιστούν ως μέρος της φυσιικής πορείας της SMA.

Η πλήρης νευρολογική αξιολόγηση και άλλες εξετάσεις ή/και η διαχείριση των συμπτωμάτων θα πρέπει να εξετάζονται με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς. Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τα σημεία και συμπτώματα της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας και να συμβουλεύονται να ενημερώνουν άμεσα τον ιατρό τους εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

Κίνδυνος ικανότητας καρκινογένεσης ως αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης του φορέα

Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ικανότητας καρκινογένεσης λόγω της πιθανής ενσωμάτωσης του DNA του φορέα AAV της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης στο γονιδίωμα του ξενιστή.

Η ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη για ενδορραχιαία ένεση αποτελείται από ένα μη-αντιγραφόμενο φορέα AAV9 του οποίου το DNA παραμένει σε μεγάλο βαθμό σε επισωματική μορφή. Έχει αναφερθεί τυχαία ενσωμάτωση του ανασυνδυασμένου DNA του φορέα AAV στο ανθρώπινο DNA με γονιδιακές θεραπείες AAV. Η κλινική συνάφεια των μεμονωμένων συμβάντων ενσωμάτωσης είναι άγνωστη, αλλά αναγνωρίζεται ότι μεμονωμένα περιστατικά ενσωμάτωσης, θα μπορούσαν δυνητικά να συμβάλλουν σε κίνδυνο ικανότητας καρκινογένεσης.

Μέχρι στιγμής, δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά κακοηθειών οι οποίες να σχετίζονται με την θεραπεία με ενδορραχιαία ένεση ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης. Σε περίπτωση εμφάνισης όγκου, θα πρέπει να γίνει επικοινωνία με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ώστε να δοθούν οδηγίες για τη συλλογή δειγμάτων από τον ασθενή προς έλεγχο.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη με ενδορραχιαία ένεση δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμόσχευση.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 3 mL δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Εμβολιασμοί

Όπου είναι εφικτό, το πρόγραμμα εμβολιασμών του ασθενούς θα πρέπει να ρυθμίζεται προκειμένου να πραγματοποιείται ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν και μετά την ενδορραχιαία ένεση ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης. Συνιστάται εποχική προφύλαξη από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV). Ζώντα εμβόλια, όπως της ιλαράς, των μαγουλάδων και της ερυθράς (MMR) και της ανεμευλογιάς, δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική δόση στεροειδών (δηλ. ≥ 2 εβδομάδες ημερήσιας λήψης 20 mg ή 2 mg/kg σωματικού βάρους πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο έμβρυο στον άνθρωπο. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες που είναι έγκυες ή ενδέχεται να μείνουν έγκυες θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με Itivisma μόνο μετά από ενδελεχή αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την παρουσία της ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο θηλάζον βρέφος ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σε μελέτες γονιμότητας σε ζώα, η ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε αρσενικά ή θηλυκά ποντίκια σε δόσεις έως $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg χορηγούμενες ενδοφλεβίως (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ενδορραχιαία ένεση ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) θα πρέπει να αποφύγουν την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται στην παρούσα παράγραφο προέρχονται από 127 ασθενείς από τις μελέτες COAV101B12301, COAV101B12302 και COAV101A12102 σε μία περίοδο παρακολούθησης 52 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έπειτα από τη χορήγηση του Itivisma ήταν λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (41,7%), πυρεξία (36,2%), έμετος (28,3%), κεφαλαλγία (13,4%), και αυξημένα ηπατικά ένζυμα (9,4%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμετος (2,4%), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (1,6%), κεφαλαλγία (1,6%) και πυρεξία (1,6%). Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες μεταξύ των μελετών.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν με το Itvisma σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδορραχιαία ένεση στη συνιστώμενη δόση παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται σύμφωνα με τις ακόλουθες συμβάσεις: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του Itvisma σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά MedDRA SOC/PT και συχνότητα	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού ^{a)}
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	Θρομβοπενία ^{b)}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ^{γ)}
Συχνές	Ζάλη ^{γ)}
Συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια ^{δ)}
Συχνές	Υπαισθησία
Συχνές	Παραίσθησία
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Έμετος
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα ^{ε)}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία
^{a)} Η λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού περιλαμβάνει λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, ρινίτιδα, και στοματοφαρυγγικό άλγος.	
^{b)} Η θρομβοπενία περιλαμβάνει θρομβοπενία και μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων.	
^{γ)} Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την διαδικασία της οσφυονωτιαίας παρακέντησης.	
^{δ)} Η περιφερική αισθητική νευροπάθεια περιλαμβάνει περιφερική αισθητική νευροπάθεια και περιφερική νευροπάθεια.	
^{ε)} Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα περιλαμβάνουν αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ηπατίτιδα, υπερτρανσαμινασαιμία και μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία.	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιφερική αισθητική νευροπάθεια

Στις κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν περιστατικά περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας (1,6%) εντός περίπου τριών εβδομάδων μετά τη χορήγηση του Itvisma. Οι ασθενείς παρουσίασαν υπαισθησία και παραισθησία. Τα περιστατικά αυτά απαιτούσαν παρατεταμένη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και ορισμένα συμπτώματα δεν είχαν υποχωρήσει πλήρως στο τέλος της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατικές εργαστηριακές ανωμαλίες

Στις κλινικές μελέτες, όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτική αγωγή με κορτικοστεροειδή. Η πλειονότητα των ασθενών έλαβε το συνιστώμενο ανοσορρυθμιστικό σχήμα με διάμεση διάρκεια περίπου 60 ημερών (βλ. παράγραφο 4.2). Παρατηρήθηκαν αυξήσεις AST ή ALT $> 3 \times \text{ULN}$ σε 4,7% των ασθενών μετά τη χορήγηση του Itvisma. Οι αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών ορού υποχώρησαν με θεραπεία πρεδνιζολόνης και οι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς κλινικές επιπλοκές.

Ανοσογονικότητα

Στις κλινικές μελέτες COAV101B12301 και COAV101B12302, μετά από εφάπαξ ένεση Itivisma, παρατηρήθηκε αύξηση στους τίτλους των αντισωμάτων ορού αντι-AAV9 σε όλους τους ασθενείς σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα. Οι διάμεσοι τίτλοι των αντισωμάτων ορού αντι-AAV9 στους 12 μήνες μετά τη χορήγηση του Itivisma ήταν > 1:800.000 και στις δύο μελέτες. Δεν παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των αντισωμάτων αντι-AAV9 μετά τη χορήγηση και ευρημάτων ασφάλειας ή απώλειας της αποτελεσματικότητας στον υπό μελέτη πληθυσμό κατά την περίοδο παρακολούθησης των 12 μηνών μετά τη δόση.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου των 12 μηνών μετά τη χορήγηση της ένεσης του Itivisma στις μελέτες COAV101B12301 και COAV101B12302, παρατηρήθηκαν θετικά αντισώματα αντι-SMN σε 5/75 (6,7%) και 2/27 (7,4%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Itivisma, αντίστοιχα. Δεν μπορεί να τεκμηριωθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ θετικής ανοσολογικής απόκρισης αντι-SMN και της ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας του Itivisma κατά την περίοδο παρακολούθησης των 12 μηνών μετά τη δόση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με υπερδοσολογία από το Itivisma. Η δόση του Itivisma είναι εφάπαξ, σταθερή και χορηγείται μόνο μία φορά, επομένως η υπερδοσολογία θεωρείται απίθανη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά φάρμακα για τη θεραπεία των μυοσκελετικών παθήσεων, κωδικός ATC: M09AX09

Μηχανισμός δράσης

Η ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη είναι μία γονιδιακή θεραπεία σχεδιασμένη να εισαγάγει ένα λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου επιβίωσης του κινητικού νευρώνα (*SMN1*) στα διαμολυσμένα κύτταρα προκειμένου να αντιμετωπίσει τη μονογονιδιακή αιτία της νωτιαίας μυϊκής ατροφίας (SMA). Παρέχοντας μία εναλλακτική πηγή έκφρασης της πρωτεΐνης SMN στους κινητικούς νευρώνες, αναμένεται να προωθηθεί η επιβίωση και η λειτουργία των κινητικών νευρώνων που έχουν υποστεί μεταγωγή.

Η ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη είναι ένας μη αντιγραφόμενος, ανασυνδυασμένος φορέας AAV που χρησιμοποιεί το καψίδιο AAV9 για να διανείμει ένα σταθερό, πλήρως λειτουργικό ανθρώπινο διαγονίδιο SMN. Το γονίδιο *SMN1* που υπάρχει στην ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη είναι σχεδιασμένο να παραμένει ως επισωματικό DNA στον πυρήνα των κυττάρων που έχουν υποστεί μεταγωγή και εκφράζεται σταθερά σε μεταμιτωτικά κύτταρα. Το διαγονίδιο εισάγεται στα κύτταρα-στόχους ως αυτοσυμπληρωματικό μόριο διπλής έλικας. Η έκφραση του διαγονιδίου καθοδηγείται από ένα συνεχή υποκινητή (υβρίδιο β-ακτίνης όρνιθας, όπου η β-ακτίνη όρνιθας έχει ενισχυθεί από κυτταρομεγαλοϊό), που καταλήγει σε συνεχή και διατηρούμενη έκφραση της SMN. Η απόδειξη για το μηχανισμό δράσης προκύπτει κυρίως από μη κλινικές μελέτες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη COAV101B12301 (STEER) φάσης III σε ασθενείς με SMA

Πρόκειται για μία 52 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με διάστημα εικονικής διαδικασίας ελέγχου πολυκεντρική μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 126 ασθενείς με SMA ηλικίας 2 έως < 18 ετών, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και μπορούσαν να καθίσουν, αλλά ποτέ δεν είχαν τη δυνατότητα να περπατήσουν ανεξάρτητα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 3:2 και έλαβαν Itivisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) με οσφυϊκή ενδορραχιαία ένεση (n=75) ή εικονική διαδικασία (n=51). Η τυχαιοποίηση έγινε με στρωματοποίηση βάσει της ηλικίας και της προ-θεραπευτικής βαθμολογίας στην κλίμακα Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) κατά τον έλεγχο. Ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα (αναφορά σε > 1:50) τίτλου των αντισωμάτων ορού αντι-AAV9 αποκλείστηκαν.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία HFMSE κατά το τέλος της παρακολούθησης, το οποίο ορίζεται ως ο μέσος όρος της αξιολόγησης στην εβδομάδα 48 και στην εβδομάδα 52, στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης (ηλικιακή ομάδα 2 έως < 18 ετών) με Itivisma σε σύγκριση με την εικονική διαδικασία. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση τουλάχιστον κατά 3 μονάδες από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία HFMSE στο τέλος της παρακολούθησης. Η HFMSE αξιολογεί την κινητική λειτουργία σε ασθενείς με SMA οι οποίοι έχουν περιορισμένη βάδιση, αποτελούμενη από 33 διαβαθμισμένα στοιχεία που αξιολογούν κινήσεις που κυμαίνονται από το κάθισμα έως τη χρήση της σκάλας. Κάθε στοιχείο βαθμολογείται από το 0 έως το 2, με μέγιστη συνολική βαθμολογία 66. Οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν καλύτερη κινητική λειτουργία. Ένα άλλο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή στην Αναθεωρημένη Μονάδα Άνω Άκρου (RULM) στο τέλος της παρακολούθησης. Η RULM είναι μια κλίμακα ειδική για την SMA που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της κινητικής λειτουργίας των άνω άκρων (εγγύς και άπω). Η RULM περιλαμβάνει 19 διαβαθμισμένα στοιχεία (18 με βαθμολογία από 0 έως 2 και 1 με βαθμολογία από 0 έως 1), και υπάρχει μέγιστη επιτεύξιμη βαθμολογία 37, με υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν μεγαλύτερη κινητική λειτουργία.

Η διάμεση ηλικία κατά τον έλεγχο ήταν 4,54 έτη (εύρος: 2,0 έως 16,5 έτη) και η διάμεση αναφερόμενη ηλικία έναρξης των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της SMA ήταν 11 μήνες (εύρος: 6 έως 33 μήνες). Το υψηλότερο κινητικό ορόσημο που είχε επιτευχθεί ποτέ από τους ασθενείς περιλάμβανε την καθιστή θέση, την όρθια στάση με ή χωρίς υποστήριξη ή το περπάτημα με υποστήριξη. Αρχικά, η μέση βαθμολογία HFMSE ήταν 17,97 και 18,17 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Itivisma και στην ομάδα ελέγχου με εικονική διαδικασία, αντίστοιχα. Η μέση βαθμολογία RULM αρχικά ήταν 16,52 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Itivisma και 17,42 στην ομάδα ελέγχου με εικονική διαδικασία. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών Itivisma και εικονικής διαδικασίας.

Η ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου έδειξε στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική βελτίωση στις βαθμολογίες HFMSE από την έναρξη στο τέλος της παρακολούθησης στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Itivisma σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με εικονική διαδικασία (Πίνακας 3 και Εικόνα 1).

Πίνακας 3 Πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη COAV101B12301

Καταληκτικό σημείο	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Itvisma (N=75)	Ασθενείς της ομάδας ελέγχου με εικονική διαδικασία (N=51)
Μέση συνολική βαθμολογία HFMSE στην έναρξη (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Μέση συνολική βαθμολογία HFMSE στο τέλος της παρακολούθησης ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Μεταβολή στη συνολική βαθμολογία HFMSE ² από την έναρξη στο τέλος της παρακολούθησης στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης (ηλικιακή ομάδα 2 έως < 18 ετών) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Διαφορά από την ομάδα ελέγχου με εικονική διαδικασία Εκτίμηση (95% CI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = Τυπική απόκλιση (Standard deviation)

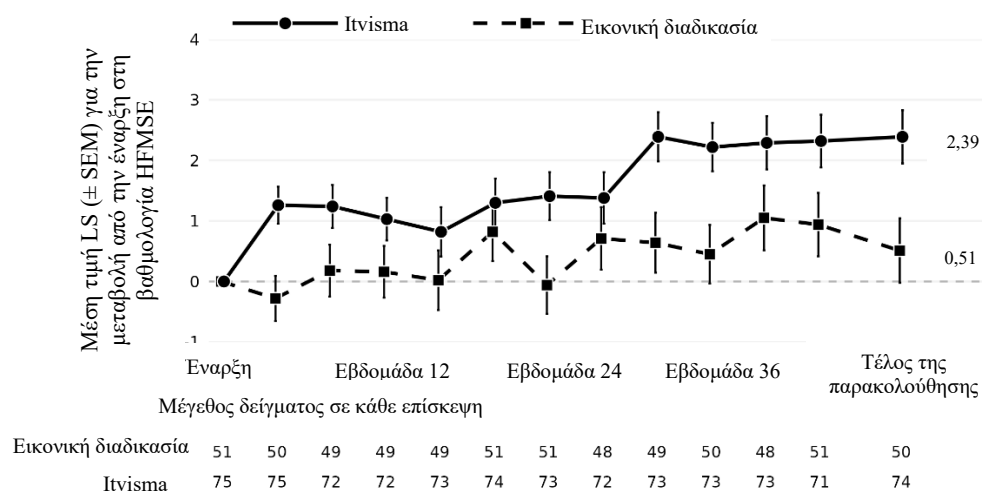
¹ Το τέλος της παρακολούθησης ορίστηκε ως ο μέσος όρος της αξιολόγησης στην εβδομάδα 48 και στην εβδομάδα 52.

² Αξιολογήθηκε με χρήση του πληθυσμού Πλήρους Ανάλυσης (FAS), ο οποίος περιλάμβανε όλους τους συμμετέχοντες που έλαβαν δόση Itvisma ή υποβλήθηκαν σε εικονική διαδικασία

³ Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS) (τυπικό σφάλμα μέσης τιμής [SEM])

⁴ Η ανάλυση Mixed Model Repeated Measure (MMRM) με σταθερά αποτελέσματα περιλάμβανε τη θεραπεία, την προγραμματισμένη επίσκεψη, την θεραπεία ανάλογα με την επίσκεψη, τη διαστρωμάτωση και τη συνολική βαθμολογία HFMSE κατά την έναρξη ως συμμεταβλητή.

Εικόνα 1 Μεταβολή στην HFMSE από την έναρξη για ασθενείς ηλικίας 2 έως < 18 ετών στη μελέτη COAV101B12301



Σημείωση: Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή LS ± SEM, τα ενδιάμεσα χρονικά σημεία είναι περιγραφικά μόνο και δεν ελέγχονται για πολλαπλότητα.

Η μεταβολή από την έναρξη στην RULM κατά το τέλος της παρακολούθησης αξιολογήθηκε στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Itvisma και στην ομάδα ελέγχου με εικονική διαδικασία. Η μέση αύξηση των ελαχίστων τετραγώνων (LS) στη συνολική βαθμολογία RULM από την έναρξη έως το τέλος της παρακολούθησης ήταν 2,44 μονάδες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Itvisma και 0,92 μονάδες στην ομάδα ελέγχου με εικονική διαδικασία. Η διαφορά της θεραπείας των 1,52 μονάδων υπέρ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με Itvisma δεν πληρούσε τη στατιστική σημαντικότητα (95% CI: 0,34, 2,71) σε επίπεδο άλφα 0,0025 σύμφωνα με την προσχεδιασμένη στρατηγική πολλαπλών δοκιμών.

Το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση τουλάχιστον κατά 3 μονάδες στη συνολική βαθμολογία HFMSE από την έναρξη έως το τέλος της παρακολούθησης ήταν αριθμητικά υψηλότερο στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Itvisma (39,2%) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με εικονική διαδικασία (26,0%), αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (λόγος πιθανοτήτων (OR): 2,03; 95% CI: 0,9, 4,57).

Εξήντα επτά από τους 75 ασθενείς της COAV101B12301 που έλαβαν Itvisma συνέχισαν να παρακολουθούνται για επιπλέον 3 μήνες μετά το τέλος της παρακολούθησης. Κατά τη συνδυασμένη περίοδο παρακολούθησης έως 15 μήνες μετά τη χορήγηση του Itvisma, οι μέσες βαθμολογίες HFMSE συνέχισαν να αυξάνονται, καταδεικνύοντας βελτιωμένη και διατηρούμενη κινητική λειτουργία.

Μελέτη COAV101B12302 (STRENGTH) φάσης III σε ασθενείς με SMA που είχαν προηγουμένως λάβει άλλες θεραπείες τροποποίησης της SMA

Πρόκειται για μία φάσης III, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη ενδορραχιαίας χορήγησης του Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) σε 27 ασθενείς με SMA ηλικίας 2 έως < 18 ετών (διάμεση ηλικία κατά τον έλεγχο: 7,0 έτη, εύρος: 2,3 έως 17,6 έτη) οι οποίοι διέκοψαν την προηγούμενη θεραπεία για SMA (νουσινερσένη n=21, ρισδιπλάμη n=4, νουσινερσένη και ρισδιπλάμη [όχι ταυτόχρονα] n=2). Πριν από τη θεραπεία με Itvisma, οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως νουσινερσένη για μέση διάρκεια 4,3 ετών (εύρος: 1,86 έως 6,18 έτη), και ρισδιπλάμη για μέση διάρκεια 3,0 ετών (εύρος: 0,39 έως 6,28 έτη). Όλοι οι ασθενείς είχαν τη δυνατότητα να καθίσουν αλλά ποτέ δεν είχαν τη δυνατότητα να περπατήσουν ανεξάρτητα. Η αρχική κινητική λειτουργία των ασθενών περιλάμβανε κάθισμα, ορθοστάτιση με ή χωρίς υποστήριξη ή/και βάδιση με υποστήριξη. Οι ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα (αναφορά σε > 1:50) τίτλου των αντισωμάτων ορού αντι-AAV9 αποκλείστηκαν.

Κατά την εβδομάδα 52, οι ασθενείς παρουσίασαν συνολική σταθεροποίηση της κινητικής λειτουργίας, όπως μετρήθηκε με HFMSE (n=21), με μέση (SD) μεταβολή από την έναρξη 0,17 (2,88), και RULM (n=21), με μέση (SD) μεταβολή από την έναρξη 0,29 (2,85). Μετά την προσαρμογή για την ηλικιακή ομάδα στην έναρξη, η προσαρμοσμένη μέση (LS mean) μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 52 στη συνολική βαθμολογία HFMSE και RULM ήταν 1,05 και 0,59, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ασθενών διατήρησε τα βασικά κινητικά ορόσημα ή παρουσίασε υψηλότερα κινητικά ορόσημα την εβδομάδα 52.

Μελέτη COAV101A12102 (STRONG) φάσης I/II σε ασθενείς με SMA

Πρόκειται για μία φάσης I/II, ανοικτής επισήμανσης μελέτη στην οποία το Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) χορηγήθηκε ως εφάπαξ ενδορραχιαία ένεση σε 25 ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως < 5 ετών κατά τον χρόνο της χορήγησης. Όλοι οι ασθενείς ήταν χωρίς προηγούμενη θεραπεία και είχαν τη δυνατότητα να καθίσουν αλλά ποτέ δεν είχαν τη δυνατότητα για ορθοστάτιση ή βάδιση χωρίς υποστήριξη στην έναρξη. Οι ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα (αναφορά σε > 1:50) τίτλου των αντισωμάτων ορού αντι-AAV9 αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες βάσει ηλικίας κατά τη χορήγηση (ηλικίας 6 μηνών έως < 2 ετών (N=13), ηλικίας 2 έως < 5 ετών (N=12)). Η διάμεση ηλικία κατά τη χορήγηση ήταν 17,7 μήνες (εύρος: 7 έως 23 μήνες) στην ηλικιακή ομάδα 6 μηνών έως < 2 ετών, και 33,7 μήνες (εύρος: 26 έως 55 μήνες) στην ηλικιακή ομάδα 2 έως < 5 ετών. Η διάμεση ηλικία εμφάνισης κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της SMA ήταν 8,0 μήνες και 8,5 μήνες στην ηλικιακή ομάδα 6 μηνών έως < 2 ετών και στην ηλικιακή ομάδα 2 έως < 5 ετών, αντίστοιχα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας για ασθενείς ηλικίας 2 έως < 5 ετών ήταν η μεταβολή της HFMSE από την έναρξη στους 12 μήνες μετά τη χορήγηση της ένεσης του Itvisma. Η μέση βαθμολογία HFMSE (SD) ήταν 14,8 (9,98) στην έναρξη και 21,3 (11,94) τον μήνα 12. Η πρωταρχική ανάλυση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα έδειξε μέση μεταβολή LS (95% CI) στην HFMSE από την έναρξη έως τον μήνα 12 κατά 6,0 (3,7, 8,3) μονάδες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ως προς την αποτελεσματικότητα για ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως < 2 ετών ήταν η ικανότητα να στέκονται μόνοι τους για τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα (Bayley Scales of Infant και Toddler Development (Bayley-III) – Gross Motor (GM) Subtest Item #40), σε οποιαδήποτε επίσκεψη μετά την έναρξη έως και 12 μήνες από τη χορήγηση της ένεσης του Itvisma. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν επιτεύχθηκε: 1 από τους 13 ασθενείς παρουσίασε αυτό το ορόσημο τον μήνα 12.

Διερευνητικές αναλύσεις σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως < 2 ετών δείχνουν βελτιώσεις από την έναρξη στις αδρές και λεπτές κινητικές δεξιότητες, όπως μετρήθηκαν με τις Υποδοκιμασίες Bayley-III Gross και Fine Motor Subtests. Όλοι οι 13 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση από την έναρξη έως τον μήνα 12 στη συνολική βαθμολογία των υποδοκιμασιών αδρής ή/και λεπτής κινητικότητας, με μέση μεταβολή (SD) από την έναρξη κατά 6,7 (6,46) και 12,7 (3,71), αντίστοιχα. Επιπλέον, σε μία υποομάδα ασθενών που έφτασαν την ηλικία των 2 ετών κατά τη διάρκεια της μελέτης και είχαν κατ'ελάχιστο δεδομένα HFMSE (n=6) επτά μηνών από την έναρξη, όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αυξήσεις στη βαθμολογία HFMSE με εύρος από 1 έως 14 μονάδες (μέση $\pm$ SD μεταβολή: 6,7 $\pm$ 4,72) από την αρχική αξιολόγηση της HFMSE έως το τέλος του μήνα 7. Η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί στην ηλικιακή ομάδα 6 μηνών έως < 2 ετών.

Δώδεκα από τους 25 ασθενείς της COAV101A12102 εντάχθηκαν σε μία μακροχρόνια μελέτη για 7,2 έτη. Έως τις 30 Ιουνίου 2025, η πλειοψηφία των ασθενών διατήρησε ή βελτίωσε περαιτέρω την κινητική τους λειτουργία. Εννέα από τους 12 ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονη θεραπεία με νουσινερσένη ή ρισδιπλάμη σε κάποιο σημείο κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας μελέτης. Ο λόγος για την ταυτόχρονη θεραπεία με νουσινερσένη ή ρισδιπλάμη είναι άγνωστος και δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα για την επίδραση της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες αποβολής του φορέα ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη, οι οποίες αξιολογούν την ποσότητα του φορέα DNA που απεκκρίνεται από το σώμα μέσω σιέλου, ούρων, κοπράνων και ρινικών εκκρίσεων, μετά από την ενδορραχιαία χορήγηση.

Ο φορέας DNA ήταν ανιχνεύσιμος σε δείγματα αποβολής μετά την ενδορραχιαία ένεση της ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης. Η αποβολή (έκκριση) της ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης ήταν κυρίως μέσω κοπράνων. Η πλειονότητα του φορέα DNA (> 90%) απεκκρίνεται εντός 2 εβδομάδων μετά τη χορήγηση της δόσης. Η μέγιστη αποβολή στα κόπρανα εκτιμήθηκε μεταξύ 0,005% έως 0,03% της συνολικής δόσης. Η μέγιστη συγκέντρωση της αποβολής στα κόπρανα ήταν ~70 φορές μικρότερη μετά την ενδορραχιαία χορήγηση των $1,2 \times 10^{14}$ vg στην COAV101B12301 συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση των $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (μελέτες AVXS-101-CL-302 και AVXS-101-CL-303).

Σε άτομα ηλικίας 6 μηνών έως < 2 ετών, ο όγκος του CSF αυξάνεται από 1,0 έως 1,6 φορές. Με βάση αυτό, η έκθεση στην ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη του CSF παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 μηνών έως < 2 ετών μπορεί να είναι έως 1,6 φορές υψηλότερη συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Βιοκατανομή

Μετά την ενδορραχιαία χορήγηση σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, ο φορέας κατανεμήθηκε ευρέως με επακόλουθη έκφραση του διαγονιδιακού mRNA. Η υψηλότερη συγκέντρωση φορέα DNA ανιχνεύθηκε στο ήπαρ, ακολουθούμενη από τα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας (DRG) και τον νωτιαίο μυελό, με τη χαμηλότερη συγκέντρωση στις γονάδες. Η υψηλότερη συγκέντρωση του διαγονιδιακού mRNA είχε την τάση να βρίσκεται στην καρδιά, το ήπαρ και τους μύες.

Σε ποντίκια που έλαβαν δόση ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης μέσω ενδοφλέβιας ή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής χορήγησης κατά την PND1 (μεταγεννητική ημέρα 1), ο ιικός φορέας δεν ανιχνεύθηκε σε κύτταρα της γεννητικής σειράς αρσενικών και θηλυκών κατά τις εβδομάδες 3, 8 ή 24 μετά τη δόση. Σε νεαρά πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν ιικό φορέα scAAV9, ο οποίος χρησιμοποιείται στην ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη αλλά εδώ φέρει πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη (GFP) ή mCherry ως διαγονίδιο, αποδείχθηκε ότι μεταφέρεται στα ωοκύτταρα θηλυκών σε αναπαραγωγικό κύκλο 13-17 μηνών, αλλά όχι στα σπερματικά σωληνάρια ή στα γεννητικά κύτταρα σεξουαλικά ώριμων αρσενικών, μετά από ενδορραχιαία, ενδοδεξαμενική και ενδοφλέβια χορήγηση.

Σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, υψηλοί προϋπάρχοντες τίτλοι των αντισωμάτων ορού αντι-AAV9 (αντιστοιχούν σε τιμές τίτλων στον άνθρωπο έως περίπου 1:25.000) δεν έδειξαν να επηρεάζουν την κατανομή του DNA του φορέα scAAV9 (που χρησιμοποιείται στην ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη) στο νωτιαίο μυελό μετά από ενδορραχιαία χορήγηση.

Γενική τοξικότητα

Σε μία δωδεκάμηνη τοξικολογική μελέτη που διεξάχθηκε σε νεαρά πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, η ενδορραχιαία χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης της ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης σε δόσεις των $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$, ή $6,0 \times 10^{13}$ vg/ζώο, οδήγησε 6 εβδομάδες μετά τη χορήγηση, σε οξεία, ελάχιστη έως μέτρια φλεγμονή μονοπύρηνων κυττάρων και νευρωνική εκφύλιση στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας (DRG) και τα γάγγλια του τριδύμου (TG), καθώς επίσης και σε αξονική εκφύλιση ή/και γλοίωση του νωτιαίου μυελού. Σε 12 μήνες, αυτά τα μη προοδευτικά ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα την μερική έως πλήρη αποδρομή. Δεν υπήρξαν παρατηρήσεις κλινικής συσχέτισης σε αυτά τα ευρήματα σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, συνεπώς η κλινική σχέση στους ανθρώπους είναι άγνωστη. Τα ηπατικά ευρήματα σε νεαρά πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, περιελάμβαναν αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών και νέκρωση μεμονωμένων ηπατοκυττάρων, παρουσιάζοντας πλήρη αναστρεψιμότητα στους 12 μήνες. Δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί NOAEL (μη παρατηρούμενο επίπεδο ανεπιθύμητης ενέργειας) λόγω της φλεγμονής και της εκφύλισης στα CNS/DRG/TG ήδη από τη χαμηλότερη δόση.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης με την ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Σε μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης (FEED) που διεξήχθησαν σε ποντίκια, δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιδράσεις στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα με την ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη σε δόσεις των $1,1 \times 10^{13}$ ή $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg που χορηγήθηκαν ενδοφλέβια.

Σε μία μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης (EFD) σε ποντίκια, κυοφορούντα ζώα έλαβαν ενδοφλέβια δόση είτε $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg ή $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης την GD6 (ημέρα κύησης 6). Δεν υπήρξαν ενδείξεις μητρικής τοξικότητας, εμβρυϊκής τοξικότητας, τερατογένεσης ή μειωμένης βιωσιμότητας. Δεν ανιχνεύθηκε DNA της ονασεμνογένης αμπεπαρβοβέκης σε κανένα εμβρυϊκό ιστό την GD18, παρά την παρουσία φορέα DNA στον πλακούντα, στις ωοθήκες και στην μήτρα.

Το NOAEL για την μελέτη EFD και για τις μελέτες FEED είναι $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, που αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 7 φορές την συνιστώμενη κλινική ενδορραχιαία δόση με βάση το σωματικό βάρος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρομεθαμίνη
Μαγνήσιο χλωριούχο
Νάτριο χλωριούχο
Πολοξαμέρη 188
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή του φαρμακευτικού προϊόντος με ιατροτεχνολογικά προϊόντα που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), δισφαινόλη-A (BPA), δις(2-αιθυλεξυλ) φθαλικό εστέρα (DEHP) ή λάτεξ.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά την απόψυξη

Αφότου αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να καταψύχεται εκ νέου. Μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C στο αρχικό κουτί για 14 ημέρες. Η ημερομηνία παραλαβής θα πρέπει να σημειώνεται επάνω στο αρχικό κουτί πριν το φαρμακευτικό προϊόν αποθηκευτεί στο ψυγείο.

Μόλις η δόση συλλεχθεί μέσα στη σύριγγα, μπορεί να παραμείνει στους 2 °C έως 8 °C για έως 24 ώρες, συμπεριλαμβανομένου ενός μέγιστου επιτρεπόμενου χρόνου 5 ωρών εκτός ψυγείου εντός της περιόδου των 24 ωρών. Η σύριγγα που περιέχει τον φορέα πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός του παραπάνω χρονικού διαστήματος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη (≤ -60 °C).

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C) αμέσως μετά την παραλαβή.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Itvisma παρέχεται σε διαφανές φιαλίδιο εφάπαξ δόσης (5 mL πολυμερούς κυκλικής ολεφίνης) με πώμα εισχώρησης (20 mm ελαστικό χλωροβουτύλιο) και σφράγισμα (αλουμίνιο, εύκολα αποσπώμενο) με χρωματιστό πώμα (πλαστικό). Κάθε φιαλίδιο έχει όγκο πλήρωσης 3 mL.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Απόψυξη

- Αποψύξτε το Itvisma στο ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για περίπου 4 ώρες, ή σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για περίπου 1 ώρα.
- Πριν από την ενδορραχιαία ένεση, το Itvisma θα πρέπει να έρχεται σε θερμοκρασία δωματίου.
- Το Itvisma είναι ένα διαφανές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως απαλό λευκό διάλυμα. Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια, θολρότητα, ή αποχρωματισμό αφότου το κατεψυγμένο προϊόν αποψυχθεί και πριν από τη χορήγηση.
- Μην ανακινείτε.
- Αφότου αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.
- Μετά την απόψυξη, το Itvisma θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν. Μόλις ο όγκος δόσης συλλεχθεί μέσα στη σύριγγα, μπορεί να μείνει στο ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για έως 24 ώρες, συμπεριλαμβανομένου ενός μέγιστου επιτρεπόμενου χρόνου 5 ωρών εκτός ψυγείου εντός της περιόδου των 24 ωρών. Απορρίψτε τη σύριγγα που περιέχει το φορέα εάν δεν γίνει χρήση εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Προφυλάξεις που θα πρέπει να λαμβάνονται πριν τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- Ο χειρισμός του Itvisma θα πρέπει να γίνεται με άσηπτο τρόπο υπό στείρες συνθήκες.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (GMOs).
- Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα ατομικής προστασίας (περιλαμβάνονται γάντια, γυαλιά ασφαλείας, εργαστηριακή ποδιά και μανίκια) κατά τον χειρισμό ή τη χορήγηση του Itvisma.
- Το φιαλίδιο πρέπει να αποψυχθεί πριν από τη χρήση. Μην χρησιμοποιήσετε το Itvisma αν δεν αποψυχθεί.
- Αμέσως πριν από τη χορήγηση, συλλέξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου στη σύριγγα, αφαιρέστε τον αέρα από τη σύριγγα, επιβεβαιώστε ότι ο όγκος της δόσης στη σύριγγα είναι 3 mL, καλύψτε τη σύριγγα με πώμα και μεταφέρετέ την στην τοποθεσία διεξαγωγής της ένεσης του ασθενούς.
- Κατά τη συναρμολόγηση της ένεσης, πρέπει να διασφαλίζεται ότι η επιφάνεια των εξαρτημάτων που έρχεται σε επαφή με το διάλυμα Itvisma αποτελείται από τα συμβατά υλικά που αναφέρονται στον Πίνακα 4. Τα εξαρτήματα της συσκευής πρέπει να είναι ενδεδειγμένα για ενδορραχιαία ή νευραξονική χρήση.

Πίνακας 4 Υλικά εξαρτημάτων συμβατά με το Itvisma

Εξάρτημα	Υλικό κατασκευής
Βελόνα για αναρρόφηση 18 έως 19 G, μέγιστο μήκος 40 mm	Ανοξείδωτος χάλυβας
Σύριγγα ^α 5 έως 10 mL	Πολυπροπυλένιο
Πώμα σύριγγας ^α	Πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο ή μεθακρυλικό-ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρένιο
Ενδορραχιαία βελόνα 22 έως 27 G, μέγιστο μήκος 156 mm	Ανοξείδωτος χάλυβας
^α Να μην κατασκευάζονται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), δισφαινόλη-A (BPA), δις(2-αιθυλεξυλ) φθαλικό εστέρα (DEHP) ή λάτεξ	

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη και την τυχαία έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν

- Όλες οι διαρροές του Itvisma πρέπει να σκουπίζονται με επίθεμα απορροφητικής γάζας και η περιοχή της διαρροής πρέπει να απολυμαίνεται με διάλυμα χλωρίνης και στη συνέχεια με μαντηλάκια οινόπνευματος. Όλα τα υλικά καθαρισμού πρέπει να τοποθετούνται σε διπλή σακούλα και να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Όλα τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Itvisma (π.χ. φιαλίδιο, όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την ένεση, συμπεριλαμβανομένων των αποστειρωμένων καλυμμάτων και των βελόνων) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.
- Η τυχαία έκθεση στο Itvisma πρέπει να αποφεύγεται. Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο δέρμα, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στα μάτια, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να εκπλυθεί σχολαστικά με νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2038/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
 - Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- ### **• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη χρήση του Itvisma σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, του τρόπου διανομής και οποιουδήποτε άλλου στοιχείου του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος (ΚΜ) όπου κυκλοφορεί το Itvisma, στους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν και να χορηγήσουν το Itvisma παρέχεται το παρακάτω Πακέτο Πληροφοριών του Επαγγελματία Υγείας:

- ΠΧΠ
- Οδηγός για τον Επαγγελματία Υγείας

Ο οδηγός για τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιέχει τα παρακάτω σημαντικά μηνύματα:

- Πριν την έναρξη της θεραπείας:
 - ο Αξιολογήστε το πρόγραμμα εμβολιασμού του ασθενούς.
 - ο Ενημερώστε τον(τους) φροντιστή(ές) σχετικά με τους κύριους κινδύνους με το Itvisma και τα σημεία και συμπτώματά τους, συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας, της θρομβοπενίας, της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας και της ΤΜΑ, σχετικά με την ανάγκη για τακτική αιμοληψία, σχετικά με τη σημασία της αγωγής με κορτικοστεροειδή.
 - ο Ενημερώστε τον(τους) φροντιστή(ές) σχετικά με την ανάγκη για αυξημένη επαγρύπνηση για την πρόληψη, την παρακολούθηση και τη διαχείριση της λοίμωξης πριν και μετά την χορήγηση του Itvisma.
 - ο Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία αντισωμάτων AAV9.
- Κατά τον χρόνο της θεραπείας:
 - ο Ελέγξτε εάν η συνολική κατάσταση της υγείας ενός ασθενή είναι κατάλληλη για την χορήγηση του Itvisma (π.χ. αντιμετώπιση των λοιμώξεων ή εάν δικαιολογείται μία αναβολή.
 - ο Ελέγξτε ότι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ξεκίνησε πριν την χορήγηση του Itvisma.

- Μετά τη θεραπεία:
 - Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 2 μήνες και να μη μειωθεί σταδιακά έως ότου οι AST/ALT είναι μικρότερες από $2 \times \text{ULN}$, και όλες οι υπόλοιπες αξιολογήσεις, π.χ. ολική χολερυθρίνη, να επιστρέψουν στο φυσιολογικό εύρος.
 - Θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή και τακτική παρακολούθηση (κλινική και εργαστηριακή) του ατομικού κύκλου θεραπείας του ασθενούς για τουλάχιστον 3 μήνες.
 - Άμεση αξιολόγηση των ασθενών με εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας που επιδεινώνονται ή/και σημεία ή συμπτώματα οξείας ασθένειας.
 - Εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα κορτικοστεροειδή ή εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης, ο ΕΥ θα πρέπει να συμβουλευτεί έναν γαστρεντερολόγο ή ηπατολόγο.
 - Εάν υπάρχει υποψία ΤΜΑ, θα πρέπει να αναζητηθεί συμβουλή ενός αιματολόγου ή/και νεφρολόγου.
- Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας και να καθοδηγούνται ώστε να ενημερώνουν άμεσα τον ιατρό τους εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα. Εάν υπάρχει υποψία περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας πλήρους νευρολογικής αξιολόγησης και άλλων ελέγχων ή/και διαχείριση των συμπτωμάτων βάσει της κλινικής εικόνας του ασθενούς.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος (ΚΜ) όπου το Itvisma κυκλοφορεί, σε όλους τους φροντιστές ασθενών για τους οποίους προγραμματίζεται θεραπεία με Itvisma ή που έχουν λάβει Itvisma παρέχεται το παρακάτω Πακέτο Πληροφοριών του Ασθενούς:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Οδηγός πληροφοριών για τον ασθενή/φροντιστή ασθενούς

Ο οδηγός πληροφοριών για τον ασθενή/φροντιστή ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω σημαντικά μηνύματα:

- Τι είναι η SMA.
- Τι είναι το Itvisma και πώς λειτουργεί.
- Κατανοώντας τους κινδύνους του Itvisma.
- Θεραπεία με το Itvisma: σημαντικές πληροφορίες πριν, κατά την ημέρα της θεραπείας και μετά τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης ιατρικής προσοχής.
- Συνιστάται οι ασθενείς να παρουσιάζουν μία ικανοποιητική γενική κατάσταση υγείας (π.χ. ενυδάτωση και κατάσταση διατροφής, απουσία λοίμωξης) πριν από τη θεραπεία με το Itvisma, διαφορετικά η θεραπεία μπορεί να χρειάζεται να αναβληθεί.
- Το Itvisma μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της μη φυσιολογικής πήξης του αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια). Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια είναι σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Μιλήστε αμέσως με τον ιατρό σας ή τον ιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε σημεία και συμπτώματα όπως μώλωπες, επιληπτικές κρίσεις ή μειωμένη παραγωγή ούρων. Εσείς ή το παιδί σας θα υποβάλλεστε σε τακτική γενική αίματος για να ελεγχθεί οποιαδήποτε μείωση των αιμοπεταλίων, των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη, τουλάχιστον εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα μετά τη θεραπεία. Με βάση τις τιμές και άλλα σημεία και συμπτώματα, μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω αξιολογήσεις.
- Το Itvisma μπορεί να μειώσει τον αριθμό αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Περιστατικά προκλήθηκαν γενικά εντός της πρώτης εβδομάδας μετά τη χορήγηση του Itvisma στον ασθενή. Πιθανά σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων για τα οποία χρειάζεται να προσέξετε αφότου χορηγηθεί το Itvisma σε εσάς ή στο παιδί σας περιλαμβάνουν μη φυσιολογικούς μώλωπες ή αιμορραγία. Μιλήστε στον ιατρό σας ή στον ιατρό του παιδιού σας εάν δείτε σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία για περισσότερο από το φυσιολογικό εάν χτυπήσετε εσείς ή το παιδί σας.

- Το Itvisma μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ενζύμων (πρωτεΐνες που βρίσκονται στο σώμα) που παράγονται στο ήπαρ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το Itvisma μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του ήπατος και να οδηγήσει σε βλάβη στο ήπαρ. Πιθανά σημεία που χρειάζεται να προσέχετε αφού εσείς ή το παιδί σας λάβει αυτό το φάρμακο περιλαμβάνουν έμετο, ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των ματιών), ή μειωμένη εγρήγορση. Ενημερώστε απευθείας τον ιατρό σας ή τον ιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα που υποδηλώνουν βλάβη του ήπατος. Σε εσάς ή στο παιδί σας θα πραγματοποιηθεί μία εξέταση αίματος για να ελεγχθεί πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ πριν από την έναρξη της θεραπείας με Itvisma. Σε εσάς ή στο παιδί σας θα πραγματοποιούνται τακτικά αιματολογικές εξετάσεις για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία ώστε να παρακολουθείται για αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Με βάση τις τιμές και άλλα σημεία και συμπτώματα, μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω αξιολογήσεις.
- Σε εσάς ή στο παιδί σας θα δοθεί ένα κορτικοστεροειδές φάρμακο όπως η πρεδνιζολόνη πριν από τη θεραπεία με το Itvisma, και για περίπου 2 μήνες ή περισσότερο μετά τη θεραπεία με το Itvisma. Τα κορτικοστεροειδή φάρμακα θα βοηθήσουν τη διαχείριση των επιδράσεων του Itvisma όπως η αύξηση των ηπατικών ενζύμων που θα μπορούσατε να αναπτύξετε εσείς ή το παιδί σας μετά τη θεραπεία με το Itvisma.
- Μιλήστε με τον ιατρό σας ή τον ιατρό του παιδιού σας σε περίπτωση εμέτου πριν ή μετά τη θεραπεία με το Itvisma, ώστε να διασφαλίσετε ότι εσείς ή το παιδί σας δεν έχασε κάποια δόση του κορτικοστεροειδούς.
- Πριν και μετά τη θεραπεία με το Itvisma είναι σημαντικό να προληφθούν οι λοιμώξεις αποφεύγοντας καταστάσεις οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για τον ασθενή να εκτεθεί σε λοιμώξεις. Οι φροντιστές και οι στενές επαφές του ασθενούς θα πρέπει να ακολουθήσουν πρακτικές πρόληψης της λοίμωξης (π.χ. υγιεινή των χεριών, πρωτόκολλο διαχείρισης βήχα/φτερνίσματος, περιορισμό πιθανών επαφών). Ενημερώστε τον ιατρό σας αμέσως σε περίπτωση σημείων και συμπτωμάτων ενδεικτικών για λοίμωξη, όπως λοίμωξη του αναπνευστικού (βήχας, συριγμός, φτέρνισμα, καταρροή, ερεθισμένος λαιμός ή πυρετός) πριν από την χορήγηση καθώς μπορεί η χορήγηση να πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η λοίμωξη να υποχωρήσει, ή μετά τη θεραπεία με το Itvisma καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ιατρικές επιπλοκές οι οποίες μπορεί να απαιτήσουν επείγουσα ιατρική προσοχή.
- Μιλήστε αμέσως με τον ιατρό σας ή τον ιατρό του παιδιού σας εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε μούδιασμα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, αίσθημα νυγμών ή άλγος στους βραχίονες, τα χέρια, τα πόδια ή/και τα πέλματα μετά τη χορήγηση του Itvisma. Αυτά μπορεί να είναι σημεία περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας.
- Χρήσιμες περαιτέρω πληροφορίες (υποστηρικτική φροντίδα, τοπικές ενώσεις).
- Επικοινωνίες με τον ιατρό/συνταγογράφο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ φορείς γονιδιώματος ενέσιμου διαλύματος
ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL περιέχει ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη με ονομαστική συγκέντρωση 4×10^{13} φορείς γονιδιώματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει τρομεθαμίνη, μαγνήσιο χλωριούχο, νάτριο χλωριούχο, πολοξαμέρη 188, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο (3 mL)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδορραχιαία χρήση
Για μία μόνο χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 14 ημερών από την παραλαβή
Ημερομηνία παραλαβής:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη στους $\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Φυλάσσετε σε ψυγείο αμέσως μετά την παραλαβή.
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.
Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2038/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ φορείς γονιδιώματος ενέσιμου διαλύματος
ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη
Ενδορραχιαία χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Itvisma 1,2 × 10¹⁴ φορείς γονιδιώματος ενέσιμου διαλύματος ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε εσείς ή το παιδί σας. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν είστε ο φροντιστής ενός παιδιού που θα λάβει Itvisma, σημειώστε πως όταν η λέξη «εσείς» εμφανίζεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, αναφέρεται στο παιδί εκτός εάν αναγράφεται διαφορετικά.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Itvisma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Itvisma
3. Πώς χορηγείται το Itvisma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς φυλάσσεται το Itvisma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Itvisma και ποια είναι η χρήση του

Το Itvisma είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται γονιδιακή θεραπεία και περιέχει τη δραστική ουσία ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη. Ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας δρα με τη διανομή ενός γονιδίου στο σώμα προκειμένου να διορθωθεί ένα γενετικό ελάττωμα. Το γονίδιο διανέμεται μέσα στα κύτταρα όπου χρειάζεται χρησιμοποιώντας έναν τροποποιημένο ιό ο οποίος δεν προκαλεί ασθένεια στον άνθρωπο.

Το Itvisma χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της 5q νωτιαίας μυϊκής ατροφίας (SMA), μίας σπάνιας, σοβαρής κληρονομούμενης ασθένειας. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με κληρονομούμενες μεταλλάξεις (αλλαγές) οι οποίες επηρεάζουν ένα γονίδιο που ονομάζεται *SMN1*.

Η SMA συμβαίνει όταν υπάρχει μία απουσία ή μη φυσιολογική έκδοση ενός γονιδίου που χρειάζεται για το σχηματισμό μίας απαραίτητης πρωτεΐνης που ονομάζεται πρωτεΐνη επιβίωσης του κινητικού νευρώνα (SMN). Η έλλειψη της πρωτεΐνης SMN προκαλεί θάνατο στα νεύρα που ελέγχουν τους μυς (κινητικοί νευρώνες). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι μύες να γίνονται αδύναμοι και να ατονούν, με τελική απώλεια της κίνησης.

Η δραστική ουσία στο Itvisma, η ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη, λειτουργεί παρέχοντας ένα πλήρως λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου SMN, το οποίο κατόπιν βοηθά το σώμα να παραγάγει επαρκή πρωτεΐνη SMN για την επιβίωση και τη διατήρηση των κινητικών νευρώνων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Itvisma

ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το Itvisma

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ονασεμνογένη αμπεπαρβοβέκη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο ιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξέταση για τον έλεγχο αντισωμάτων πριν από τη θεραπεία, ώστε να αποφασίσει αν αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλο για εσάς.

Ηπατικά προβλήματα

Απευθυνθείτε στον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, εάν είχατε οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα. Αυτό το φάρμακο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ενζύμων (πρωτεΐνες) που φτιάχνονται από το ήπαρ, η οποία μπορεί να είναι σημείο προβλήματος με το ήπαρ ή βλάβης στο ήπαρ. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατικά προβλήματα, όπως:

- έμετος,
- ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών), ή
- μειωμένη εγρήγορση (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Θα υποβληθείτε σε μία αιματολογική εξέταση προκειμένου να ελεγχθεί πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Itvisma. Θα σας δοθεί ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται κορτικοστεροειδές (για παράδειγμα, πρεδνιζολόνη) ώστε να σας βοηθήσει να διαχειριστείτε οποιαδήποτε αύξηση στα ηπατικά ένζυμα μπορεί να αναπτυχθεί αφού σας χορηγηθεί το Itvisma (βλ. παράγραφο 3 «Πώς χορηγείται το Itvisma»).

Επίσης, θα υποβάλλεστε τακτικά σε αιματολογικές εξετάσεις για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία προκειμένου να παρακολουθείτε για μεταβολές στο πώς λειτουργεί το ήπαρ σας. Αυτές οι εξετάσεις θα γίνονται πιο συχνά κατά την διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων μετά τη χορήγηση του Itvisma και ενώ βρίσκεστε σε θεραπεία με κορτικοστεροειδές, και λιγότερο συχνά μετέπειτα, εάν οι ηπατικές σας εξετάσεις είναι σε αποδεκτό επίπεδο.

Τακτικές αιματολογικές εξετάσεις

Αυτό το φάρμακο μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία).

Χρειάζεται να προσέξετε για πιθανά σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα αφότου σας χορηγηθεί το Itvisma, όπως μη φυσιολογικός μωλωπισμός ή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Οι περισσότερες περιπτώσεις με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων προκλήθηκαν εντός της πρώτης εβδομάδας μετά την χορήγηση του Itvisma στον ασθενή.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Itvisma, θα υποβληθείτε σε μία αιματολογική εξέταση προκειμένου να ελεγχθεί η ποσότητα των αιμοσφαιρίων (συμπεριλαμβανομένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων) στο σώμα σας. Επίσης, θα υποβάλλεστε τακτικά σε αιματολογικές εξετάσεις για ένα διάστημα μετά τη θεραπεία προκειμένου να παρακολουθείτε για αλλαγές στα επίπεδα των αιμοπεταλίων.

Προβλήματα στα νεύρα που επηρεάζουν την αίσθηση του πόνου, της θερμοκρασίας και της αφής (περιφερική αισθητική νευροπάθεια)

Έχουν εμφανιστεί περιπτώσεις περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας με το Itvisma. Μπορεί να προκληθούν συμπτώματα τρεις εβδομάδες αφού χορηγηθεί το Itvisma. Πιθανά σημεία που πρέπει να προσέξετε μετά τη χορήγηση του φαρμάκου περιλαμβάνουν μούδιασμα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, αίσθημα νυγμών ή πόνο στους βραχίονες, τα χέρια, τα πόδια ή/και τα πόδια. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία.

Μη φυσιολογική πήξη του αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια)

Μπορεί να εμφανιστεί θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια είναι μία σοβαρή κατάσταση όπου μικροί θρόμβοι αίματος σχηματίζονται στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία σε όλο το σώμα. Σχετίζεται με τη θρομβοπενία, μία μείωση των αιμοπεταλίων του αίματος (συστατικά που βοηθούν την πήξη του αίματος) και καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή εάν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Αυτοί οι θρόμβοι αίματος μπορεί να επηρεάσουν τα νεφρά. Ο ιατρός σας μπορεί να θέλει να ελέγξει τα επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα σας και την πίεση του αίματος. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Itvisma, θα υποβληθείτε σε αιματολογική εξέταση για να ελεγχθεί το επίπεδο κρεατινίνης, το οποίο είναι ένας δείκτης για το πώς λειτουργούν τα νεφρά σας. Πιθανά σημεία που πρέπει να προσέξετε μετά τη χορήγηση του Itvisma περιλαμβάνουν εύκολο μωλωπισμό, επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς) ή μειωμένη παραγωγή ούρων. Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν αναπτύξετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία.

Κίνδυνος όγκων σχετιζόμενων με πιθανή εισαγωγή στο DNA

Υπάρχει πιθανότητα, γονιδιακές θεραπείες όπως το Itvisma να εισαχθούν στο DNA των κυττάρων του ανθρώπινου σώματος. Ως συνέπεια, το Itvisma θα μπορούσε να συμβάλλει στον κίνδυνο όγκων λόγω της φύσης του φαρμάκου. Θα πρέπει να το συζητήσετε με τον ιατρό σας. Σε περίπτωση εμφάνισης όγκου, ο ιατρός σας μπορεί να πάρει ένα δείγμα για περαιτέρω αξιολόγηση.

Λοιμώξεις

Μία λοίμωξη (π.χ. κρύωμα, γρίπη ή βρογχολίτιδα) πριν ή μετά τη θεραπεία με το Itvisma μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές επιπλοκές. Οι φροντιστές και άλλα άτομα με τα οποία έρχεστε σε στενή επαφή θα πρέπει να ακολουθούν πρακτικές πρόληψης της λοίμωξης (π.χ. υγιεινή των χεριών, πρωτόκολλο διαχείρισης βήχα/φτερνίσματος, περιορισμό πιθανών επαφών). Χρειάζεται να προσέξετε για σημεία λοίμωξης όπως βήχας, συριγμός, φτέρνισμα, ρινική καταρροή, ερεθισμός του φάρυγγα ή πυρετός. Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας εάν παρατηρήσετε συμπτώματα ενδεικτικά λοίμωξης **πριν ή μετά** τη θεραπεία με Itvisma. Εάν έχετε κάποια λοίμωξη πριν από τη θεραπεία με Itvisma, ο ιατρός σας ενδέχεται να καθυστερήσει τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Αφότου λάβετε θεραπεία με το Itvisma, δεν θα είναι δυνατό να δωρίσετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα. Αυτό συμβαίνει γιατί το Itvisma είναι φάρμακο γονιδιακής θεραπείας.

Άλλα φάρμακα και Itvisma

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εμβολιασμοί

Καθώς τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος (άμυνα), ο ιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να καθυστερήσει τη χορήγηση κάποιων εμβολίων ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 3, «Πώς χορηγείται το Itvisma»). Απευθυνθείτε στον ιατρό ή στον νοσοκόμο σας εάν έχετε απορίες.

Κύηση και θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την χρήση του Itvisma σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, μιλήστε στον ιατρό σας για συμβουλή πριν να σας χορηγηθεί το Itvisma.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν εμφανίσετε ζάλη (βλ. παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Μιλήστε πρώτα στον ιατρό σας.

Το Itvisma περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 3 mL δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς χορηγείται το Itvisma

Η συνιστώμενη δόση του Itvisma είναι $1,2 \times 10^{14}$ φορείς γονιδιώματος (vg). Το Itvisma θα σας χορηγηθεί ΜΙΑ ΦΟΡΑ μόνο.

Το Itvisma θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομειακό περιβάλλον υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στην διαχείριση ασθενών με SMA.

Το Itvisma χορηγείται με ένεση στο κάτω μέρος της πλάτης. Αυτή η ένεση, που ονομάζεται οσφυϊκή παρακέντηση, γίνεται με την εισαγωγή βελόνας στον χώρο γύρω από τον νωτιαίο μυελό. Ενδέχεται επίσης να σας χορηγηθεί ένα φάρμακο για να χαλαρώσετε ή να κοιμηθείτε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Η φροντίδα μετά τη χορήγηση του Itvisma θα παρασχεθεί από τον ιατρό σας.

Θα σας χορηγηθεί επίσης πρεδνιζολόνη (ή κάποιο άλλο κορτικοστεροειδές) από το στόμα, ξεκινώντας 24 ώρες πριν χορηγηθεί το Itvisma. Η δόση του κορτικοστεροειδούς θα εξαρτάται επίσης από το σωματικό βάρος σας. Ο ιατρός σας θα υπολογίσει τη συνολική δόση που θα σας χορηγηθεί.

Θα σας χορηγείται θεραπεία με κορτικοστεροειδή ημερησίως για περίπου 2 μήνες μετά τη δόση του Itvisma, ή μέχρι τα ηπατικά σας ένζυμα να μειωθούν σε ένα αποδεκτό επίπεδο. Ο ιατρός θα μειώνει αργά τη δόση του κορτικοστεροειδούς μέχρι να μπορέσει να σταματήσει τελείως η θεραπεία. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν κάνετε έμετο πριν ή μετά τη λήψη της δόσης του κορτικοστεροειδούς. Μετά ο ιατρός σας μπορεί να διασφαλίσει ότι παίρνετε την πλήρη δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μωλωπισμός ή αιμορραγία για μεγαλύτερο διάστημα από το σύννηδες εάν τραυματιστείτε – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία)
- προβλήματα στα νεύρα που επηρεάζουν την αίσθηση του πόνου, της θερμοκρασίας, της αφής (περιφερική αισθητική νευροπάθεια)
- αισθήσεις όπως μούδιασμα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, αίσθημα νυγμών (παραίσθησία)
- μειωμένη αίσθηση της αφής ή της αίσθησης (υπαισθησία)

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη της μύτης και του φάρυγγα (ανώτερη αναπνευστική οδός)
- πυρετός
- έμετος
- κεφαλαλγία

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα που φαίνονται σε αιματολογικές εξετάσεις
- ζάλη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς φυλάσσεται το Itvisma

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Οι ακόλουθες πληροφορίες είναι για τους επαγγελματίες υγείας που θα προετοιμάσουν και θα χορηγήσουν αυτό το φάρμακο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φιαλίδιο θα μεταφέρεται κατεψυγμένο (θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των -60 °C).

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί.

Μετά την παραλαβή, το φιαλίδιο πρέπει να φυλάσσεται αμέσως σε ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C, και στο αρχικό κουτί. Η θεραπεία με το Itvisma θα πρέπει να ξεκινά εντός 14 ημερών από την παραλαβή του φιαλιδίου.

Μετά την απόψυξη, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου και μπορεί να φυλάσσεται στο ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C στο αρχικό κουτί για 14 ημέρες.

Μόλις η δόση συλλεχθεί μέσα στη σύριγγα, μπορεί να παραμείνει στους 2 °C έως 8 °C για έως 24 ώρες, συμπεριλαμβανομένου ενός μέγιστου επιτρεπόμενου χρόνου 5 ωρών εκτός ψυγείου εντός της περιόδου των 24 ωρών.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Φάρμακο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή απόβλητα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των βιολογικών αποβλήτων. Καθώς αυτό το φάρμακο θα χορηγηθεί από ιατρό, ο ιατρός είναι υπεύθυνος για την σωστή απόρριψη του προϊόντος. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Itvisma

- Η δραστική ουσία είναι ονασεμονογένη αμπεπαρβοβέκη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει $1,2 \times 10^{14}$ φορείς γονιδιώματος ονασεμονογένης αμπεπαρβοβέκης σε 3 mL διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι τρομεθαμίνη, μαγνήσιο χλωριούχο, νάτριο χλωριούχο, πολοξαμέρη 188, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. επίσης την παράγραφο 2 «Το Itvisma περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Itvisma και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Itvisma είναι ένα διαφανές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως απαλό λευκό ενέσιμο διάλυμα.

Το Itvisma διατίθεται σε κουτί του ενός φιαλιδίου που περιέχει ονομαστικό όγκο πλήρωσης 3 mL. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Σημαντικό: Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) πριν τη χρήση.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Χειρισμός

- Ο χειρισμός του Itvisma θα πρέπει να γίνεται με άσηπτο τρόπο υπό στείρες συνθήκες.
- Πριν από την ενδορραχιαία ένεση, το Itvisma θα πρέπει να έρχεται σε θερμοκρασία δωματίου. Αποψύξτε το Itvisma στο ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για περίπου 4 ώρες, ή σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για περίπου 1 ώρα.
- Το Itvisma είναι ένα διαφανές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως απαλό λευκό διάλυμα. Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια, θολερότητα, ή αποχρωματισμό αφότου το κατεψυγμένο προϊόν αποψυχθεί και πριν από τη χορήγηση.
- Μην ανακινείτε.
- Αφότου αποψυχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.
- Μετά την απόψυξη, το Itvisma θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν. Μόλις ο όγκος δόσης συλλεχθεί μέσα στη σύριγγα, μπορεί να μείνει στο ψυγείο (2 °C έως 8 °C) για έως 24 ώρες, συμπεριλαμβανομένου ενός μέγιστου επιτρεπόμενου χρόνου 5 ωρών εκτός ψυγείου εντός της περιόδου των 24 ωρών. Απορρίψτε τη σύριγγα που περιέχει το φορέα εάν δεν γίνει χρήση εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Προετοιμασία

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (GMOs).
- Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα ατομικής προστασίας (περιλαμβάνονται γάντια, γυαλιά ασφαλείας, εργαστηριακή ποδιά και μανίκια) κατά τον χειρισμό ή τη χορήγηση του Itvisma.
- Κατά τη συναρμολόγηση της ένεσης, πρέπει να διασφαλίζεται ότι η επιφάνεια των εξαρτημάτων που έρχεται σε επαφή με το διάλυμα Itvisma αποτελείται από τα συμβατά υλικά που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα. Τα εξαρτήματα της συσκευής πρέπει να είναι ενδεδειγμένα για ενδορραχιαία ή νευραξονική χρήση.

Υλικά εξαρτημάτων συμβατά με το Itvisma

Εξάρτημα	Υλικό κατασκευής
Βελόνα για αναρρόφηση 18 έως 19 G, μέγιστο μήκος 40 mm	Ανοξείδωτος χάλυβας
Σύριγγα ^a 5 έως 10 mL	Πολυπροπυλένιο
Πώμα σύριγγας ^a	Πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο ή μεθακρυλικό-ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρένιο
Ενδορραχιαία βελόνα 22 έως 27 G, μέγιστο μήκος 156 mm	Ανοξείδωτος χάλυβας
^a Να μην κατασκευάζονται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), δισφαινόλη-A (BPA), δις(2-αιθυλεξυλ) φθαλικό εστέρα (DEHP) ή λάτεξ	

Χορήγηση

Για ενδορραχιαία χρήση. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία μέσω οσφυϊκής παρακέντησης από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στην εκτέλεση οσφυϊκών παρακεντήσεων.

- Αμέσως πριν από τη χορήγηση, συλλέξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου στη σύριγγα, αφαιρέστε τον αέρα από τη σύριγγα, επιβεβαιώστε ότι ο όγκος της δόσης στη σύριγγα είναι 3 mL, καλύψτε τη σύριγγα με πώμα και μεταφέρετέ την στην τοποθεσία διεξαγωγής της ένεσης του ασθενούς.
- Εφόσον ενδείκνυται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς, θα πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση καταστολής.
- Μπορεί να εξεταστεί η χρήση απεικονιστικών τεχνικών για την καθοδήγηση της ενδορραχιαίας ένεσης.
- Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται πριν και μετά την ενδορραχιαία ένεση για την παρουσία πιθανών καταστάσεων που σχετίζονται με την οσφυϊκή παρακέντηση, ώστε να αποφευχθούν σοβαρές επιπλοκές της διαδικασίας.
- Πριν από τη χορήγηση, αφαιρέστε 3 mL εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) χρησιμοποιώντας βελόνα οσφυϊκής παρακέντησης.
- Το Itvisma χορηγείται ως εφάπαξ ενδορραχιαία ένεση bolus σε διάστημα περίπου 1 ως 2 λεπτών.
- Μετά την ενδορραχιαία ένεση, συστήνεται τοποθέτηση σε θέση Trendelenburg (ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς).

Τυχαία έκθεση

Η τυχαία έκθεση στο Itvisma πρέπει να αποφεύγεται.

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο δέρμα, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στα μάτια, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να εκπλυθεί σχολαστικά με νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά.

Όλες οι διαρροές του Itvisma πρέπει να σκουπίζονται με επίθεμα απορροφητικής γάζας και η περιοχή της διαρροής πρέπει να απολυμαίνεται με διάλυμα χλωρίνης και στη συνέχεια με μαντηλάκια οινόπνευματος. Όλα τα υλικά καθαρισμού πρέπει να τοποθετούνται σε διπλή σακούλα και να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.

Απόρριψη

Όλα τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Itvisma (π.χ. φιαλίδιο, όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την ένεση, συμπεριλαμβανομένων των αποστειρωμένων καλυμμάτων και των βελόνων) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό βιολογικών αποβλήτων.