

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenoomi süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Onasemnogeenabeparvovek on geeniteraapia ravim, mis ekspresseerib inimese motoneuroni ellujäämiseks vajalikku (SMN) valku. See on mittereplitseeruv rekombinantne adeno-assotsieerunud viiruse serotüüp 9 (AAV9) põhine vektor, mis sisaldab tsütomegaloviiruse enhanseri/kana beeta-aktiini hübriidse promootori kontrolli all olevat inimese *SMN*-geeni cDNA-d.

Onasemnogeenabeparvovekki toodetakse inimese embrüonaalsetes neerurakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks üheannuseline viaal sisaldab $1,2 \times 10^{14}$ onasemnogeenabeparvoveki vektorgenoomi (vg) 3 ml lahuses. Onasemnogeenabeparvoveki intratekaalse süste nominaalne kontsentratsioon on 4×10^{13} vg/ml ja üks viaal sisaldab kättesaadavat mahtu vähemalt 3 ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni valkjalt lahust, mille pH on 7,7...8,3 ja osmolaalsus 390...430 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Itvisma on näidustatud 5q spinaalse lihasatroofia raviks 2 aasta vanustel ja vanematel patsientidel, kellel on *SMN1*-geenis bialleelne mutatsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ja läbi viia haiglas spinaalse lihasatroofiaga patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all.

Enne Itvisma manustamist tuleb teha ravieelsed laboratoorsed analüüsid, sealhulgas:

- AAV9 antikehade test, kasutades sobivalt valideeritud analüüsi (vt lõik 4.4);
- maksafunktsiooni analüüsid:alaniini aminotransferaas (ALAT), aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ja üldbilirubiin (vt lõik 4.4);
- kreatiniin;
- täisverepilt (sealhulgas hemoglobiin ja trombotsüütide arv) (vt lõik 4.4).

Enne süstimist on soovitatav veenduda, et patsiendi üldine tervises seisund on kliiniliselt stabiilne (vt lõik 4.4). Itvisma kasu-riski suhe ei ole kindlaks tehtud patsientide puhul, kellel on hingamispuudulikkus, kes on püsiv ventilatsioonil ja/või ei ole võimelised neelama.

Kuna ravim püsib mittejagunevates rakkudes, ei tohi Itvismaga ravida patsiente, keda on varem ravitud onasemnogeneenabparvovekiga (mis tahes manustamisteed kasutades) (vt lõik 5.1).

Annustamine

Itvismat manustatakse ühekordse annusena, mis sisaldab $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Immunomoduleeriv raviskeem

Immuunvastuse vähendamiseks on soovitatav kasutada immunomodulatsiooni kortikosteroididega. Ravijärgselt võib esineda maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõusu või trombotsüütide arvu vähenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Võimaluse korral tuleb patsiendi vaksineerimiskava kohendada, et võimaldada kortikosteroidide samaaegset manustamist enne ja pärast Itvisma süstet (vt lõik 4.5).

Tabelis 1 on toodud soovitatav immunomoduleeriv raviskeem enne ja pärast süstet.

Tabel 1 Soovitatav immunomoduleeriv raviskeem enne ja pärast süstet

Enne süstet	24 tundi enne Itvisma süstet	Prednisoloon suu kaudu 1 mg/kg ööpäevas (või ekvivalent)
Pärast süstet	30 päeva (kaasa arvatud Itvisma manustamise päev)	Prednisoloon suu kaudu 1 mg/kg ööpäevas (või ekvivalent)
	Seejärel 28 päeva:	Süsteemseid kortikosteroidide tuleb järk-järgult vähendada.
	<i>Mitteoluliste leidudega patsientidel (30-päevase perioodi lõpus kliiniline läbivaatus ja üldbilirubiin normaalsed ning nii ALAT-i kui ASAT-i väärtused on madalamad kui kahekordne normi ülempiir)</i>	Prednisolooni (või samaväärse toimega muu kortikosteroidi) annust vähendada järk-järgult, nt suukaudse prednisolooni korral annust vähendada 0,20 mg/kg ööpäevas nädalas vähemalt 4 nädala jooksul
	või	
	<i>Maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel 30-päevase perioodi lõpus: jätkata, kuni ASAT-i ja ALAT-i väärtused on madalamad kui kahekordne normi ülempiir ning kõik muud näitajad (nt üldbilirubiin) tagasi normivahemikus, seejärel järk-järgult vähendada 28 päeva või vajadusel pikema aja jooksul.</i>	Süsteemseid kortikosteroidid (samaväärsed suukaudse prednisolooniga 1 mg/kg ööpäevas) Süsteemseid kortikosteroidide tuleb järk-järgult vähendada.

Kui ükskõik millisel ajahetkel ei teki patsiendil suukaudse prednisolooniga 1 mg/kg ööpäevas samaväärse raviga piisavat ravivastust, tuleb konsulteerida gastroenteroloogi või hepatoloogiga ja kohendada soovitatavat immunomoduleerivat raviskeemi, sealhulgas võib kaaluda annuse suurendamist, kortikosteroidi annustamise pikendamist või järkjärgulise annuse vähendamisega viivitamist (vt lõik 4.4). Suukaudse kortikosteroidravi talumatuse või ebaefektiivsuse korral võib kliinilisel vajadusel kaaluda kortikosteroidide intravenoosset manustamist.

Kui arst kasutab prednisolooni asemel muud kortikosteroidi, tuleb vastavalt vajadusele rakendada sama põhimõtet ning lähenemist kortikosteroidi annuse vähendamiseks 30 päeva möödudes.

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Itvisma ohutus ja efektiivsus neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Annust ei tohi kohandada.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi Itvismaga hoolikalt kaaluda (vt lõik 4.4). Annust ei tohi kohandada.

Lapsed

Itvisma ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Hetkel teadaolevate andmete põhjal, kirjeldatud lõikudes 4.8 ja 5.1, ei ole võimalik anda annustamissoovitust 6 kuu kuni < 2 aasta vanustele lastele. Alla 6 kuu vanuste laste osas andmed puuduvad.

Täiskasvanud

18-aastaste ja vanemate patsientide kohta kliiniliste uuringute andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intratekaalseks kasutamiseks. Ravimi peab intratekaalselt manustama lumbaalpunktsiooni teel tervishoiutöötaja, kes on kogenud lumbaalpunktsioonide tegemises.

- Vahetult enne annustamist tõmmake viaali sisu süstlasse, eemaldage süstlast õhk, veenduge, et süstlas oleks 3 ml mahuga annus, pange süstlale kork ja toimetage see patsiendi süstimise asukohta.
- Kui patsiendi kliiniline seisund seda nõuab, tuleb kaaluda sedatsiooni.
- Intratekaalse süste juhtimiseks võib kaaluda kuvamistehnikate kasutamist.
- Patsienti tuleb enne ja pärast intratekaalset süstet hinnata lumbaalpunktsiooniga seotud võimalike seisundite suhtes, et vältida raskeid tüsistusi.
- Enne manustamist eemaldage 3 ml tserebrospinaalvedelikku lumbaalpunktsiooninõela abil.
- Itvisma manustatakse ühekordse intratekaalse boolussüstena ligikaudu 1...2 minuti jooksul.
- Pärast intratekaalset süstet soovitatakse patsient viia Trendelenburgi asendisse (sõltuvalt patsiendi kliinilisest seisundist).

Ravimipreparaadi ettevalmistamise, käsitlemise, juhusliku kokkupuutumise korral toimimise ja hävitamise üksikasjalikud juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimipreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Põhjused ravi edasilükkamiseks

Raske immuunvastuse riski tõttu on soovitatav, et patsiendid oleksid enne süstimist kliiniliselt stabiilses üldseisundis (nt piisav vedeliku ja toidu tarbimine, infektsiooni puudumine, respiratoorne staatus). Ägedate (nt hingamisteede) või krooniliste ravile allumatute infektsioonide korral tuleb ravi edasi lükata kuni infektsioonist paranemiseni ja kuni patsient on kliiniliselt stabiilne. Manustamise ajal ei tohi patsiendil esineda infektsiooni kliinilisi nähte ega sümptomeid.

Eelnev immunsus AAV9 suhtes

Itvisma kliinilistes uuringutes pidi patsientidel olema algne AAV9-vastaste antikehade tiiter $\leq 1 : 50$. Itvisma ohutust ja efektiivsust kõrgeenenud AAV9-vastaste antikehade tiitriga patsientidel ei ole hinnatud.

Hepatotoksilisus

Onasemnogeenabeparoveki intratekaalsel süstimisel on esinenud hepatotoksilisust, mis väljendub tavaliselt ALAT-i ja/või ASAT-i väärtuste tõusuna (vt lõik 4.8). Aminotransferaaside võimaliku tõusu vähendamiseks tuleb kõigile patsientidele manustada süsteemset kortikosteroidi enne ja pärast intratekaalset süstet. Immuunvahendatud hepatotoksilisuse tõttu võib olla vaja immunomoduleerivat raviskeemi kohandada, sealhulgas selle kestust pikendada, annust suurendada või kortikosteroidi annuse vähendamisega viivitada (vt lõik 4.2).

Olemasoleva maksafunktsiooni häirega või ägeda maksa viirusinfektsiooniga patsientidel võib olla kõrgem risk maksakahjustuse tekkeks. Kõrgeenenud maksafunktsiooni näitajatega patsiente ei ole uuritud onasemnogeenabeparoveki intratekaalse süstet kliinilistes uuringutes.

Enne onasemnogeenabeparoveki intratekaalset süstet tuleb kõigil patsientidel hinnata maksafunktsiooni kliinilise läbivaatuse ja laborianalüüsidega. Maksafunktsiooni tuleb jälgida vähemalt kolme kuu jooksul pärast onasemnogeenabeparoveki intratekaalset süstet ja edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele. ASAT, ALAT ja üldbilirubiin tuleb määrata üks kord nädalas esimese kuu jooksul pärast onasemnogeenabeparoveki intratekaalset süstet ja kortikosteroidi annuse järkjärgulise vähendamise perioodi lõpuni. Kui patsient on kortikosteroidi annuse järkjärgulise vähendamise perioodi lõpus kliiniliselt stabiilne ilma oluliste leidudeta, tuleb maksafunktsiooni jälgida iga kahe nädala järel veel ühe kuu jooksul. Süsteemsete kortikosteroidide annuse vähendamist ei tohiks kaaluda enne, kui ASAT-i/ALAT-i väärtused on madalamad kui kahekordne normi ülempiir (vt lõik 4.2).

Patsiente, kelle maksafunktsiooni analüüsides tulemused halvenevad ja/või kellel on ägeda haiguse nähud või sümptomid, tuleb kohe kliiniliselt hinnata ja hoolikalt jälgida. Maksakahjustuse kahtlusel on soovitatav teha lisaanalüüsid (nt albumiin, protrombiini aeg, PTT ja INR). Vajaduse korral on soovitatav kohene konsultatsioon gastroenteroloogiga või hepatoloogiga.

Trombotsütopeenia

Trombotsüütide arvu ajutist langust täheldati tavaliselt esimese nädala jooksul pärast onasemnogeenabeparoveki intratekaalse süstet manustamist. Enamikul juhtudest oli trombotsüütide arv $> 75 \times 10^9/l$ ja see taastus lähtetasemele kaks nädalat pärast onasemnogeenabeparoveki intratekaalset süstet.

Trombotsüütide arv tuleb määrata enne onasemnogeenabeparoveki intratekaalset süstet, misjärel tuleb seda regulaarselt kontrollida – vähemalt kord nädalas esimese kuu jooksul ja seejärel vastavalt kliinilisele vajadusele kuni trombotsüütide arvu taastumiseni ravieelsele tasemele.

Trombootiline mikroangiopaatia

Tekkida võib trombootiline mikroangiopaatia (TMA). TMA-d iseloomustab trombotsütopeenia, mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia ja äge neerukahjustus. Samaaegne immuunsüsteemi aktiveerumine (nt infektsioonid, vaktsineerimine) võib olla soodustav tegur.

TMA nähtudele ja sümptomitele tuleb viivitamatult tähelepanu pöörata, kuna TMA tagajärjed võivad olla eluohtlikud või fataalsed.

Trombotsütopeenia on TMA põhitunnus, mistõttu tuleb pärast onasemnogeenabeparvoveki intratekaalset süstet regulaarselt jälgida trombotsüütide arvu, samuti TMA nähte ja sümptomeid, nagu hüpertensioon, kerge verevalumite teke, krambihood või vähenenud uriinieritus. Kui need nähud ja sümptomid esinevad trombotsütopeenia olemasolul, tuleb kohe läbi viia edasine hemolüütilise aneemia ja neerufunktsiooni häire diagnostiline hindamine. Kui esinevad TMA-le vastavad kliinilised nähud, sümptomid ja/või laboratoorsed leiud, tuleb viivitamatult konsulteerida hematoloogi ja/või nefroloogiga ning alustada TMA ravi vastavalt kliinilisele seisundile. Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada TMA haigusnähtudest ja sümptomitest ning rõhutada, et nad otsiksid kiiresti meditsiinilist abi selliste sümptomite ilmnemisel.

Perifeerne sensoorne neuropaatia

Onasemnogeenabeparvoveki intratekaalsel süstimisel on esinenud perifeerset sensoorset neuropaatiat. Onasemnogeenabeparvoveki intratekaalse süste manustamine võib põhjustada sensoorseid sümptomeid (nt tuimus, kirvendus, torkimistunne või valu käsivartes, kätes, jalgades ja/või jalalabades), mis algasid kliinilistes uuringutes umbes kolm nädalat pärast süstet. Täiendavat ravi vajavad sümptomid võivad püsida, kuid võivad aja jookul ka järk-järgult leeveneda (vt lõik 4.8). Sensoorsed sümptomid, mis viitavad perifeersele sensoorsele neuropaatiale, võivad samuti esineda osana spinaalse lihaskatse luumulikust kulus.

Täielikku neuroloogilist hindamist ja muid uuringuid ja/või sümptomite ravi tuleb kaaluda patsiendi kliinilise seisundi alusel. Patsientidele ja hooldajatele tuleb selgitada perifeerse sensoorse neuropaatia nähtusid ja sümptomeid ning rõhutada, et nende ilmnemisel tuleb kohe teavitada arsti.

Risk kasvaja tekkeks vektori integratsiooni tagajärjel

On olemas teoreetiline risk kasvaja tekkeks, mis tuleneb onasemnogeenabeparvoveki AAV vektori DNA potentsiaalsest integreerumisest peremeesorganismi genoomi.

Onasemnogeenabeparvoveki intratekaalne süste koosneb mittereplitseeruvast AAV9 vektorist, mille DNA püsib peamiselt episomaalses vormis. AAV geeniteraapias on teatatud juhtudest, kus rekombinantse AAV vektori DNA on juhuslikult integreerunud inimese DNA-sse. Üksikute integratsioonijuhude kliiniline tähendus on teadmata, küll aga on teada, et üksikud integratsioonijuhud võivad potentsiaalselt kaasa aidata kasvaja tekke riskile.

Siiani ei ole onasemnogeenabeparvoveki intratekaalse süsteraviga seostatud ühtegi pahaloormulise kasvaja juhtu. Kasvaja tekke korral tuleb ühendust võtta müügiloa hoidjaga juhiste saamiseks, kuidas patsiendi proove testimiseks koguda.

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Onasemnogeenabeparvoveki intratekaalse süstega ravitud patsiendid ei tohi siirdamiseks annetada verd, elundeid, kudesid ega rakke.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 3 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Vaktsineerimised

Võimaluse korral tuleb patsiendi vaktsineerimiskava kohandada kortikosteroidide manustamise võimaldamiseks enne ja pärast onasemnogeenabeparvoveki intratekaalset süstet. Soovitatav on hooajalise respiratoor-süntsütiaalviiruse (RSV) profülaktika. Elusvaktsiine, nagu leetrite-mumpsipunetiste (MMR) vaktsiin ja tuulerõugevaktsiin, ei tohi manustada patsientidele, kes saavad immunosupressiivses annuses steroide (st igapäevane prednisolooni või samaväärse kortikosteroidi manustamine vähemalt kahe nädala jooksul annuses 20 mg või 2 mg/kg kehakaalu kohta).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Onasemnogeenabeparvoveki kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas onasemnogeenabeparvovek võib inimese lootele üle kanduda. Seetõttu võib rasedaid või raseduda võivaid naisi ravida Itvismaga ainult pärast hoolikat kasu-riski hindamist.

Imetamine

Puuduvad andmed onasemnogeenabeparvoveki esinemise kohta rinnapiimas, selle toime kohta rinnapiimatoidul olevale imikule ja mõju kohta rinnapiima tekkele. Rinnaga toitmise katkestamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Onasemnogeenabeparvoveki toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomade fertiilsusuuringutes ei mõjutanud onasemnogeenabeparvovek fertiilsust isastel või emastel hiirtel intravenoosselt manustatud annustes kuni $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Onasemnogeenabeparvoveki intratekaalne süste mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid, kellel esineb peeringlust (vt lõik 4.8), peaksid vältima auto juhtimist ning masinate käsitlemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Selles lõigus kirjeldatud ohutusandmed pärinevad 127 patsiendilt 52 nädala pikkuse jälgimisperioodi jooksul uuringutest COAV101B12301, COAV101B12302 ja COAV101A12102 (vt lõik 5.1). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed pärast Itvisma manustamist olid ülemiste hingamisteede infektsioon (41,7%), pürektsia (36,2%), oksendamine (28,3%), peavalu (13,4%) ja maksaensüümide aktiivsuse tõus (9,4%). Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid oksendamine (2,4%), maksaensüümide aktiivsuse tõus (1,6%), peavalu (1,6%) ja pürektsia (1,6%). Teatatud kõrvaltoimed olid uuringutes sarnased.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mis tekkisid Itvisma kasutamisel patsientidel, keda raviti intratekaalse süstega soovitatavas annuses, on esitatud tabelis 2. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Itvisma kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside/eelisterminite ja esinemissageduse järgi	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^{a)}
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Trombotsütopeenias ^{b)}
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu ^{c)}
Sage	Pearinglus ^{c)}
Sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia ^{d)}
Sage	Hüpesteesia
Sage	Paresteesia
Seedetrakti häired	
Väga sage	Oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Maksaensüümide aktiivsuse tõus ^{e)}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreksia
^{a)} Ülemiste hingamisteede infektsioon hõlmab ülemiste hingamisteede infektsiooni, ülemiste hingamisteede viirusinfektsiooni, riniiti ja orofarüngeaalset valu.	
^{b)} Trombotsütopeenia hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist.	
^{c)} Kõrvaltoimed, mida peetakse seotuks lumbaalpunktsiooni protseduuriga.	
^{d)} Perifeerne sensoorne neuropaatia hõlmab perifeerset sensoorset neuropaatiat ja perifeerset neuropaatiat.	
^{e)} Maksaensüümide aktiivsuse tõus hõlmab maksaensüümide aktiivsuse tõusu,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõusu, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõusu, hepatiiti, hüpertransaminaseemiat ja ebanormaalset maksafunktsiooni.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Perifeerne sensoorne neuropaatia

Kliinilistes uuringutes on täheldatud perifeerse sensoorse neuropaatia juhtusid (1,6%) ligikaudu kolme nädala jooksul pärast Itvisma manustamist. Patsientidel esines hüpesteesiat ja paresteesiat. Need juhud vajasisid pikaajalist sümptomaatilist ravi ning mõned sümptomid ei olnud uuringu lõpuks täielikult taandunud (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Kliinilistes uuringutes said kõik patsiendid profülaktikakortikosteroididega. Enamik patsientidest said soovitatavat immunomoduleerivat ravi mediaankestusega ligikaudu 60 päeva (vt lõik 4.2). Pärast Itvisma manustamist täheldati 4,7%-l patsientidest ASAT-i või ALAT-i taseme tõusu enam kui kolmekordne normi ülempiir. Seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus lahenes prednisoloonraviga ja kõik patsiendid paranesid kliiniliste tagajärgedeta.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes COAV101B12301 ja COAV101B12302 esines kõigil patsientidel pärast ühekordset Itvisma süstet AAV9-vastaste antikehade tiitri suurenemine seerumis võrreldes lähtetasemega. Seerumi AAV9-vastaste antikehade tiitrite mediaanväärtus 12 kuud pärast Itvisma süstet oli $> 1 : 800\,000$ mõlemas uuringus. Uuritud populatsioonis ei täheldatud annusejärgse 12-kuulise jälgimisperioodi jooksul selget seost manustamisjärgse AAV9-vastaste antikehade taseme ning ohutusosalaste leidude või efektiivsuse vähenemise vahel.

Uuringutes COAV101B12301 ja COAV101B12302 täheldati 12 kuu jooksul pärast Itvisma süstimist positiivseid SMN-vastaseid antikehi vastavalt 5/75 (6,7%) ja 2/27 (7,4%) Itvismaga ravitud patsientidest. Positiivse SMN-vastaste antikehade vastuse ning Itvisma ohutuse ja efektiivsuse vahel ei ole võimalik tuvastada selget seost 12-kuulise jälgimisperioodi jooksul pärast annuse manustamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimpreparaadi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Itvisma üleannustamise kohta kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Itvisma annus on üksik fikseeritud annus ja seda manustatakse ainult üks kord, mistõttu üleannustamist peetakse ebatõenäoliseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised skeleti-lihassüsteemi häirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: M09AX09

Toimemehhanism

Onasemnogeenabeparvovek on geeniteraapia ravim motoneuronite ellujäämiseks vajaliku geeni (*SMN1*) funktsionaalse koopia viimiseks transdutseeritud rakkudesse spinaalse lihaskatroofia (SMA) monogeense algpõhjuste kõrvaldamiseks. Alternatiivse SMN-valgu ekspressiooni allikana motoneuronites soodustab see eeldatavalt transdutseeritud motoneuronite ellujäämist ja funktsioneerimist.

Onasemnogeenabeparvovek on mittereplitseeruv rekombinantne adeno-assotsieerunud vektor, mis kasutab AAV9 kapsiidi stabiilse, täielikult funktsioneeriva inimese SMN-i transgeeni rakku toimetamiseks. Onasemnogeenabeparvovekis sisalduv *SMN1*-geen on ette nähtud jääma DNA episoomina transdutseeritud rakkude tuuma ja see ekspresseerub stabiilselt postmitootilistes rakkudes. Transgeen viiakse sihtrakkudesse enesega komplementaarse kaheaahelalise molekulina. Transgeeni ekspressioon on püsivalt aktiivse promootori (tsütomegaloviiruse enhanseri/kana beeta-aktiini hübriidne promootor) kontrolli all, mille tulemuseks on pidev ja püsiv SMN-valgu ekspressioon. Toimemehhanismi tõendus tuleneb peamiselt mittekliinilistest uuringutest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

COAV101B12301 (STEER) III faasi uuring spinaalse lihasatroofiaga patsientidel

See on 52-nädalane randomiseeritud topeltpime näivkontrolliga mitmekeskuseline uuring.

Efektiivsust hinnati 126 spinaalse lihasatroofiaga patsiendil vanuses 2...< 18 aastat, kes ei olnud varem ravi saanud ning olid võimelised istuma, kuid ei olnud kunagi suutelised iseseisvalt kõndima. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 3 : 2 ning neile manustati Itvismat ($1,2 \times 10^{14}$ vg) lumbaalse intratekaalse süstena (n = 75) või teostati näivprotseduur (n = 51). Randomiseerimine stratifitseeriti sõelumise ajal vanuse ja ravieelse Hammersmithi laiendatud funktsionaalse motoorse skaala (*Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*, HFMSE) skoori alusel. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle algne seerumi AAV9-vastaste antikehade tiiter oli suurenenud (> 1 : 50).

Esmase tulemusnäitaja oli HFMSE üldskoori muutus võrreldes algsega jälgimisperioodi lõpus, mis oli määratletud kui 48. ja 52. nädala hindamiste keskmine, kogu uuringupopulatsioonis (vanuserühm 2...< 18 aastat) Itvisma saajatel võrreldes näivprotseduuri saajatega. Teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle HFMSE üldskoor oli jälgimisperioodi lõpus vähemalt kolme punkti võrra paranenud võrreldes algsega. HFMSE hindab spinaalse lihasatroofiaga patsientide motoorset funktsiooni, kellel on piiratud liikuvus. Skaala koosneb 33 gradueeritud elemendist, mis hindavad liikumist istumisest kuni treppide kasutamiseni. Iga elementi hinnatakse punktidega vahemikus 0...2, kusjuures maksimaalne üldskoor on 66. Suurem skoor näitab paremat motoorset funktsiooni. Täiendav teisene tulemusnäitaja oli ülemiste jäsemete funktsiooni hindamise mooduli (*Revised Upper Limb Module*, RULM) skoori muutus võrreldes algsega jälgimisperioodi lõpus. RULM on SMA-spetsiifiline hindamismeetod, mida kasutatakse ülajäsemete (proksimaalse ja distaalse) motoorse funktsiooni hindamiseks. RULM hõlmab 19 astmeliselt hinnatud elementi (18 elementi hinnatakse punktidega vahemikus 0...2 ja 1 elementi punktivahemikus 0...1) ning maksimaalne saavutatav üldskoor on 37, kusjuures kõrgem skoor näitab paremat motoorset funktsiooni.

Mediaanvanus uuringusse sõelumise ajal oli 4,54 aastat (vahemik: 2,0...16,5 aastat) ning spinaalse lihasatroofia kliiniliste nähtude ja sümptomite avaldumise teatatud vanuse mediaan oli 11 kuud (vahemik: 6...33 kuud). Patsientide suurimad saavutused liikumisvõime arengus olid istumine, seismine toega või ilma või kõndimine toega. Uuringu alguses oli keskmine HFMSE skoor 17,97 ja 18,17 vastavalt Itvismaga ravitud rühmas ning näivkontrollrühmas. Uuringu alguses oli keskmine RULM-i skoor 16,52 Itvismaga ravitud rühmas ja 17,42 näivkontrollrühmas. Algsed demograafilised tunnused olid Itvisma ja näivprotseduuri rühmas tasakaalustatud.

Esmase tulemusnäitaja analüüs näitas, et Itvismaga ravitud patsientide rühmas esines jälgimisperioodi lõpus HFMSE skoorides algsega võrreldes statistiliselt oluline ja kliiniliselt tähendusrikas paranemine võrreldes näivkontrollrühmaga (tabel 3 ja joonis 1).

Tabel 3 Esmane tulemusnäitaja uuringus COAV101B12301

Tulemusnäitaja	Itvismaga ravitud patsiendid (N = 75)	Näivkontrollrühma patsiendid (N = 51)
Keskmine HFMSE üldskoor uuringu alguses (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Keskmine HFMSE üldskoor jälgimisperioodi lõpus ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
HFMSE üldskoori ² muutus võrreldes algsega jälgimisperioodi lõpus kogu uuringupopulatsioonis (vanuserühm 2...< 18 aastat) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Erinevus näivprotseduurist Hinnanguline (95% CI)	1,88 (0,51...3,25)	

SD = standardhälve

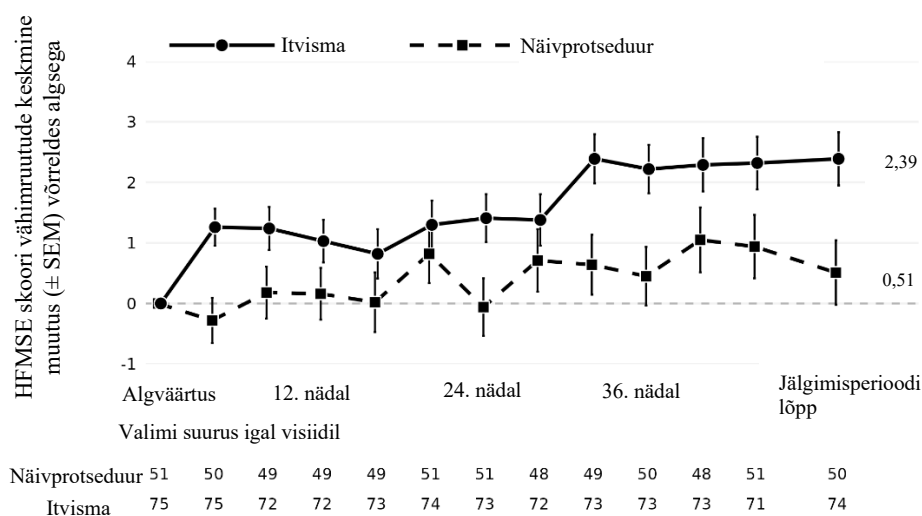
¹ Jälgimisperioodi lõpp oli määratletud kui 48. ja 52. nädala hindamiste keskmine.

² Hindamine viidi läbi täielikus analüüsipopulatsioonis (*Full Analysis Set*, FAS), mis hõlmas kõiki osalejaid, kellele manustati Itvismat või kellele tehti näivprotseduur

³ Vähimruutude keskmine (keskmise standardviga [SEM])

⁴ Fikseeritud mõjudega korduvmõõtmiste segamudeli (*Mixed Model Repeated Measure*, MMRM) analüüs hõlmas ravi, plaanilist visiiti, ravi visiidi kaupa, kihte ning kovariaadina algset HFMSE üldskoori.

Joonis 1 HFMSE muutus võrreldes lähtetasemega patsientidel vanuses 2...< 18 aastat uuringus COAV101B12301



Märkus. Andmed on esitatud vähimruutude keskmisena $\pm$ SEM; vahepealsed ajapunktid on üksnes kirjeldavad ega ole korrigeeritud mitmikvõrdluste suhtes.

RULM-i muutust võrreldes algsega hinnati jälgimisperioodi lõpus Itvismaga ravitud patsientide rühmas ja näivkontrollrühmas. RULM-i üldskoori vähimruutude keskmise suurenemine lähtetasemelt kuni jälgimisperioodi lõpuni oli 2,44 punkti Itvismaga ravitud patsientide rühmas ja 0,92 punkti näivkontrollrühmas. Raviefektide vahe 1,52 punkti Itvismaga ravitud patsientide rühma kasuks ei saavutanud statistilist olulisust (95% CI: 0,34; 2,71) eelnevalt kavandatud mitmiktestimise strateegias määratud alfa-taseme 0,0025 juures.

Patsientide osakaal, kelle HFMSE üldskoor paranes jälgimisperioodi lõpuks lähtetasemest vähemalt kolme punkti võrra, oli arvuliselt suurem Itvismaga ravitud rühmas (39,2%) võrreldes näivkontrollrühmaga (26,0%), kuigi erinevus ei olnud statistiliselt oluline (šansside suhe (OR): 2,03; 95% CI: 0,9; 4,57).

67 patsienti 75-st, kes said uuringus COAV101B12301 Itvismat, jäeti jälgimisele veel järgnevak kolmeks kuuks pärast jälgimisperioodi lõppu. Kombineeritud jälgimisperioodi jooksul, mis kestis kuni 15 kuud alates Itvisma manustamisest, jätkus keskmine HFMSE skooride tõus, kinnitades motoorse funktsiooni paranemist ja selle püsimist.

COAV101B12302 (STRENGTH) III faasi uuring spinaalse lihasatroofiaga patsientidel, keda on varem ravitud teiste spinaalset lihasatroofiat modifitseerivate ravimitega

See on III faasi avatud ühe rühmaga mitmekeskuseline Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) intratekaalse manustamise uuring 27 spinaalse lihasatroofiaga patsiendil vanuses $2... < 18$ aastat (mediaanvanus sõelumisel: 7,0 aastat; vahemik: 2,3...17,6 aastat), kes lõpetasid eelneva spinaalse lihasatroofia ravi (nusinerseen $n = 21$, risdiplaam $n = 4$, nusinerseen ja risdiplaam [mitte samal ajal] $n = 2$). Enne ravi Itvismaga olid patsiendid saanud varasemalt nusinerseeni keskmise kestusega 4,3 aastat (vahemik: 1,86...6,18 aastat) ja risdiplaami keskmise kestusega 3,0 aastat (vahemik: 0,39...6,28 aastat). Kõik patsiendid suutsid istuda, kuid ei olnud kunagi võimelised iseseisvalt kõndima. Patsientide algne motoorne funktsioon hõlmas istumist, seismist toega või ilma ja/või kõndimist toega. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle algne seerumi AAV9-vastaste antikehade tiiter oli suurenenud ($> 1 : 50$).

52. nädalal täheldati patsientidel üldist motoorse funktsiooni stabiliseerumist, mida näitasid HFMSE ($n = 21$) keskmise (SD) muutusega 0,17 (2,88) lähtetasemest ning RULM ($n = 21$) keskmise (SD) muutusega lähtetasemest 0,29 (2,85). Pärast algtaseme vanuserühma järgi kohandamist oli HFMSE ja RULM-i üldskoori kohandatud keskmine (vähimruutude keskmine) muutus algsest kuni 52. nädalani vastavalt 1,05 ja 0,59. Enamik patsientidest näitas algsete motoorsete saavutuste säilimist või paremaid motoorseid saavutusi 52. nädalal.

COAV101A12102 (STRONG) I/II faasi uuring spinaalse lihasatroofiaga patsientidel

See on I/II faasi avatud uuring, kus Itvismat ($1,2 \times 10^{14}$ vg) manustati ühekordse intratekaalse süstena 25 patsiendile, kes annustamise ajal olid vanuses 6 kuud kuni < 5 aastat. Ükski patsient ei olnud varem ravi saanud, kõik patsiendid olid uuringu alguses suutelised istuma, kuid ei olnud kunagi võimelised iseseisvalt seisma või kõndima. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle algne seerumi AAV9-vastaste antikehade tiiter oli suurenenud ($> 1 : 50$). Patsiendid stratifitseeriti kahte rühma sõltuvalt patsiendi vanusest ravimi manustamise hetkel (6 kuud kuni < 2 aastat ($N = 13$); $2... < 5$ aastat ($N = 12$)). Mediaanvanus annustamise ajal oli 17,7 kuud (vahemik: 7...23 kuud) vanuserühmas 6 kuud kuni < 2 aastat ja 33,7 kuud (vahemik: 26...55 kuud) vanuserühmas $2... < 5$ aastat. Mediaanvanus spinaalse lihasatroofia kliiniliste nähtude ja sümptomite alguse ajal oli 8,0 kuud vanuserühmas 6 kuud kuni < 2 aastat ning 8,5 kuud vanuserühmas $2... < 5$ aastat.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide puhul vanuses $2... < 5$ aastat oli HFMSE muutus võrreldes algsega 12 kuud pärast Itvisma süstet. Keskmine HFMSE skoor (SD) oli 14,8 (9,98) uuringu alguses ja 21,3 (11,94) 12. kuul. Esmane analüüs selles vanuserühmas näitas HFMSE vähimruutude keskmise muutust (95% CI) algsest 12. kuuni 6,0 (3,7; 8,3) punkti.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide puhul vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat oli võime seista üksinda vähemalt kolm sekundit (Bayley imiku ja väikelapse arengu skaala (Bayley-III) jämemotoorse (*Gross Motor*, GM) alatesti element nr 40) ükskõik millisel visiidil kuni 12 kuu jooksul pärast Itvisma süstet. Esmast tulemusnäitajat ei saavutatud; seda saavutust näitas 12. kuul üks patsient 13-st.

Uurimuslikud analüüsid patsientidel vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat näitavad paranemist võrreldes algsega jäme- ja peenmootorsetes oskustes mõõdetuna Bayley-III jäme- ja peenmootorika alateistidega. Kõigil 13 patsiendil esines paranemine algsest 12. kuuni jäme- ja/või peenmootorika alateistide üldskooris, keskmine muutus (SD) võrreldes algsega oli vastavalt 6,7 (6,46) ja 12,7 (3,71). Veel esines kõigil patsientidel alarühmas, kes said uuringu ajal kaheaastaseks ja kelle kohta olid vähemalt seitsme kuu HFMSE andmed pärast uuringu algust (n = 6), HFMSE skoori suurenemine vahemikus 1...14 punkti (keskmine ± SD muutus: 6,7 ± 4,72) alates HFMSE esialgsest hindamisest kuni 7. kuu lõpuni. Efektiivsust vanuserühmas 6 kuud kuni < 2 aastat ei ole kindlaks tehtud.

12 patsienti 25-st COAV101A12102 uuringus osalenud patsiendist kaasati kuni 7,2 aastat kestnud pikaajalisse uuringusse. 2025. aasta 30. juuni seisuga säilitas enamik patsiente oma motoorse funktsiooni või parandas seda veelgi. Neist 12-st patsiendist üheksa said mingil hetkel pikaajalise uuringu jooksul samaaegset nusinerseeni või risdiplaami ravi. Samaaegse nusinerseeni või risdiplaami ravi põhjus ei ole teada ning järeltusi ravitoime osas nendel patsientidel ei ole võimalik teha.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast intratekaalset manustamist viidi läbi onasemnogeenabeparvoveki vektori eritumise uuringud, milles hinnati kehast sülje, uriini, väljaheite ja ninasekreediga eritunud vektori DNA hulka.

Onasemnogeenabeparvoveki vektori DNA oli pärast intratekaalset süstet saadud eritiste proovides avastatav. Onasemnogeenabeparvovek eritus eelkõige väljaheite kaudu. Enamik vektori DNA-st (> 90%) eritus 2 nädala jooksul pärast annuse manustamist. Maksimaalne eritumine väljaheitega oli hinnanguliselt vahemikus 0,005...0,03% koguannusest. Maksimaalne eritumise kontsentratsioon väljaheites oli ~70 korda madalam $1,2 \times 10^{14}$ vg intratekaalse manustamise järel uuringus COAV101B12301 võrreldes $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg intravenoosse manustamise järgse kontsentratsiooniga (uuringutes AVXS-101-CL-302 ja AVXS-101-CL-303).

6 kuu kuni < 2 aasta vanustel patsientidel suureneb tserebrospinaalvedeliku maht 1,0...1,6-kordselt. Sellest lähtuvalt võib onasemnogeenabeparvoveki ekspositsioon tserebrospinaalvedelikus 6 kuu kuni < 2 aasta vanustel lastel olla kuni 1,6-kordselt suurem võrreldes 2-aastaste ja vanemate patsientidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Biojaotuvus

Pärast intratekaalset manustamist ahvilistele jaotus vektor laialdaselt ning sellele järgnes transgeense mRNA ekspressioon. Suurim vektori DNA kontsentratsioon leiti maksas, järgnesid spinaalganglionid ja seljaaju, kõige väiksem oli kontsentratsioon suguelundites. Transgeense mRNA suurim kontsentratsioon esines südames, maksas ja lihases.

Onasemnogeenabeparvoveki manustamisel hiirtele 1. postnataalsel päeval (PND1) intravenoosselt või intratserebroventrikulaarselt ei tuvastatud viirusvektorit isas- ja emasloomade iduliini rakkudes 3., 8. ega 24. nädalal pärast manustamist. Noorte ahviliste puhul, kellele manustati intratekaalselt, intravenoosselt või *cisterna magna* kaudu scAAV9 viirusvektorit, mida kasutatakse ka onasemnogeenabeparvovekis, kuid antud juhul sisaldas see rohelist fluorestseeruvat valku (*green fluorescent protein*, GFP) või mCherryt transgeenina, näidati, et see transdutseeris 13...17 kuu vanuste suguküpsete emasloomade ootsüüte, kuid mitte suguküpsete isasloomade seemnetorukesi või idurakke.

Ahvilistel ei ilmnenud, et eelnevad seerumi AAV9-vastaste antikehade kõrgeid tiitrid (vastavad inimeste tiitrite väärtustele kuni ligikaudu 1 : 25 000) mõjutaksid pärast intratekaalset manustamist scAAV9 vektori (mida kasutatakse onasemnogeenabeparvovekis) DNA jaotumist seljaajus.

Üldine toksilisus

Noortel ahvilistel läbi viidud 12-kuulises toksilisuse uuringus põhjustas onasemnogeenabeparvoveki ühekordne intratekaalne manustamine annustes $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ või $6,0 \times 10^{13}$ vg looma kohta 6 nädalat pärast manustamist ägeda, minimaalse kuni mõõduka mononukleaar-rakulise põletiku ja neuronaalse degeneratsiooni spinaalganglionides ning kolmiknärvi ganglionides, samuti aksonaalse degeneratsiooni ja/või glioosi seljaajus. 12 kuu pärast olid need mitteprogresseeruvad leiud osaliselt või täielikult lahenenud. Nendel ahvilistel täheldatud leidudel ei ole kliinilisi korrelatsioone, seetõttu ei ole kliiniline olulisus inimesel teada. Leiud noorte ahviliste maksa funktsiooni näitajates, sealhulgas transaminaaside aktiivsuse tõus ja üksikute hepatotsüütide nekroos, näitasid täielikku pöörduvust 12. kuul. NOAEL-i (suurim annus, mille puhul ei täheldatud kahjulikku toimet) ei olnud võimalik tuvastada, sest põletikku ja degeneratsiooni kesknärvisüsteemis, spinaalganglionides ning kolmiknärvi ganglionides esines juba kõige väiksema annuse juures.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Genotoksilisuse ja kantserogeensusu uuringuid ei ole onasemnogeenabeparvovekiga läbi viidud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Hiirtel läbi viidud fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu (FEED) uuringutes ei täheldatud onasemnogeenabeparvoveki intravenoosse manustamise korral annustes $1,1 \times 10^{13}$ või $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg kahjulikku mõju isas- ega emasloomade fertiilsusele.

Embrüofetaalse arengu (EFD) uuringus hiirtel said tiined loomad onasemnogeenabeparvoveki intravenoosse annuse $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg või $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg 6. gestatsioonipäeval (GD6). Puudusid tõendid toksilisusest emasloomale, embrüofetaalsest toksilisusest, teratogeensusust või vähenenud eluvõimelisusest. 18. gestatsioonipäeval (GD18) ei leitud onasemnogeenabeparvoveki DNA-d üheski lootekoes vaatamata vektori DNA olemasolule platsentas, munasarjades ja emakas.

EFD uuringu ning FEED uuringute NOAEL on $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, mis vastab vähemalt seitsmekordsele soovitatavale kliinilisele intratekaalsele annusele kehamassi alusel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trometamiin
Magneesiumkloriid
Naatriumkloriid
Poloksameer 188
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Vältida tuleb ravimi kokkupuudet polüvinüülkloriidist (PVC), bisfenool-A-st (BPA), bis(2-etiülheksüül)ftalaadist (DEHP) või lateksist valmistatud meditsiiniseadmetega.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

Pärast sulatamist

Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada.

Võib säilitada külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C originaalpakendis kuni 14 päeva. Enne ravimi külmkappi hoiule panemist tuleb originaalkarbile märkida kättesaamise kuupäev.

Pärast annuse süstlasse tõmbamist võib seda hoida temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi, mis hõlmab 24-tunnise perioodi jooksul maksimaalset 5-tunnist lubatud aega väljaspool külmkappi. Kui süstalt ei kasutata selle aja jooksul, tuleb see hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida sügavkülmas (≤ -60 °C).

Vahetult pärast kättesaamist hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Itvismat tarnitakse üheannuselises läbipaistvas viaalis (5 ml, tsüklilisest olefiinpolümeerist), millel on 20 mm klorobutüülkummist punnkork koos ümbrise (alumiiniumist eemaldatav kate) ja värvilise kattega (plast). Viaali täitemaht on 3 ml.

Ühes karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Sulatamine

- Sulatage Itvismat külmkapis (2 °C...8 °C) ligikaudu 4 tundi või toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ligikaudu 1 tund.
- Enne intratekaalset sütet tuleb Itvisma tuua toatemperatuurile.
- Itvisma on selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni valkjas lahus. Mitte kasutada, kui pärast ravimpreparaadi sulatamist ja enne manustamist täheldate vedelikus nähtavaid tahkeid osakesi, hägusust või värvimuutust.
- Mitte loksutada.
- Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada.
- Pärast sulatamist tuleb Itvisma manustada niipea kui võimalik. Pärast annuse süstlasse tõmbamist võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi, mis hõlmab 24-tunnise perioodi jooksul maksimaalset 5-tunnist lubatud aega väljaspool külmkappi. Kui vektorit sisaldavat süstalt selle ajaperioodi jooksul ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ettevaatusabinõud, mida tuleb rakendada enne ravimpreparaadi käsitlemist või manustamist

- Itvismat tuleb käsitleda steriilsetes tingimustes järgides aseptika nõudeid.
- Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO-sid).
- Itvisma käsitlemise või manustamise ajal tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sealhulgas kindaid, kaitseprille, laborikitlit ja kätiseid).
- Enne kasutamist peab viaal olema üles sulatatud. Mitte kasutada Itvismat, kui see ei ole üles sulanud.
- Vahetult enne annustamist tõmmake viaali sisu süstlasse, eemaldage süstlast õhk, veenduge, et süstlas oleks 3 ml mahuga annus, pange süstlale kork ja toimetage see patsiendi süstimise asukohta.
- Süste ettevalmistamisel tuleb tagada, et Itvisma lahusega kokkupuutuvate komponentide pind oleks valmistatud kokkusobivatest materjalidest, mis on loetletud tabelis 4. Seadme komponendid peavad olema ette nähtud intratekaalseks või neuraksiaalseks kasutamiseks.

Tabel 4 Itvismaga kokkusobivad komponentide materjalid

Komponent	Materjal
18...19 G nõel ravimi väljatõmbamiseks, maksimaalselt 40 mm pikk	Roostevaba teras
5...10 ml süstal ^a	Polüpropüleen
Süstla kork ^a	Polüpropüleen, polüetüleen või metakrülaat-akrülonitril-butadieen-stüreen
22...27 G spinaalnõel, maksimaalselt 156 mm pikk	Roostevaba teras
^a Ei tohi olla valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC), bisfenool-A-st (BPA), bis(2-etüülheksüül)ftalaadist (DEHP) või lateksist	

Ettevaatusabinõud ravimi hävitamisel ja juhuslikul kokkupuutel ravimiga

- Kõik Itvisma lekkinud kogused tuleb imava marlilapiga ära pühkida ning piirkond, kus ilmnes leke, desinfitseerida pleegitusaine lahusega ja seejärel pühkida alkoholiga immutatud lapiga. Kõik puhastusmaterjalid tuleb panna kahekordsesse kotti ja hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise nõuetele.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise nõuetele.
- Kõik materjalid, mis on olnud potentsiaalselt Itvismaga kontaktis (nt viaal, kõik süstimiseks kasutatavad materjalid, sealhulgas steriilsed operatsioonilina ja nõelad), tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise nõuetele.
- Tuleb vältida juhuslikku kokkupuudet Itvismaga. Juhuslikul nahale sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult seebi ja veega puhastada vähemalt 15 minuti jooksul. Juhuslikul silma sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult veega loputada vähemalt 15 minuti jooksul.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2038/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Itvisma turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja (MLH) kokku leppima vastava riigi pädeva asutusega teavitusprogrammi sisus ja formaadis, kaasa arvatud teabedastusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmile iseloomulikud osad.

MLH peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Itvismat turustatakse, jagatakse kõikidele tervishoiutöötajatele, kes võivad Itvismat välja kirjutada, väljastada ja manustada, järgmised tervishoiutöötaja teabematerjalid:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- tervishoiutöötaja juhend.

Tervishoiutöötaja juhend peab sisaldama järgmisi võtmesõnumeid.

- Enne ravi alustamist tuleb:
 - tervishoiutöötajal vaadata üle patsiendi vaktsineerimiskava;
 - teavitada hooldajat(id) Itvisma põhiriskidest ja nende nähtudest ja sümptomitest, sealhulgas hepatotoksilisusest, trombotsütopeenias, perifeersest sensoorsest neuropaatiast ja trombootilisest mikroangiopaatiast (TMA); regulaarsete vereanalüüside vajadusest; kortikosteroidide tähtsusest;
 - teavitada hooldajat(id) suurenenud valvsuse vajadusest infektsiooni ennetuses, jälgimises ja ravimises enne ja pärast Itvisma manustamist;
 - patsiente testida AAV9 antikehade olemasolu suhtes.
- Ravi ajal tuleb:
 - kontrollida, kas patsiendi üldine tervise seisund on Itvisma manustamiseks sobiv (nt infektsioonist paranemine) või kas ravi edasilükkamine on asjakohane;
 - kontrollida, et ravi kortikosteroididega alustati enne Itvisma manustamist.
- Pärast ravi tuleb:
 - ravi kortikosteroididega jätkata vähemalt kaks kuud; mitte vähendada annust enne, kui ASAT-i/ALAT-i väärtused on madalamad kui kahekordne normi ülempiir ja kõik teised analüüside tulemused, nt üldbilirubiin, on taastunud normi vahemikku;
 - iga patsiendi ravi jälgida hoolikalt ja regulaarselt vähemalt kolm kuud (kliiniliselt ja laboratoorselt);
 - hinnata kohe patsiente, kelle maksafunktsiooni analüüsid halvenevad ja/või kellel ilmnevad ägeda haiguse nähud või sümptomid;
 - ebapiisava ravivastuse korral kortikosteroididele või maksakahjustuse kahtlusel peaks tervishoiutöötaja konsulteerima gastroenteroloogi või hepatoloogiga;
 - trombootilise mikroangiopaatia kahtluse korral konsulteerida hematoloogi ja/või nefroloogiga.
- Patsientidele ja nende hooldajatele tuleb selgitada perifeerse sensoorse neuropaatia nähtusid ja sümptomeid ning juhendada neid selliste sümptomite ilmnemisel viivitamata oma arsti poole pöörduma. Perifeerse sensoorse neuropaatia kahtluse korral tuleb vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile kaaluda põhjalikku neuroloogilist hindamist ning muude uuringute ja/või sümptomaatilise ravi rakendamist.

MLH peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Itvismat turustatakse, jagatakse kõikidele Itvismaga ravi kavatsusega või Itvismat saanud patsiendi hooldajatele järgmised patsiendi teabematerjalid:

- pakendi infoleht;
- patsiendi/hooldaja juhend.

Patsiendi/patsiendi hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi võtmesõnu:

- Mis on spinaalne lihaskatkestus.
- Mis on Itvisma ja kuidas see toimib.
- Itvisma riskidest arusaamine.
- Ravi Itvismaga: oluline teave enne ravi, ravi päeval ja pärast ravi, sealhulgas millal arsti poole pöörduda.
- On soovitatav, et patsiendid oleksid enne ravi alustamist Itvismaga piisavalt heas üldises tervises seisundis (nt piisav vedeliku ja toidu tarbimine, põletiku puudumine), vastasel juhul võib olla vajalik ravi edasi lükata.
- Itvisma võib suurendada vere ebanormaalse hüübimise riski väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia). Trombootiline mikroangiopaatia on tõsine seisund ja võib lõppeda surmaga. Öelge kohe oma või oma lapse arstile, kui märkate selliseid nähte ja sümptomeid nagu verevalumid, krampid või uriini hulga vähenemine. Teile või teie lapsele tehakse vähemalt kord nädalas esimese kuu jooksul pärast ravi regulaarselt vereanalüüsi, et jälgida hüübimise eest vastutavate vereliistakute arvu võimalikku langust. Olenevalt väärtustest ja teistest nähtudest ning sümptomitest võivad olla vajalikud lisauuringud.
- Itvisma võib vähendada trombotsüütide arvu (trombotsütopeeniat). Juhud ilmnevad tavaliselt esimese nädala jooksul pärast Itvisma manustamist patsiendile. Võimalikud madala trombotsüütide arvu nähud, mille osas peate tähelepanelik olema pärast seda, kui olete või teie laps on Itvismaga ravi saanud, on ebanormaalsed verevalumid või veritsused. Konsulteerige oma või oma lapse arstiga, kui märkate pärast vigastust tavapärasest kauem kestvaid verevalumeid või veritsust.
- Itvisma võib põhjustada maksas toodetud ensüümide (kehas leiduvad valgud) aktiivsuse tõusu. Mõnel juhul võib Itvisma mõjutada maksafunktsiooni ja põhjustada maksakahjustust. Võimalikud nähud, mille suhtes peate ennast või oma last pärast ravi jälgima, on oksendamine, ikterus (naha või silmavalgete kollasus) või erksuse kadumine. Teavitage viivitamatult oma või oma lapse arsti, kui märkate endal või oma lapsel ükskõik milliseid maksakahjustusele viitavaid sümptomeid. Teile või teie lapsele tehakse enne Itvismaga ravi alustamist vereanalüüs, et kontrollida maksafunktsiooni. Teile või teie lapsele tehakse vähemalt kolme kuu jooksul pärast ravi regulaarselt vereanalüüsi, et jälgida maksaensüümide aktiivsuse võimalikku tõusu. Olenevalt väärtustest ja teistest nähtudest ning sümptomitest võivad olla vajalikud lisauuringud.
- Teile või teie lapsele manustatakse kortikosteroidi, nagu prednisoloon, enne ravi Itvismaga ja kuni kaks kuud või kauem pärast ravi Itvismaga. Kortikosteroid aitab ohjata Itvisma toimeid, nagu maksaensüümide aktiivsuse tõus, mis võib tekkida teil või teie lapsel pärast Itvisma manustamist.
- Rääkige oma või oma lapse arstile oksendamise kohta enne või pärast ravi Itvismaga, et olla kindel, et teil või teie lapsel ei jääks saamata kortikosteroidi annus.
- Enne ja pärast ravi Itvismaga on oluline ennetada infektsioone, vältides olukordi, mis võivad suurendada patsiendi infektsiooni saamise riski. Hooldajad ja patsiendi lähikontaktid peavad jälgima infektsiooni ennetuse tavasid (nt käte hügieen, köhimise/aevastamise etikett, piirama võimalike kontaktide hulka). Teavitage oma arsti kohe, kui ilmnevad infektsioonile viitavad nähud ja sümptomid, nagu respiratoorne infektsioon (köha, vilistav hingamine, aevastamine, ninaeritis, kurguvalu või palavik) enne manustamist, sest manustamist võib olla vaja edasi lükata kuni infektsiooni taandumiseni, või pärast ravi Itvismaga, sest see võib põhjustada tüsistusi, mis võivad vajada kohest arstiabi.
- Pöörduge kohe oma või oma lapse arsti poole, kui teil või teie lapsel tekib pärast Itvisma manustamist tuimus, kirvendus, torkimistunne või valu käsivartes, kätes, jalgades ja/või jalalabades. Need võivad olla perifeerse sensoorse neuropaatia tunnused.
- Kasulik lisateave (toetusravi, kohalikud ühendused).
- Arsti/ravimi väljakirjutaja kontaktandmed.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenoomi süstelahus
onasemnogeenabeparvovek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab onasemnogeenabeparvovekki nominaalse kontsentratsiooniga
 4×10^{13} vektorgenoomi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka trometamiini, magneesiumkloriidi, naatriumkloriidi, poloksameer 188, vesinikkloriidhapet ja süstevett. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal (3 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intratekaalne
Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Tuleb kasutada 14 päeva jooksul alates kättesaamisest
Kättesaamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmas ($\leq -60\text{ °C}$).
Vahetult pärast kättesaamist hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab geenmuundatud organisme.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2038/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenoomi süstelahus
onasemnogeenabeparvovek
Intratekaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenoomi süstelahus onasemnogeenabeparvovek

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Kui hooldate last, kes saab Itvismat, pidage meeles, et sõna „teie“ tähendab selles infolehes last, kui ei ole öeldud teisiti.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Itvisma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Itvisma manustamist
3. Kuidas Itvismat manustada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Itvismat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Itvisma ja milleks seda kasutatakse

Itvisma on geeniteraapia ravim, mille toimeaine on onasemnogeenabeparvovek. Geeniteraapia ravim toimib nii, et organismi viiakse geen, et korrigeerida geneetiline defekt. Geen viiakse rakkudesse, kus seda vajatakse, kasutades muudetud viirust, mis ei põhjusta inimesel haigust.

Itvismat kasutatakse 5q spinaalse lihaskahjustuse (*spinal muscular atrophy*, SMA), haruldase ja raske geneetiliselt päritava haiguse raviks. Seda kasutatakse *SMN1* geeni pärilike mutatsioonide (muutuste) raviks lastel alates 2. eluaastast, noorukitel ja täiskasvanutel.

Spinaalne lihaskahjustus tekib, kui kehas on puudu või puudulikult toimiv variant geenist, mis toodab eluliselt tähtsat valku, motoneuronite ellujäämiseks vajalikku valku (SMN-valk). SMN-valgu puuduse korral hävivad kehas lihaseid juhtivad närvid (motoneuronid). Selle tulemusena lihased järk-järgult nõrgenevad ja kõhetuvad ning lõpuks kaob liikumisvõime.

Itvisma toimeaine onasemnogeenabeparvovek toimib nii, et viib kehasse korrektselt toimiva *SMN*-geeni koopia, mis aitab seejärel kehal piisavalt motoorsete neuronite ellujäämiseks ja säilitamiseks vajalikku SMN-valku toota.

2. Mida on vaja teada enne Itvisma manustamist

Itvismat EI TOHI kasutada

- kui olete onasemnogeenabeparvoveki või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi teeb teie arst testi antikehade kontrollimiseks, et aidata otsustada, kas see ravim on teile sobiv.

Maksahäired

Kui teil on esinenud maksahäireid, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, enne kui seda ravimit manustatakse. See ravim võib põhjustada maksas toodetavate ensüümide (valgud) aktiivsuse tõusu, mis võib olla maksahäire või -kahjustuse tunnuseks. Teatage sellest kohe oma arstile, kui märkate ükskõik milliseid maksahäirele viitavaid sümptomeid, sealhulgas:

- oksendamist;
- ikterust (naha ja silmavalgete kollasus);
- erksuse kadumist (lisateavet vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Teile tehakse enne Itvismaga ravi alustamist vereanalüüs, et kontrollida maksafunktsiooni. Teile antakse kortikosteroid-tüüpi ravimit (näiteks prednisolooni), et aidata kontrollida maksaensüümide võimalikku tõusu pärast Itvisma manustamist (vt lõik 3 „Kuidas Itvismat manustada“).

Teile tehakse regulaarselt vereanalüüse vähemalt kolme kuu jooksul pärast ravi, et jälgida võimalikke muutusi maksa talitluses. Neid analüüse tehakse sagedamini esimeste nädalate jooksul pärast Itvisma saamist ning kortikosteroidravi ajal, hiljem harvemini, kui teie maksanäitajad on normi piires.

Regulaarsed vereanalüüsid

See ravim võib vähendada vereliistakute taset veres (trombotsütopeenia). Pärast Itvisma manustamist peate jälgima vereliistakute arvu languse võimalikke tunnuseid, nagu ebatavaline verevalumite teke või veritsus (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enamik vereliistakute taseme languse juhtudest tekkis esimese nädala jooksul pärast Itvisma manustamist.

Enne ravi Itvismaga tehakse teile vereanalüüs vererakkude (kaasa arvatud vere punaliblede ja vereliistakute) arvu kontrollimiseks. Samuti tehakse teile pärast ravi teatud aja jooksul regulaarselt vereanalüüse, et jälgida vereliistakute hulga muutusi.

Närviprobleemid, mis mõjutavad valu-, temperatuuri- ja puutetundlikkust (perifeerne sensoorne neuropaatia)

Itvisma manustamisel on esinenud perifeerset sensorset neuropaatiat. Sümptomid võivad ilmneda umbes kolm nädalat pärast Itvisma manustamist. Võimalikud nähud, mida peate jälgima pärast selle ravimi saamist, on tuimus, kirvendus, torkimistunne või valu käsivartes, kätes, jalgades ja/või jalalabades. Teatage sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mõni neist nähtudest.

Vere ebanormaalne hüübimine väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia)

Tekkida võib trombootiline mikroangiopaatia. Trombootiline mikroangiopaatia on tõsine seisund, mille korral tekivad tillukesed verehüübed kõige väiksemates veresoontes üle kogu keha. See on seotud trombotsütopeeniaga, vereliistakute (vere hüübimist soodustavate komponentide) arvu vähenemise ja punaste vereliblede hävimisega. See võib olla eluohtlik, kui ravi ei alustata õigeaegselt. Hüübed väikestes veresoontes võivad kahjustada teie neerusid. Teie arst võib otsustada kontrollida teie vereliistakute taset ja vererõhku. Enne ravi alustamist Itvismaga tehakse teile vereanalüüs kreatiniini taseme määramiseks, mis näitab, kuidas teie neerud töötavad. Võimalikud nähud, mida peate jälgima pärast Itvisma manustamist, on kergesti tekkivad verevalumid, krambihood või uriini hulga vähenemine. Kui teil tekib üks või enam nimetatud nähtudest, otsige viivitamatult meditsiinilist abi.

Risk kasvajate tekkeks, mis on seotud ravimi võimaliku integratsiooniga DNA-sse

On võimalus, et geeniteraapiaravimid nagu Itvisma võivad integreeruda (siseneda) inimrakkude DNA-sse. Selle tulemusena võib ravi Itvismaga oma eripära tõttu kaasa aidata kasvajate tekke riskile. Arutage seda oma arstiga. Kasvaja esinemise korral võib arst võtta proovi edasiseks hindamiseks.

Infektsioon

Infektsioon enne või pärast ravi Itvismaga (nt külmetus, gripp või bronhioliit) võib kaasa tuua tõsisemaid tüsistusi. Hooldajad ja teised, kellega olete lähedases kontaktis, peavad jälgima infektsiooni ennetuse tavaid (nt kätehügieen, köhimise/aevastamise etikett, piirama võimalike kontaktide hulka). Te peate end jälgima infektsiooni tunnuste, nagu köha, vilistava hingamise, aevastamise, ninaeritise, kurguvalu või palaviku suhtes. Kui märkate, et teil tekivad **enne** või **pärast** ravi Itvismaga infektsioonile viitavad sümptomid, öelge seda kohe oma arstile. Kui teil esineb infektsioon, võib arst ravi Itvismaga edasi lükata kuni infektsiooni taandumiseni.

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Pärast seda, kui olete saanud ravi Itvismaga, ei tohi te olla vere-, elundi-, koe- ega rakudoonoriks. See on tingitud sellest, et Itvisma on geeniteraapia ravim.

Muud ravimid ja Itvisma

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Vaktsineerimised

Kuna kortikosteroidid võivad kahjustada keha immuunsüsteemi (vastupanusüsteemi), võib teie arst otsustada ajal, mil te saate kortikosteroidravi, mõningad vaktsineerimised edasi lükata (vt lõik 3, „Kuidas Itvismat manustada“). Kui teil on küsimusi, esitage need oma arstile või meditsiiniõele.

Rasedus ja imetamine

Puudub teave Itvisma kasutamise kohta raseduse või imetamise ajal. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga enne ravi alustamist Itvismaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil esineb peeringlust (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Pidage eelnevalt nõu oma arstiga.

Itvisma sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 3 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Itvismat manustada

Itvisma soovitatav annus on $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenoomi (vg). Itvismat manustatakse teile ainult ÜKS KORD.

Itvismat manustatakse teile haiglas, spinaalse lihastroofiaga patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all.

Itvismat manustatakse süstena alaselga. Seda süstet nimetatakse lumbaalpunktsiooniks ja see tehakse nõela sisestamisega seljaaju ümbritsevasse ruumi. Teile võidakse ka anda ravimit, mis aitab teil protseduuri ajal lõõgastuda või magada. Itvisma ravi järgse hoolduse tagab teile teie arst.

Teile antakse ka prednisolooni (või muud kortikosteroidi) suu kaudu, alustades 24 tundi enne Itvisma manustamist. Kortikosteroidi annus sõltub teie kehakaalust. Teie arst arvutab manustatava koguannuse.

Teile tehakse kortikosteroidravi iga päev ligikaudu 2 kuu jooksul pärast Itvisma manustamist või kuni teie maksaensüümide aktiivsus on langenud normi piiresse. Arst vähendab kortikosteroidi annust aeglaselt, kuni ravi saab täielikult lõpetada. Teatage oma arstile, kui oksendate enne või pärast kortikosteroidi võtmist – see võimaldab arstil rakendada vajalikud meetmed, et saaksite kortikosteroidi piisavas annuses.

Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib ükskõik milline järgmine tõsine kõrvaltoime:

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- tavalisest kauem püsivad verevalumid või veritsemised vigastuste korral – need võivad viidata madalale vereliistakute tasemele veres (trombotsütopeenia);
- närviprobleemid, mis mõjutavad valu-, temperatuuri- ja puuetundlikkust (perifeerne sensoorne neuropaatia);
- aistingud nagu tuimus, surin või kirvendus (paresteesia);
- vähenenud tundlikkus puudutuse suhtes (hüpesteesia).

Kui teil tekib ükskõik milliseid muid kõrvaltoimeid, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Need võivad olla:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- nina- ja kurgu- (ülemiste hingamisteede) infektsioon;
- palavik;
- oksendamine;
- peavalu.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- maksaensüümide aktiivsuse tõus vereanalüüsides;
- peapööritus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Itvismat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Järgmine teave on tervishoiutöötajatele, kes valmistavad ja manustavad ravimit.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Viaali transporditakse sügavkülmas ($\leq -60\text{ °C}$).

Hoida originaalpakendis.

Viaalid tuleb asetada pärast kättesaamist kohe külmkappi temperatuurile 2 °C...8 °C originaalpakendis. Ravi Itvismaga tuleb alustada 14 päeva jooksul pärast viaali kättesaamist.

Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada ning seda tohib hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C originaalpakendis kuni 14 päeva.

Pärast annuse süstlasse tõmbamist võib seda hoida temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi, mis hõlmab 24-tunnise perioodi jooksul maksimaalset 5-tunnist lubatud aega väljaspool külmkappi.

See ravim sisaldab geenmuundatud organisme. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise nõuetele. Kuna seda ravimit manustab arst, vastutab arst jäätmete korrektse käitlemise eest. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Itvisma sisaldab

- Toimeaine on onasemnogeenabeparvovek. Üks viaal sisaldab $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenoomi onasemnogeenabeparvovekki 3 ml lahuses.
- Teised koostisosad on trometamiin, magneesiumkloriid, naatriumkloriid, poloksameer 188, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja süstevesi (vt ka lõik 2 „Itvisma sisaldab naatriumi“).

Kuidas Itvisma välja näeb ja pakendi sisu

Itvisma on selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni valkjas süstelahus.

Itvismat tarnitakse ühe viaaliga karbis, mis sisaldab nominaalset täitemahtu 3 ml. Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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.
Tel: +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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tähtis: enne kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Käsitsemine

- Itvismat tuleb käsitseta steriilsetes tingimustes järgides aseptika nõudeid.
- Enne intratekaalset süstet tuleb Itvisma tuua toatemperatuurile. Sulatage Itvismat külmkapis (2 °C...8 °C) ligikaudu 4 tundi või toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ligikaudu 1 tund.
- Itvisma on selge kuni kergelt läbipaistmatu, värvitu kuni valkjas lahus. Mitte kasutada, kui pärast ravimpreparaadi sulatamist ja enne manustamist täheldate vedelikus nähtavaid tahkeid osakesi, hägusust või värvimuutust.
- Mitte loksutada.
- Pärast sulatamist ei tohi ravimit uuesti külmutada.
- Pärast sulatamist tuleb Itvisma manustada niipea kui võimalik. Pärast annuse mahu süstlasse tõmbamist võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 24 tundi, mis hõlmab 24-tunnise perioodi jooksul maksimaalset 5-tunnist lubatud aega väljaspool külmkappi. Kui vektorit sisaldavat süstalt selle ajaperioodi jooksul ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ettevalmistamine

- Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO-sid).
- Itvisma käsitsemise või manustamise ajal tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sealhulgas kindaid, kaitseprille, laborikitlit ja kätiseid).
- Süste ettevalmistamisel tuleb tagada, et Itvisma lahusega kokkupuutuvate komponentide pind oleks valmistatud kokkusobivatest materjalidest, mis on loetletud allolevas tabelis. Seadme komponendid peavad olema ette nähtud intratekaalseks või neuraksiaalseks kasutamiseks.

Itvismaga kokkusobivad komponentide materjalid

Komponent	Materjal
18...19 G nõel ravimi väljatõmbamiseks, maksimaalselt 40 mm pikk	Roostevaba teras
5...10 ml süstal ^a	Polüpropüleen
Süstla kork ^a	Polüpropüleen, polüetüleen või metakrülaat-akrülonitriil-butadieen-stüreen
22...27 G spinaalnõel, maksimaalselt 156 mm pikk	Roostevaba teras
^a Ei tohi olla valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC), bisfenool-A-st (BPA), bis(2-etüülheksüül)ftalaadist (DEHP) või lateksist	

Manustamisviis

Intratekaalseks kasutamiseks. Ravimi peab intratekaalselt manustama lumbaalpunktsiooni teel tervishoiutöötaja, kes on kogenud lumbaalpunktsioonide tegemises.

- Vahetult enne annustamist tõmmake viaali sisu süstlasse, eemaldage süstlast õhk, veenduge, et süstlas oleks 3 ml mahuga annus, pange süstlale kork ja toimetage see patsiendi süstimise asukohta.
- Kui patsiendi kliiniline seisund seda nõuab, tuleb kaaluda sedatsiooni.
- Intratekaalse süste juhtimiseks võib kaaluda kuvamistehnicate kasutamist.

- Patsienti tuleb enne ja pärast intratekaalset süstet hinnata lumbaalpunksiooniga seotud võimalike seisundite suhtes, et vältida raskeid tüsistusi.
- Enne manustamist eemaldage 3 ml tserebrospinaalvedelikku lumbaalpunksiooninõela abil.
- Itvisma manustatakse ühekordse intratekaalse boolussüstena ligikaudu 1...2 minuti jooksul.
- Pärast intratekaalset süstet soovitatakse patsient viia Trendelenburgi asendisse (sõltuvalt patsiendi kliinilisest seisundist).

Juhuslik kokkupuude

Tuleb vältida juhuslikku kokkupuudet Itvismaga.

Juhuslikul nahale sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult seebi ja veega puhastada vähemalt 15 minuti jooksul. Juhuslikul silma sattumisel tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult veega loputada vähemalt 15 minuti jooksul.

Kõik Itvisma lekkinud kogused tuleb imava marlilapiga ära pühkida ning piirkond, kus ilmnes leke, desinfitseerida pleegitusaine lahusega ja seejärel pühkida alkoholiga immutatud lapiga. Kõik puhastusmaterjalid tuleb panna kahekordsesse kotti ja hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise nõuetele.

Hävitamine

Kõik materjalid, mis on olnud potentsiaalselt Itvismaga kontaktis (nt viaal, kõik süstimiseks kasutatavad materjalid, sealhulgas steriilsed operatsioonilinad ja nõelad), tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise nõuetele.