

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorigenomia injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Onasemnogeneenibeparvovekki on geenihoidovalmiste, joka ilmentää ihmisen SMN (survival motor neuron) -proteiinia. Se on ei-replikoiva rekombinantti adenoassosioituneen viruksen serotyyppiin 9 (AAV9) perustuva vektori, joka sisältää ihmisen SMN-geenin cDNA:ta, jota kontrolloi sytomegaloviruksen tehostaja/kanan β -aktiini-hybridi-promoottori.

Onasemnogeneenibeparvovekki on tuotettu ihmisen alkion munuaissoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikkaa käyttämällä.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi injektiopullo sisältää $1,2 \times 10^{14}$ vektorigenomia (vg) onasemnogeneenibeparvovekkia 3 ml:ssa liuosta. Selkäydinnesteeseen annettavan onasemnogeneenibeparvovekki-injektion nimellinen pitoisuus on 4×10^{13} vg/ml, ja yhden injektiopullon sisältämä vedettävä määrä on vähintään 3 ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai hieman samea, väritön tai himmeän valkoinen liuos, jonka pH on 7,7–8,3 ja osmolaliteetti 390–430 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Itvisma on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaiden 5q spinaalista lihasatrofiaa (SMA) sairastavien potilaiden hoitoon, joilla on *SMN1*-geenin bialleelinen mutaatio.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja annettava kliinisissä keskuksissa spinaalista lihasatrofiaa sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ennen Itvisman antoa on suoritettava ainakin seuraavat lähtötilanteen laboratoriotutkimukset:

- AAV9-vasta-ainetutkimus käyttämällä asianmukaista validoitua määritysmenetelmää (ks. kohta 4.4)
- maksan toimintakoe: alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja kokonaisbilirubiini (ks. kohta 4.4)
- kreatiniini, ja
- täydellinen verenkuv (mukaan lukien hemoglobiini- ja trombosyyttiärvot) (ks. kohta 4.4).

On suositeltavaa, että potilaan yleinen terveydentila on kliinisesti vakaa ennen injeksiota (ks. kohta 4.4). Itvisman hyöty-riskiprofiilia ei ole vahvistettu sellaisilla potilailla, joilla on hengitysvajaus, jotka saavat jatkuvaa ventilaatiota ja/tai jotka eivät pysty nielemään.

Koska lääke pysyy jakautumattomissa soluissa, ei aiemmin onasemnogenebeparvoveekilla (minkä tahansa antoreitin kautta) hoidetuille potilaille pidä antaa Itvismaa (ks. kohta 5.1).

Annostus

Itvisma annetaan $1,2 \times 10^{14}$ vg:n kerta-annoksena.

Immunomodulatorinen hoito

Immuunivasteen heikentämiseksi suositellaan immunomodulaatiota kortikosteroidien avulla. Maksan aminotransferaasien nousua tai trombosyyttimäärän laskua voi esiintyä hoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaan rokotusohjelmaa on mahdollisuuksien mukaan muutettava, jotta mahdollistetaan samanaikainen kortikosteroidin anto ennen Itvisma-injektiota ja sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Taulukossa 1 esitetään suositeltu immunomodulatorinen hoito-ohjelma ennen ja jälkeen injektion.

Taulukko 1 Injektiota edeltävä ja injektion jälkeinen immunomodulatorinen hoito

Injektiota edeltävä hoito	24 tuntia ennen Itvisma-injektiota	Suun kautta annettava prednisoloni 1 mg/kg/vuorokausi (tai vastaava)
Injektion jälkeinen hoito	30 vuorokauden ajan (mukaan lukien Itvisman antopäivä)	Suun kautta annettava prednisoloni 1 mg/kg/vuorokausi (tai vastaava)
	Minkä jälkeen 28 vuorokauden ajan: <i>Potilaille, joilla löydökset eivät ole merkitseviä (normaali kliininen tutkimus, kokonaisbilirubiini ja joiden ALAT- ja ASAT-arvot ovat molemmat alle $2 \times$ normaalin ylärajan [ULN]) 30 vuorokauden ajanjakson lopussa:</i> tai <i>Potilaille, joiden maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavia 30 vuorokauden ajanjakson lopussa: jatketaan kunnes ASAT- ja ALAT-arvot ovat alle $2 \times$ normaalin ylärajan (ULN) ja kaikki muut analyysiarvot (esim. kokonaisbilirubiini) palautuvat normaalirajoihin, minkä jälkeen kortikosteroidiannosta pienennetään vähitellen 28 vuorokauden ajan tai tarvittaessa pidempään.</i>	Systeemisten kortikosteroidien annosta pienennetään asteittain. Pienennä prednisoloni-annosta asteittain (tai vastaavan, jos käytetään jotain muuta kortikosteroidia), esim. pienentämällä suun kautta otettavan prednisolonin annosta 0,20 mg/kg/vuorokaudessa viikoittain vähintään 4 viikon ajan Systeemiset kortikosteroidit (vastaten suun kautta annettavaa prednisolonia 1 mg/kg/vuorokausi) Systeemisten kortikosteroidien annosta tulee pienentää asteittain.

Jos hoito-ohjelman missä tahansa vaiheessa potilailla ei saada riittävää vastetta suun kautta annettavalla vuorokausiannoksella, joka vastaa 1 mg prednisolonia painokiloa kohden, voidaan potilaan kliininen tilanne huomioiden harkita gastroenterologin tai hepatologin konsultoimista viipymättä ja suositellun immunomodulatorisen hoito-ohjelman muokkaamista mukaan lukien annoksen suurentamista, pidempää hoidon kestoa, tai kortikosteroidiannoksen asteittaiseen pienentämiseen käytettävän aikajakson pidentämistä (ks. kohta 4.4). Jos potilas ei siedä suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa tai se ei tehoa, voidaan kliinisen tarpeen vaatiessa harkita laskimoon annettavaa kortikosteroidia.

Jos lääkäri käyttää jotain muuta kortikosteroidia prednisolonin sijasta, samanlaista harkintaa ja kortikosteroidiannoksen asteittaista pienentämistapaa 30 vuorokauden jälkeen on noudatettava, kun se on asianmukaista.

Erityispotilaat

Munuaisten vajaatoiminta

Itvisman turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole vahvistettu. Annoksen muuttamista ei pidä harkita.

Maksan vajaatoiminta

Itvisma-hoitoa on harkittava varovaisesti potilaille, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4). Annoksen muuttamista ei pidä harkita.

Pediatriset potilaat

Itvisma-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla < 6 kuukauden ikäisten lasten hoidosta.

Aikuispotilaat

18-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta ei ole saatavilla tietoja kliinisistä tutkimuksista.

Antotapa

Selkäydinnesteeseen. Hoito annetaan intratekaalisena injektiona lumbaalipunktion kautta ja sen saa antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta lumbaalipunktioista.

- Juuri ennen annostelua vedä injektiopullon sisältö ruiskuun, poista ruiskusta ilma, varmista ruiskussa oleva 3 ml:n annosmäärä, sulje ruisku korkilla ja toimita se potilaan injektio paikalle.
- Harkitse sedaatiota potilaan kliinisen tilan niin vaatiessa.
- Kuvantamistekniikoiden käyttöä voidaan harkita intratekaalisen injektion ohjaamiseksi.
- Potilas tulee arvioida ennen intratekaalista injektiota ja sen jälkeen mahdollisten lumbaalipunktion liittyvien tilojen varalta, jotta vältettäisiin vakavat toimenpidekomplikaatiot.
- Ennen antamista poista 3 ml aivo-selkäydinnestettä lumbaalipunktion neulalla.
- Itvisma annetaan yhtenä noin 1–2 minuuttia kestäväenä bolus-injektiona selkäydinnesteeseen.
- Intratekaalisen injektion jälkeen suositellaan Trendelenburgin asentoa (potilaan kliinisestä tilanteesta riippuen).

Ks. kohdasta 6.6 tarkemmat ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta, käsittelystä, vahingossa tapahtuneesta altistuksesta ja hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Sytä hoidon lykkäämiseen

Vakavaoireisen immuunivasteen riskin vuoksi on suositeltavaa, että potilaan yleinen terveydentila on kliinisesti vakaa (esim. nesteytyksen ja ravitsemuksen tila, potilaalla ei ole infektiota, hengityksen tila) ennen injeksiota. Jos potilaalla on joko akuutti infektio (esim. hengitystieinfektio) tai krooninen hallitsematon infektio, on Itvisman antoa lykkättävä kunnes infektio on parantunut ja potilaan tila on kliinisesti vakaa. Potilaalla ei saa olla infektion kliinisiä oireita tai löydöksiä injektion aikaan.

Olemassaoleva immunitetti AAV9:ta vastaan

Itvisman kliinisissä tutkimuksissa potilaiden lähtötilanteen seerumin anti-AAV9:n vasta-ainetitterin oli oltava $\leq 1:50$. Itvisman turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu sellaisilla potilailla, joiden anti-AAV9 vasta-ainetitteri oli koholla.

Maksatoksisuus

Intratekaalisen onasemnogeeniabeparvoveekki-injektion yhteydessä on ilmaantunut maksatoksisuutta, joka ilmenee yleensä ALAT- ja/tai ASAT-arvon nousuna (ks. kohta 4.8). Aminotransferaasiarvojen mahdollisen nousun lieventämiseksi kaikille potilaille on annettava systeemistä kortikosteroidia ennen intratekaalista injeksiota ja sen jälkeen. Immuunivälitteinen maksatoksisuus saattaa edellyttää immunomodulatorisen hoidon muokkaamista mukaan lukien pidempää hoidon kestoa, annoksen suurentamista tai kortikosteroidiannoksen asteittaiseen pienentämiseen käytettävän aikajakson pidentämistä (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan vajaatoiminta tai akuutti maksan virusinfektio, voi olla kohonnut maksavaurion kehittymisen riski. Intratekaalisen onasemnogeeniabeparvoveekki-injektion kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana sellaisia potilaita, joiden maksan toimintakoearvot olivat koholla.

Maksan toiminta on tarkistettava kaikilta potilailta lääkärintutkimuksen ja laboratoriokokeiden avulla ennen intratekaalista onasemnogeeniabeparvoveekin intratekaalisen annon jälkeen, ja kliinisen tarpeen mukaan. ASAT, ALAT ja kokonaisbilirubiiniarvo on määritettävä viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan onasemnogeeniabeparvoveekin intratekaalisen annon jälkeen ja kortikosteroidiannoksen asteittaiseen pienentämiseen käytettävän aikajakson ajan. Jos potilaan tila on kliinisesti vakaa eikä merkittäviä löydöksiä ole kortikosteroidiannoksen asteittaiseen pienentämiseen käytetyn aikajakson lopussa, on maksan toiminnan seuraamista jatkettava kahden viikon välein vielä yhden kuukauden ajan. Systeemisen kortikosteroidiannoksen asteittaista pienentämistä ei pidä harkita ennen kuin ASAT/ALAT-arvot ovat alle $2 \times$ normaalin ylärajan (ULN) (ks. kohta 4.2).

Jos maksan toimintakokeiden tulokset huononevat ja/tai potilaalla on akuutteja sairauden oireita tai löydöksiä, on potilaan kliininen tila arvioitava viipymättä ja tilaa on seurattava tiiviisti. Maksavauriota epäiltäessä suositellaan lisäkokeiden tekemistä (esim. albumiini, protrombiiniaika, osittainen tromboplastiiniaika ja INR-arvo). Välitöntä gastroenterologin tai hepatologin konsultaatiota suositellaan tarvittaessa.

Trombosytopenia

Ohimenevää trombosyyttien määrän laskua havaittiin tyypillisesti ensimmäisen viikon aikana intratekaalisen onasemnogeeniabeparvoveekki-injektion annon jälkeen. Useimmissa tapauksissa trombosyyttien määrä oli $> 75 \times 10^9/l$ ja arvo palautui lähtötasoon kahden viikon kuluessa intratekaalisesta onasemnogeeniabeparvoveekki-injektiosta.

Trombosyyttien määrä on määritettävä ennen intratekaalista onasemnogeeniabeparvoveekki-injektiota ja sitä on seurattava tämän jälkeen säännöllisesti, vähintään viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan ja kliinisen tarpeen mukaan kunnes trombosyyttien määrä palautuu lähtötasoon.

Tromboottinen mikroangiopatia

Potilaalle voi ilmentyä tromboottinen mikroangiopatia (TMA), johon liittyvät trombosytopenia, mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia ja akuutti munuaisvaurio. Samanaikainen immuunijärjestelmän aktivaatio (esim. infektiot, rokotukset) saattaa olla TMA:n ilmentymisen myötävaikuttava tekijä.

TMA:n oireisiin ja löydöksiin on kiinnitettävä huomiota viipymättä, sillä TMA voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan.

Trombosytopenia on olennainen tekijä tromboottisessa mikroangiopatiassa, minkä vuoksi trombosyyttiarvoja on seurattava säännöllisesti intratekaalisen onasemnogeeniabeparvoveekki-injektion jälkeen. Muita seurattavia tromboottisen mikroangiopatian oireita ja löydöksiä ovat hypertensio, herkästi ilmentyvät mustelmat, kouristukset tai vähentynyt virtsan määrä. Jos potilaalle ilmentyy näitä oireita ja löydöksiä trombosytopenian lisäksi, on viipymättä tehtävä diagnostiset tutkimukset hemolyyttisen anemian ja munuaisten vajaatoiminnan arvioimiseksi. Jos potilaalla on tromboottisen mikroangiopatiaan sopivia kliinisiä löydöksiä, oireita ja/tai laboratoriolöydöksiä, on välittömästi konsultoitava hematologia ja/tai nefrologia tromboottisen mikroangiopatian hoitamiseksi kliinisen tarpeen mukaan. Potilaille ja hoitajille on kerrottava tromboottisen mikroangiopatian löydöksistä ja oireista. Oireiden ilmentyessä on kehoitettava hakeutumaan kiireellisesti lääkärin hoitoon.

Perifeerinen sensorinen neuropatia

Perifeeristä sensorista neuropatiaa on esiintynyt intratekaalisen onasemnogeeniabeparvoveekki-injektion yhteydessä. Intratekaalisen onasemnogeeniabeparvoveekki-injektion anto voi aiheuttaa aistioireita (esim. tunnottomuutta, kihelmöintiä, pistelyä tai kipua käsivarsissa, käsissä, jaloissa ja/tai jalkaterissä). Kliinisissä tutkimuksissa oireet alkoivat noin kolme viikkoa injektion jälkeen. Lisähoitoa vaativat oireet voivat olla jatkuvia, mutta voivat myös ajan myötä vähitellen parantua (ks. kohta 4.8). Perifeeriseen sensoriseen neuropatiaan viittaavat aistioireet voivat myös olla osa SMA:n luonnollista kulkua.

Täydellistä neurologista arviota ja muita testejä ja/tai oireiden hoitoa on harkittava potilaan kliiniseen tilaan perustuen. Potilaille ja hoitajille on kerrottava perifeerisen sensorisen neuropatian oireista ja löydöksistä ja kehoitettava ilmoittamaan lääkärille viipymättä, jos oireita ilmenee.

Vektori-integraatiosta johtuva tuumorigeenisuusriski

On olemassa teoreettinen tuumorigeenisuusriski, mikä johtuu onasemnogeeniabeparvoveekin AAV-vektori-DNA:n mahdollisesta integroitumisesta isäntägenomiin.

Intratekaalinen onasemnogeeniabeparvoveekki-injektio koostuu ei-replikoivasta AAV9-vektorista, jonka DNA säilyy suurelta osin episomaalisessa muodossa. Rekombinantti-AAV-vektori-DNA:n sattumanvaraista integraatiota ihmisen DNA:han on raportoitu AAV-geenihoitojen yhteydessä. Yksittäisten integraatiotapahtumien kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta tiedetään, että ne voivat mahdollisesti lisätä tuumorigeenisuuden riskiä.

Tähän mennessä ei ole raportoitu intratekaaliseen onasemnogeeniabeparvoveekki-injektioon liittyviä maligniteetteja. Jos potilaalle ilmaantuu kasvain, tulee ottaa yhteyttä myyntiluvan haltijaan, joka antaa ohjeet potilasnäytteiden keräämisestä tutkittavaksi.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Intratekaalisen onasemnogeeniabeparvoveekki-injektiohoidon saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja siirteiksi.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 3 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Rokotukset

Mikäli mahdollista, potilaan rokotusohjelmaa on säädettävä, jotta voidaan samanaikaisesti antaa kortikosteroidia ennen intratekaalista onasemnogeeniabeparvoveekki-injektiota ja injektion jälkeen. Ennalta ehkäisevää RS-virus (respiratory syncytial virus, RSV) -kausirokotetta suositellaan. Eläviä rokotteita kuten yhdistetty tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokote (MPR) ja vesirokkorokote ei pidä antaa potilaille, jotka saavat immunosuppressiivisia steroidiannoksia (so. prednisolonia tai vastaavaa ≥ 2 viikon ajan kerran vuorokaudessa annoksella 20 mg tai 2 mg/painokiloa kohden).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Onasemnogeeniabeparvoveekin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, voiko onasemnogeeniabeparvoveekki siirtyä ihmisellä sikiöön. Tämän vuoksi on tehtävä huolellinen hyöty-riskiarvio ennen kuin raskaana olevia naisia tai naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, hoidetaan Itvisma-valmisteella.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö onasemnogeeniabeparvoveekki ihmisillä äidinmaitoon, eikä tiedetä sen vaikutuksista imetettävään vauvaan tai maidon tuotantoon. On päätettävä, lopetetaanko imetys, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Onasemnogeeniabeparvoveekin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Hiirillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa onasemnogeeniabeparvoveekki ei vaikuttanut uros- eikä naaraseläinten hedelmällisyyteen kun laskimoon annettu annos oli enintään $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Intratekaalisella onasemnogeeniabeparvoveekki-injektiolla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden, joilla on huimausta (ks. kohta 4.8), on vältettävä ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kohdassa kuvatut tiedot turvallisuudesta ovat peräisin 127 potilaan tiedoista tutkimuksista COAV101B12301, COAV101B12302 ja COAV101A12102 52 viikkoa kestäneen seurannan ajalta (ks. kohta 5.1). Yleisimmin ilmoitettuja Itvisman annon jälkeisiä haittavaikutuksia olivat ylähengitystieinfektio (41,7 %), kuume (36,2 %), oksentelu (28,3 %), päänsärky (13,4 %) ja maksaentsyymiarvon kohoaminen (9,4 %). Useimmin ilmoitetut vakavat haittavaikutukset olivat oksentelu (2,4 %), maksaentsyymiarvon kohoaminen (1,6 %), päänsärky (1,6 %) ja kuume (1,6 %). Ilmoitetut haittavaikutukset olivat samankaltaisia eri tutkimuksissa.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Itvisma-valmisteeseen liittyneet haittavaikutukset potilailla, jotka saivat intratekaalisen injektion (suositusannos) on esitetty taulukossa 2. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Itvisman käyttöön liittyneet haittavaikutukset

Haittavaikutukset MedDRA:n elinjärjestelmäluokkien, suositeltujen termien ja esiintyvyystiheyden mukaisesti	
Infektiot	
Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektio ^{a)}
Veri ja imukudos	
Yleinen	Trombosytopenia ^{b)}
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky ^{c)}
Yleinen	Huimaus ^{c)}
Yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia ^{d)}
Yleinen	Hypoestesia
Yleinen	Parestesia
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Oksentelu
Maksa ja sappi	
Yleinen	Maksaentsyymiarvon kohoaminen ^{e)}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume
^{a)} Ylähengitystieinfektio kattaa ylähengitystieinfektion, viruksen aiheuttaman ylähengitystieinfektion, riniitin ja nielukivun.	
^{b)} Trombosytopenia kattaa trombosytopenian ja trombosyyttiarvon laskun.	
^{c)} Haittavaikutukset, joiden katsotaan liittyvän lumbaalipunktio-toimenpiteeseen.	
^{d)} Perifeerinen sensorinen neuropatia kattaa perifeerisen sensorisen neuropatian ja perifeerisen neuropatian.	
^{e)} Maksaentsyymiarvon kohoaminen kattaa maksaentsyymiarvon kohoamisen, ALAT-arvon kohoamisen, ASAT-arvon kohoamisen, hepatiitin, hypertransaminasemian ja maksan poikkeavan toiminnan.	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Perifeerinen sensorinen neuropatia

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin perifeerisen sensorisen neuropatian tapauksia (1,6 %) noin kolmen viikon kuluessa Itvisman annosta. Potilailla oli tuntoaistin heikentymistä (hypoestesia) ja poikkeavia tuntoaistimuksia (parestesia). Oireiden hallinta edellytti pitkäkestoista hoitoa ja osa oireista ei ollut täysin parantunut tutkimuksen loppuun mennessä (ks. kohta 4.4).

Maksa-arvojen poikkeamat

Kliinisissä tutkimuksissa kaikki potilaat saivat ennaltaehkäisevän kortikosteroidihoidon. Suurin osa potilaista sai suositellun immunomodulatorisen hoito-ohjelman mukaisen annostuksen, ja hoidon mediaanikesto oli noin 60 päivää (ks. kohta 4.2). ASAT- tai ALAT-arvojen nousua $> 3 \times$ viitearvojen ylärajan (ULN) havaittiin 4,7 %:lla potilaista Itvisman annon jälkeen. Seerumin transaminaasiarvojen nousu korjaantui prednisolonihoitolla ja potilaat toipuivat ilman kliinisiä jälkiseuraamuksia.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa COAV101B12301 ja COAV101B12302 kaikkien potilaiden seerumin anti-AAV9 vasta-ainetitteri kohosi lähtötilanteesta Itvisma-injektion kerta-annon jälkeen. Seerumin anti-AAV9 vasta-ainetitterien mediaani 12 kuukauden kohdalla Itvisma-injektion jälkeen oli $> 1:800\ 000$ kummassakin tutkimuksessa. Tutkitussa potilasjoukossa ei havaittu selkeää yhteyttä annoksen jälkeisen anti-AAV9-vasta-ainepitoisuuden ja turvallisuushavaintojen tai tehon heikkenemisen välillä annoksen jälkeisen 12 kuukauden seurantajakson aikana.

Itvisma-injektion jälkeisten 12 kuukauden aikana COAV101B12301-tutkimuksessa Itvisma-hoitoa saaneista potilaista viidellä 75:stä (6,7 %) ja COAV101B12302-tutkimuksessa kahdella 27:stä (7,4 %) havaittiin positiivinen anti-SMN-vasta-ainetulos. Positiivisella anti-SMN-vasta-ainevasteella ja Itvisman turvallisuudella tai teholla annoksen jälkeisen 12 kuukauden seurantajakson aikana ei ollut selkeää yhteyttä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Itvisman yliannostuksesta ei ole kliinisiä tutkimuksia saatavissa. Itvisma on yksittäisen annoksen kiinteäannoksinen hoito ja se annetaan vain kerran, joten yliannostusta pidetään epätodennäköisenä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: M09AX09

Vaikutusmekanismi

Onasemnogenebeparvovekki on geenihoito, jonka tarkoituksena on viedä 'survival motor neuron' (*SMN1*) -geenin toimiva kopio transduoituihin soluihin spinaalisen lihasatrofian (SMA) monogeenisen perussyyn hoitamiseksi. Toimittamalla liikehermosoluihin vaihtoehtoisen lähteen SMN-proteiinin ilmentymiselle onasemnogenebeparvoveekin odotetaan edistävän transduoitujen liikehermosolujen eloonjäämistä ja toimintaa.

Onasemnogenebeparvovekki on ei-replikoiva rekombinantti AAV-vektori, joka käyttää AAV9-kapsidia vakaan, täysin toimivan ihmisen SMN-transgeenin aikaansaamiseksi.

Onasemnogenebeparvoveekissa oleva *SMN1*-geenin on tarkoitus sijaita DNA-episomina transduoitujen solujen tumassa ja se ilmentyy vakaasti post-mitoottisissa soluissa. Transgeeni viedään kohdesoluihin itselleen komplementaarisenä kaksijuosteisena molekyylinä. Transgeenin ilmentymistä ohjaa konstitutiivinen promoottori (sytomegaloviruksen vahvistama kanan β -aktiinin hybridi), mikä aikaansaa jatkuvan ja pysyvän SMN-proteiinin ilmentymisen. Näyttö vaikutusmekanismista on saatu pääasiassa ei-kliinisistä tutkimuksista.

Kliininen teho ja turvallisuus

COAV101B12301 (STEER) vaiheen III tutkimus SMA-potilailla

52 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu (sham) monikeskustutkimus.

Tehoa arvioitiin 126:lla 2 – < 18-vuotiaalla SMA-potilaalla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa ja pystyivät istumaan, mutta eivät koskaan olleet pystyneet kävelemään itsenäisesti. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 ja he saivat Itvisma-hoidon ($1,2 \times 10^{14}$ vg) intratekaali-injektiona lumbaalipunktion kautta (n = 75) tai lumehoidon (n = 51). Satunnaistus ositettiin iän ja tutkimuksen seulontavaiheessa määritetyn Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) -pisteytyksen perusteella. Potilaita, joiden lähtötilanteen seerumin anti-AAV9-vasta-ainetitteri oli kohonnut (> 1:50), ei otettu tutkimukseen.

Ensisijainen päätetapahtuma oli Itvisma-hoidon saaneiden potilaiden HFMSE-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta seuranta-ajan loppuun (viikon 48 ja viikon 52 tulosten keskiarvo), verrattuna lumehoidon saaneiden potilaiden tuloksiin koko tutkimuspopulaatiossa (2 – < 18-vuotiaat).

Toissijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden HFMSE-kokonaispistemäärä parani vähintään kolme pistettä lähtötilanteesta seuranta-ajan loppuun mennessä. HFMSE arvioi motorisia toimintoja SMA-potilailla, joilla on liikuntarajoitteita, ja se koostuu 33:sta pisteytettävästä kohdasta, joissa arvioidaan erilaisia liikkeitä istumisesta aina portaiden käyttöön. Kustakin kohdasta annetaan 0–2 pistettä, ja suurin mahdollinen pistemäärä on 66. Korkeammat pisteet viittaavat parempaan motoriseen toimintakykyyn. Toinen toissijainen päätetapahtuma oli Revised Upper Limb Module (RULM) -pisteiden muutos lähtötilanteesta seuranta-ajan loppuun. RULM on SMA-spesifinen arviointi, jota käytetään yläraajojen (proksimaalisen ja distaalisen) motorisen toimintakyvyn arviointiin. RULM sisältää 19 pisteytettävää kohtaa (18:sta kohdasta voi saada 0–2 pistettä ja yhdestä 0–1) ja maksimipistemäärä on 37. Korkeammat pisteet viittaavat parempaan motoriseen toimintakykyyn.

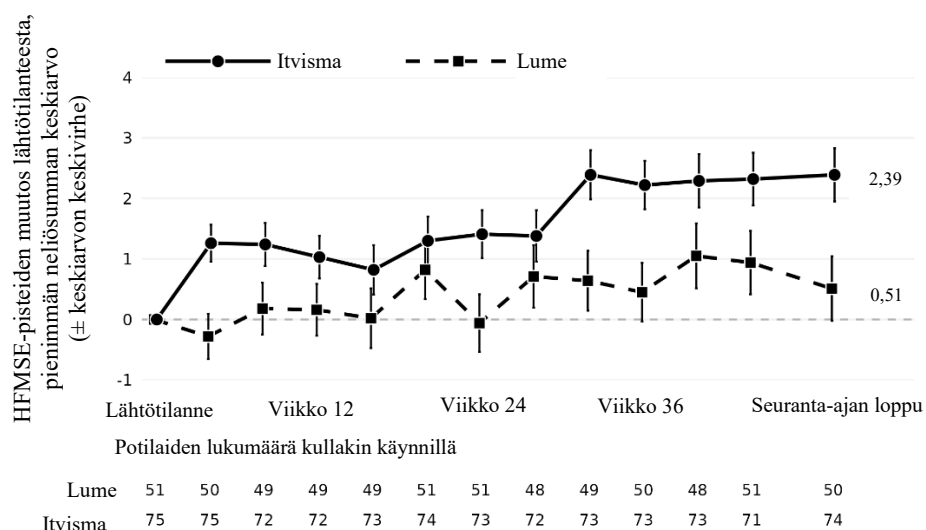
Seulontavaiheessa potilaiden mediaani-ikä oli 4,54 vuotta (vaihteluväli: 2,0–16,5 vuotta) ja potilaiden ilmoitettu ikä SMA:n kliinisten oireiden alkamisen aikaan oli 11 kuukautta (vaihteluväli: 6–33 kuukautta). Potilaiden korkein koskaan saavuttama motorinen kehitystaso oli istuminen, seisominen tuen kanssa tai ilman, tai kävely tuen kanssa. Keskimääräinen lähtötilanteen HFMSE-pistemäärä oli Itvisma-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä 17,97 ja lumekontrolliryhmässä 18,17. Keskimääräinen lähtötilanteen RULM-pistemäärä oli Itvisma-hoitoa saaneiden ryhmässä 16,52 ja lumekontrolliryhmässä 17,42. Lähtötilanteen demografiset ominaisuudet olivat tasapainossa Itvisma- ja lumeryhmien kesken.

Ensisijaisen päätetapahtuman analyysi osoitti HFMSE-pistemäärän tilastollisesti merkitsevän ja kliinisesti merkittävän paranemisen Itvisma-hoitoa saaneiden ryhmässä lähtötilanteesta seuranta-ajan loppuun verrattuna lumekontrolliryhmään (taulukko 3 ja kuva 1).

Taulukko 3 Ensisijainen päätetapahtuma COAV101B12301-tutkimuksessa

Päätetapahtuma	Itvisma-hoitoa saaneet potilaat (N = 75)	Lumekontrolliryhmän potilaat (N = 51)
HFMSE-kokonaispisteiden keskiarvo lähtötilanteessa (keskihajonta)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
HFMSE-kokonaispisteiden keskiarvo seuranta-ajan lopussa ¹ (keskihajonta)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
HFMSE-kokonaispistemäärän ² muutos lähtötilanteesta seuranta-ajan loppuun koko tutkimuspopulaatiossa (2 – < 18-vuotiaat) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Ero lumehoittoon Estimaatti (95 %:n lv)	1,88 (0,51–3,25)	
¹ Seuranta-ajan loppu tarkoittaa viikon 48 ja viikon 52 tulosten keskiarvoa. ² Määritetty koko analyysijoukosta, joka sisälsi kaikki Itvisma-hoidon tai lumehoidon saaneet osallistujat. ² Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskiarvon keskivirhe) ³ Mixed Model Repeated Measure (MMRM) -analyysi, jossa kiinteinä tekijöinä olivat hoito, suunniteltu käynti, hoidon ja käynnin välinen interaktio, ositteet ja kovariaattina lähtötilanteen HFMSE-kokonaispistemäärä.		

Kuva 1 HFMSE-pisteiden muutos lähtötilanteesta 2 – < 18-vuotiailla potilailla tutkimuksessa COAV101B12301



Huom.: Tiedot esittävät pienimmän neliösumman keskiarvoa $\pm$ keskiarvon keskivirhettä; väliaikapisteet ovat vain kuvailevia, eivät kelpaa monivertailuun.

RULM-pisteiden muutos lähtötilanteesta seuranta-ajan loppuun määritettiin Itvisma-hoidon saaneilla potilailla ja lumekontrolliryhmän potilailla. RULM-kokonaispisteiden pienimmän neliösumman keskiarvon kasvu lähtötilanteesta seuranta-ajan loppuun oli Itvisma-ryhmässä 2,44 pistettä ja lumekontrolliryhmässä 0,92 pistettä. 1,52 pisteen ero Itvisma-ryhmän eduksi ei ollut tilastollisesti merkitsevä (95 %:n lv: 0,34; 2,71) ennalta suunnitellun moninkertaisen testauksen strategian mukaisella alle 0,0025:n merkitsevyystasolla.

Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla HFMSE-kokonaispistemäärä parantui lähtötilanteesta seuranta-ajan loppuun vähintään kolme pistettä, oli numeerisesti korkeampi Itvisma-hoidon saaneiden ryhmässä (39,2 %) kuin lumekontrolliryhmässä (26,0 %), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (ristisuhde [odds ratio, OR]: 2,03; 95 %:n lv: 0,9; 4,57).

Kuuttakymmentä seitsemää COAV101B12301-tutkimukseen osallistuneista 75:stä Itvisma-hoidon saaneesta potilaasta seurattiin vielä kolme kuukautta seuranta-ajan päättymisen jälkeen. Yhteensä 15 kuukautta Itvisma-hoidon jälkeen jatkuneen seurannan aikana keskimääräisten HFMSE-pisteiden paraneminen jatkui osoittaen motorisen toiminnan paranemisen ja säilymisen.

COAV101B12302 (STRENGTH) vaiheen III tutkimus SMA-potilailla, joita on aiemmin hoidettu muilla SMA:n sairaudenkulkuun vaikuttavilla hoidoilla

Vaiheen III avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa Itvisma-hoito annettiin intratekaalisesti ($1,2 \times 10^{14}$ vg) 27:lle 2 – < 18-vuotiaalle (mediaani-ikä seurantavaiheessa 7,0 vuotta; vaihteluväli: 2,3–17,6 vuotta) SMA-potilaalle, jotka lopettivat aiemman SMA-hoidon (nusinerseeni n = 21, risdiplaami n = 4, nusinerseeni ja risdiplaami [ei samanaikaisesti] n = 2). Ennen Itvisma-hoitoa potilaat olivat saaneet nusinerseeniä keskimäärin 4,3 vuoden ajan (vaihteluväli: 1,86–6,18 vuotta) ja risdiplaamia keskimäärin 3,0 vuotta (vaihteluväli: 0,39–6,28 vuotta). Kaikki potilaat pystyivät istumaan, mutta eivät olleet koskaan pystyneet kävelemään itsenäisesti. Potilaiden lähtötilanteen motorinen toimintakyky kattoi istumisen, seisomisen tuen kanssa tai ilman ja/tai kävelyn tuen kanssa. Potilaita, joiden lähtötilanteen seerumin anti-AAV9-vasta-ainetitteri oli kohonnut ($> 1:50$), ei otettu tutkimukseen.

Viikolla 52 potilaiden yleinen motorinen toimintakyky oli vakiintunut HFMSE- ja RULM-pisteillä arvioituna. HFMSE-pisteiden ($n = 21$) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 0,17 (keskihajonta 2,88) ja RULM-pisteiden ($n = 21$) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 0,29 (2,85). Kun lähtötilanteen ikäryhmät huomioitiin, vakioitu keskiarvo (pienimmän neliösumman keskiarvo) muutokselle lähtötilanteesta viikkoon 52 saakka oli HFMSE-kokonaispisteissä 1,05 ja RULM-kokonaispisteissä 0,59. Viikolla 52 suurin osa potilaista oli säilyttänyt lähtötilanteen motoriset kehitystasonsa tai saavuttanut edistyneempiä motorisia kehitystasoja.

COAV101A12102 (STRONG) vaiheen I/II tutkimus SMA-potilailla

Vaiheen I/II avoin tutkimus, jossa Itvisma-hoito ($1,2 \times 10^{14}$ vg) annettiin intratekaalisena kertainjektiona 25 potilaalle. Potilaat olivat 6 kuukauden – < 5 vuoden ikäisiä injektion ajankohtana. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa ja lähtötilanteessa pystyivät istumaan, mutta eivät koskaan olleet pystyneet seisomaan tai kävelemään itsenäisesti. Potilaita, joiden lähtötilanteen seerumin anti-AAV9-vasta-ainetitteri oli kohonnut ($> 1:50$), ei otettu tutkimukseen. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään iän perusteella injektion ajankohtana (6 kuukautta – < 2 vuotta [$N = 13$]; 2 – < 5 vuotta [$N = 12$]). Mediaani-ikä injektion ajankohtana oli 17,7 kuukautta (vaihteluväli: 7–23 kuukautta) 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäryhmässä ja 33,7 kuukautta (vaihteluväli: 26–55 kuukautta) 2 – < 5 vuoden ikäryhmässä. SMA:n kliinisten oireiden ilmaantumisen mediaani-ikä oli 8,0 kuukautta 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäryhmässä ja 8,5 kuukautta 2 – < 5 vuoden ikäryhmässä.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma 2 – < 5-vuotiailla potilailla oli HFMSE-pisteiden muutos lähtötilanteesta 12 kuukauden kohdalle Itvisma-injektion jälkeen. HFMSE-pistemäärä lähtötilanteessa oli keskimäärin 14,8 (keskihajonta 9,98) ja 12 kuukauden kohdalla 21,3 (11,94). Tätä ikäryhmää koskevassa ensisijaisessa analyysissä pienimmän neliösumman keskiarvon keskimääräinen muutos HFMSE-pisteissä lähtötilanteesta 12 kuukauden kohdalle oli 6,0 pistettä (95 %:n lv: 3,7; 8,3).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisillä potilailla oli kyky seistä itsenäisesti vähintään kolme sekuntia (Bayley Scales of Infant and Toddler Development [Bayley-III] – Gross Motor [GM] Subtest Item #40) millä tahansa lähtötilanteen jälkeisellä käynnillä aina 12 kuukauteen saakka Itvisma-injektion jälkeen. Ensisijaista päätetapahtumaa ei saavutettu; yksi 13 potilaasta saavutti tämän kehitystason 12 kuukauden kohdalla.

Eksploraatiiviset analyysit 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisillä potilailla osoittivat karkea- ja hienomotoristen taitojen parantumista, kun niitä mitattiin Bayley-III:n karkea- ja hienomotoriikka-alatesteillä. Kaikilla 13 potilaalla nähtiin parantumista lähtötilanteeseen verrattuna 12 kuukauden kohdalle asti karkea- ja/tai hienomotoristen alatestien kokonaispisteissä. Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli karkeamotoristen taitojen alatestissä 6,7 pistettä (keskihajonta 6,46) ja hienomotoristen taitojen alatestissä 12,7 pistettä (keskihajonta 3,71). Lisäksi kaikilla niillä potilailla, jotka saavuttivat 2 vuoden iän tutkimuksen aikana ja joiden HFMSE-tulokset olivat saatavilla vähintään seitsemän kuukauden ajalta lähtötilanteesta ($n = 6$), HFMSE-pistemäärä parani 1–14 pisteellä (keskimääräinen muutos $\pm$ keskihajonta: $6,7 \pm 4,72$) HFMSE-pisteiden ensimmäisestä määrittämisestä kuukauden 7 loppuun. Tehoa ei ole osoitettu 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisillä potilailla.

Kaksitoista COAV101A12102-tutkimukseen osallistuneista 25:stä potilaasta osallistui 7,2 vuotta kestäneeseen pitkäaikaistutkimukseen. 30.6.2025 mennessä suurimmalla osalla potilaista motoriset toiminnot olivat pysyneet yllä tai yhä parantuneet. Yhdeksän potilasta 12:sta sai samanaikaisesti nusinerseeni- tai risdiplaamihoitoa jossain vaiheessa pitkäaikaistutkimusta. Samanaikaisen nusinerseeni- tai risdiplaamihoidon syytä ei tiedetä, eikä johtopäätöstä hoidon vaikutuksesta näillä potilailla voida tehdä.

5.2 Farmakokinetiikka

Onasemnogenebeparvoveekin vektorin erittymistutkimuksissa on arvioitu elimistöstä syljen, virtsan, ulosteen ja nenän eritteiden mukana poistuvan vektori-DNA:n määrää intratekaalisen annon jälkeen.

Vektori-DNA:ta oli havaittavissa onasemnogenebeparvoveekin intratekaalisen annon jälkeisissä eritenäytteissä. Onasemnogenebeparvoveekkia erittyi (shedding) ensisijaisesti ulosteen kautta. Suurin osa vektori-DNA:sta ($> 90\%$) poistui kahden viikon kuluessa annoksen antamisesta. Ulosteen kautta tapahtuvan erittymisen arvioitu huippuarvo oli $0,005\% - 0,03\%$ kokonaisannoksesta. Ulosteen kautta erittymisen maksimipitoisuus $1,2 \times 10^{14}$ vg:n intratekaalisen annon jälkeen COAV101B12301-tutkimuksessa oli noin 70-kertaisesti pienempi kuin $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg:n annoksen laskimoon annon jälkeen (tutkimuksissa AVXS-101-CL-302 ja AVXS-101-CL-303).

Aivo-selkäydinnesteen tilavuus kasvoi 1,0–1,6-kertaiseksi potilailla, jotka olivat 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisiä. Näin ollen onasemnogenebeparvoveekkipitoisuus aivo-selkäydinnesteessä voi 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisillä pediatriassa potilailla olla jopa 1,6-kertainen verrattuna ≥ 2 vuoden ikäisiin potilaisiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Biojakauma

Kädellisillä vektorin jakaantuminen oli intratekaalisen annon jälkeen laajaa ja sitä seurasi transgeenisen mRNA:n ilmentyminen. Korkein vektori-DNA:n pitoisuus havaittiin maksassa, sitten selkäydinhermosolmuissa ja selkäytimessä, ja pienin pitoisuus sukupuolielimissä. Transgeeni-mRNA:n pitoisuus oli suurin sydämessä, maksassa ja lihaksissa.

Hiiressä, joille annettiin onasemnogenebeparvoveekkia laskimoon tai aivokammioon (ventrikulaarisesti) PND1-vaiheessa (synnytyksen jälkeinen päivä 1), ei havaittu virusvektoria urosten eikä naaraiden sukusoluissa viikoilla 3, 8 ja 24 annostelun jälkeen. Nuorille kädellisille annettiin onasemnogenebeparvoveekkissakin käytettävää scAAV9-virusvektoria, joka kantoi transgeeninä vihreää fluoresoivaa proteiinia (GFP) tai mCherryä. Tämän osoitettiin intratekaalisen annon, cisterna magnan kautta annon ja laskimoon annon jälkeen transduoituvan 13–17 kuukauden ikäisten, kierron omaavien naaraseläinten munasoluihin, mutta ei sukukypsien urosten siemenjohtimiin tai sukusoluihin.

Kädellisillä aiemmat korkeat seerumin anti-AAV9-vasta-ainetitterit (vastaten ihmisen titteriarvoja jopa noin 1:25 000) eivät vaikuttaneet scAAV9-vektorin (jota käytetään onasemnogenebeparvoveekissa) DNA:n jakautumiseen selkäytimessä intratekaalisen annon jälkeen.

Yleinen toksisuus

12 kuukauden toksisuustutkimuksessa nuorille kädellisille annettiin onasemnogenebeparvoveekkia intratekaalisesti annoksilla $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ tai $6,0 \times 10^{13}$ vg/eläin. Kuusi viikkoa annon jälkeen eläimillä havaittiin akuuttia, lievää tai kohtalaista mononukleaarisoluvälitteistä tulehdusta ja hermosolujen rappeumaa selkäydinhermosolmuissa (DRG) ja kolmoishermoganglioissa (TG) sekä aksonaalista rappeumaa ja/tai gliosia selkäytimessä. 12 kuukauden kohdalla nämä ei-etenevät havainnot olivat palautuneet osittain tai kokonaan. Nämä kädellisillä havaitut löydökset eivät korreloineet kliinisten havaintojen kanssa, ja siksi niiden kliinistä merkitysvyyttä ihmiselle ei tunneta. Maksalöydökset nuorilla kädellisillä, mukaan lukien kohonneet transaminaasiarvot ja yksittäisten maksasolujen nekroosi, olivat täydellisesti palautuneet 12 kuukauden kohdalla. NOAEL-tasoa (no observed adverse effect level) ei voitu määrittää, koska keskushermosto/DRG/TG-tulehdusta ja -rappeumaa ilmaantui jo pienimmällä annoksella.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Onasemnogeeniabeparvoveekin genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Hedelmällisyys- ja kehitystoksisuus

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaista kehitystä (fertility and early embryonic development, FEED) koskevissa hiirillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu haittavaikutuksia urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen, kun onasemnogeeniabeparvoveekkia annettiin laskimoon $1,1 \times 10^{13}$ tai $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

Hiirillä tehdyssä alkion kehitystutkimuksessa (embryofoetal development, EFD) raskaana oleville eläimille annettiin joko $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg tai $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg annos onasemnogeeniabeparvoveekkia laskimoon GD6-päivänä (raskauspäivä 6). Näyttöä emoon kohdistuvasta toksisuudesta, alkioon kohdistuvasta toksisuudesta, teratogeenisuudesta tai elinkelpoisuuden heikkenemisestä ei löytynyt. GD18-päivänä ei havaittu onasemnogeeniabeparvoveekki-DNA:ta missään sikiökudoksessa, vaikka istukassa, munasarjoissa ja kohdussa oli vektori-DNA:ta.

EFD- ja FEED-tutkimuksissa NOAEL on $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, mikä on kehon painoon nähden vähintään seitsemänkertainen annos verrattuna suositeltuun kliiniseen intratekaaliseen annokseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamiini
Magnesiumkloridi
Natriumkloridi
Poloksameeri 188
Suolahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Lääkevalmiste ei saa joutua kosketuksiin polyvinyylikloridista (PVC), bisfenoli-A:sta (BPA), bis(2-etyyliheksyyli)ftalaatista (DEHP) tai lateksista valmistettujen lääkinnällisten laitteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Sulatuksen jälkeen

Kun lääkevalmiste on sulanut, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Voidaan säilyttää jääkaapissa $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:n lämpötilassa alkuperäisessä pakkauksessa 14 vuorokauden ajan. Vastaanottopäivämäärä on merkittävä alkuperäiseen pakkaukseen ennen kuin lääkevalmiste laitetaan jääkaappiin.

Kun annosmäärä on vedetty ruiskuun, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) enintään 24 tuntia. Tähän sisältyy enintään 5 tunnin sallittu säilytysaika jääkaapin ulkopuolella kyseisen 24 tunnin jakson aikana. Hävitä vektori sisältävä ruisku, jos sitä ei käytetä tämän ajan kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna ($\leq -60\text{ °C}$).

Säilytä jääkaapissa ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) välittömästi vastaanoton jälkeen.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Itvisma toimitetaan kerta-annokseen tarkoitettussa kirkkaassa injektiopullossa (5 ml, syklinen olefiinipolymeeri), joka on varustettu tulpalla (20 mm:n paksuinen klorobutyylilumi) ja sinetillä (alumiininen, repäistävä), jossa on värillinen (muovinen) korkki. Injektiopullon täyttövolyymi on 3 ml.

Kartonkipakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sulattaminen

- Sulata Itvisma-valmistetta jääkaapissa ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:n lämpötilassa) noin 4 tuntia tai huoneenlämmössä ($20\text{ °C} - 25\text{ °C}$) noin 1 tunti.
- Ennen intratekaalista injektiota Itvisma tulee saattaa huoneenlämpöiseksi.
- Itvisma on kirkas tai hieman samea, väritön tai himmeän valkoinen liuos. Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat siinä partikkeleita, sameutta tai värjäytymistä sulatuksen jälkeen ja ennen antamista.
- Älä ravistele.
- Kun lääkevalmiste on sulatettu, sitä ei pidä pakastaa uudelleen.
- Itvisma on sulatuksen jälkeen annettava potilaalle mahdollisimman pian. Kun annosmäärä on vedetty ruiskuun, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) enintään 24 tuntia. Tähän sisältyy enintään 5 tunnin sallittu säilytysaika jääkaapin ulkopuolella kyseisen 24 tunnin jakson aikana. Hävitä vektoria sisältävä ruisku, jos sitä ei ole käytetty tämän ajan kuluessa.

Varotoimenpiteet, joita on noudatettava ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

- Itvismaa on käsiteltävä aseptisesti steriileissä olosuhteissa.
- Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja organismeja (GMO).
- Henkilökohtaisia suojavarusteita (ml. käsineet, suojalasit, laboratoriotakki ja hihat) on käytettävä Itvismaa käsiteltäessä ja annettaessa.
- Injektiopullo on sulatettava ennen käyttöä. Älä käytä Itvismaa jos sitä ei ole sulatettu.
- Juuri ennen annostelua vedä injektiopullon sisältö ruiskuun, poista ruiskusta ilma, varmista ruiskussa oleva 3 ml:n annosmäärä, sulje ruisku korkilla ja toimita se potilaan injektio paikalle.
- Injektiota varten tarvittavia välineitä koottaessa on varmistettava, että Itvisma-liuoksen kanssa kosketuksissa olevat komponenttien pinnat ovat taulukossa 4 lueteltua yhteensopivaa materiaalia. Välineiden komponenttien pitää olla intratekaaliseen tai neuraksiaaliseen käyttöön tarkoitettuja.

Taulukko 4 Itvisman kanssa yhteensopivat komponenttien materiaalit

Komponentti	Materiaali, josta valmistettu
18–19 G neula liuksen vetämiseen, enintään 40 mm pitkä	Ruostumaton teräs
5–10 ml:n ruisku ^a	Polypropeeni
Ruiskun korkki ^a	Polypropeeni, polyeteeni tai metyylimetakrylaatti-akryyliniiri-butadieeni-styreeni
22–27 G lannepistoneula, enintään 156 mm pitkä	Ruostumaton teräs
^a Ei saa olla valmistettu polyvinylikloridista (PVC), bisfenol-A:sta (BPA), bis(2-etyyliheksyyli)ftalaatista (DEHP) eikä lateksista	

Varotoimenpiteet, joita on noudatettava lääkevalmisteen hävittämisessä ja vahingossa tapahtuneessa altistumisessa

- Kaikki Itvisma-roiskeet on pyyhittävä imukykyisellä harsotaitoksella ja roiskealue on desinfioitava käyttämällä natriumhypokloriittiliuosta ja sen jälkeen alkoholilla kostutettuja puhdistuspyyhkeitä. Kaikki puhdistusmateriaalit on laitettava kaksinkertaiseen pussiin ja hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.
- Kaikki materiaalit, jotka ovat saattaneet tulla kosketukseen Itvisman kanssa (esim. injektiopullo, kaikki injektioon käytetyt materiaalit, mukaan luettuna steriilit liinat ja neulat), on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.
- Vahingossa tapahtuvaa altistumista Itvismalle on vältettävä. Vahingossa tapahtuneen ihoaltistumisen tapauksessa altistunut alue on puhdistettava perusteellisesti vedellä ja saippualla vähintään 15 minuutin ajan. Jos silmät ovat altistuneet vahingossa, silmät on huuhdeltava huolellisesti vedellä vähintään 15 minuutin ajan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2038/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA (VALMISTAJAT)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA (VALMISTAJAT)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Itävalta

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Itvisma-valmisteen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa Itvisma on markkinoilla, kaikille Itvismaa mahdollisesti määrääville, toimittaville ja potilaalle antaville hoitoalan ammattilaisille annetaan hoitoalan ammattilaisen tietopaketti. Tietopakettiin kuuluu:

- Valmisteyhteenveto
- Hoitoalan ammattilaisen opas

Hoitoalan ammattilaisen oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Ennen hoidon aloittamista:
 - Arvioi potilaan rokotusohjelma;
 - Kerro huoltajalle/hoitajille Itvisma-hoitoon liittyvistä pääasiallisista riskeistä ja niiden oireista ja löydöksistä: maksatoksisuus, trombosytopenia, perifeerinen sensorinen neuropatia ja TMA; säännöllisten verikokeiden tarpeesta; kortikosteroidihoidon tärkeydestä;
 - Kerro huoltajalle/hoitajille, että tehostettua valppautta infektioiden ennalta ehkäisemisessä, seurannassa ja hoidossa suositellaan ennen Itvisman antoa ja sen jälkeen;
 - Potilaat on tutkittava AAV9-vasta-aineiden olemassaolon varalta.
- Hoidon ajankohtana:
 - Varmista, että potilaan yleinen terveydentila sallii Itvisman annon (esim. infektiot ovat parantuneet) vai onko tarpeen lykätä infuusion antoa;
 - Varmista, että kortikosteroidihoito on aloitettu ennen Itvisman antoa.
- Hoidon jälkeen:
 - Kortikosteroidihoitoa on jatkettava vähintään 2 kuukauden ajan eikä annosta pidä asteittain pienentää ennen kuin ASAT/ALAT-arvot ovat alle $2 \times$ normaalin ylärajan (ULN) ja kaikki muut testitulokset (esim. kokonaisbilirubiini) ovat palanneet normaaleiksi;
 - Tiivistä ja säännöllistä kliinistä ja laboratorioseurantaa jatketaan kunkin potilaan kohdalla vähintään 3 kuukauden ajan;
 - Potilaan tilaa on arvioitava viipymättä, jos maksan toimintakokeiden tulokset huononevat ja/tai potilaalla on akuutteja sairauden oireita ja/tai löydöksiä;
 - Jos potilailla ei saada riittävää vastetta kortikosteroidihoidolle, tai jos epäillään maksavauriota, on hoitoalan ammattilaisen konsultoitava gastroenterologia tai hepatologia;
 - Jos epäillään tromboottista mikroangiopatiaa (TMA), on konsultoitava hematologia ja/tai nefrologia.

- Potilaille ja huoltajille on kerrottava perifeerisen sensorisen neuropatian oireista ja löydöksistä, ja heitä on ohjeistettava ottamaan viipymättä yhteyttä lääkäriin, jos oireita ilmenee. Jos epäillään perifeeristä sensorista neuropatiaa, potilaan kliinisen tilanteen perusteella on harkittava kattavaa neurologista arviota sekä muita lisätutkimuksia ja/tai oireenmukaista hoitoa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa Itvisma-valmiste on markkinoilla, kaikille Itvisma-hoitoa mahdollisesti saavan potilaan tai jo saaneen potilaan huoltajille annetaan potilaan tietopaketti:

- Pakkausseloste
- Potilaan / potilaan huoltajan opas.

Potilaan/huoltajan oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Mikä SMA on.
- Mitä Itvisma on ja miten se vaikuttaa.
- Itvisma-hoitoon liittyvät riskit.
- Itvisma-hoito: tärkeitä asioita huomiotavaksi ennen hoitoa, infuusiopäivänä ja hoidon jälkeen (mukaan lukien tieto siitä, milloin on hakeuduttava lääkärinhoitoon).
- On suositeltavaa, että potilaan yleinen terveydentila on asianmukainen (esim. nesteytyksen ja ravitsemuksen tila, potilaalla ei ole infektiota) ennen Itvisma-hoitoa. Muussa tapauksessa hoidon aloittamista voidaan joutua lykkäämään.
- Itvisma voi altistaa veren poikkeavalle hyytymiselle pienissä verisuonissa (tromboottinen mikroangiopatia). Tromboottinen mikroangiopatia on vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava tila. Kerro heti lääkärillesi tai lapsesi lääkärille, jos huomaat oireita ja merkkejä, kuten mustelmanmuodostusta, kouristuskohtauksia tai virtsan määrän vähenemistä. Sinulle tai lapsellesi tehdään säännöllisiä verikokeita vähintään viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan hoidon jälkeen veren hyytymisestä vastaavien verihiutaleiden eli trombosyyttien määrän vähenemisen tarkkailemiseksi. Tuloksista ja muista oireista ja löydöksistä riippuen, voidaan tarvita lisätutkimuksia.
- Itvisma voi vähentää veren trombosyyttiarvoja (trombosytopenia). Tapaukset ilmaantuivat yleensä ensimmäisen viikon kuluessa Itvisman antamisesta. Veren alhaisen trombosyyttiarvon mahdollisia merkkejä, joiden suhteen on oltava varuillaan saatua tai lapsesi saatua Itvismaa, ovat esim. normaalista poikkeavat mustelmat tai verenvuoto. Kerro lääkärillesi tai lapsesi lääkärille, jos huomaat esimerkiksi tavallista hitaammin paranevia mustelmia tai verenvuotoa satutettua itsesi tai lapsesi satutettua itsensä.
- Itvisma voi suurentaa maksan tuottamien entsyymien (elimistössä olevien valkuaisaineiden) arvoja. Joissakin tapauksissa Itvisma voi vaikuttaa maksan toimintaan ja aiheuttaa maksavaurion. Saatua tai lapsesi saatua tätä lääkettä on oltava tarkkana esimerkiksi seuraavien oireiden varalta: oksentelu, keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus) ja alentunut vireystaso. Kerro heti lääkärillesi tai lapsesi lääkärille, jos huomaat jonkin maksavaurioon viittaavan oireen. Sinulle tai lapsellesi tehdään verikoe maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen Itvisma-hoidon aloittamista. Sinulle tai lapsellesi tehdään myös säännöllisiä verikokeita vähintään 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen maksaentsyymiarvojen nousun tarkkailemiseksi. Tuloksista ja muista oireista ja löydöksistä riippuen, voidaan tarvita lisätutkimuksia.

- Sinulle tai lapsellesi annetaan kortikosteroidilääkettä, kuten prednisolonia, ennen Itvisma-hoidon aloittamista ja noin 2 kuukauden ajan tai pidempään Itvisma-hoidon jälkeen. Kortikosteroidilääke auttaa lievittämään Itvisma-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten maksaentsyymiarvojen nousua, joita sinulle tai lapselle voi kehittyä Itvisma-hoidon jälkeen.
- Kerro lääkärillesi tai lapsesi lääkärille oksentamisesta ennen Itvisma-hoitoa tai sen jälkeen, jotta voidaan varmistaa, ettei sinun tai lapsesi kortikosteroidiannos jää väliin.
- Ennen Itvisma-hoitoa ja sen jälkeen on tärkeää ennalta ehkäistä infektioita välttämällä tilanteita, joissa potilaalla on kohonnut riski infektion saamiselle. Huoltajien ja potilaan kanssa läheisessä tekemisissä olevien henkilöiden on noudatettava infektioita ennalta ehkäiseviä toimia (esim. käsihygienia, yskimis- ja aivastamiskäytännöt, tapaamisten määrän rajoittaminen). Kerro heti lääkärille, jos havaitset infektiioon viittaavia merkkejä tai oireita. Näitä ovat esim. hengitystieinfektion kohdalla yskä, pihisevä hengitys, aivastelu, vuotava nenä, kurkkukipu ja kuume. Jos oireita esiintyy ennen Itvisman antoa, voidaan antoa joutua siirtämään infektion paranemiseen saakka, tai jos oireita esiintyy Itvisma-hoidon jälkeen, lääketieteelliset välitöntä lääkärinhoitoa vaativat komplikaatiot ovat mahdollisia.
- Kerro heti lääkärillesi tai lapsesi lääkärille, jos sinulla tai lapsellasi ilmenee Itvisma-hoidon jälkeen tunnottomuutta, pistelyä, kihelmöintiä tai kipua käsivarsissa, käsissä, jaloissa ja/tai jalkaterissä. Nämä voivat olla perifeerisen sensorisen neuropatian oireita.
- Hyödylliset lisätiedot (tukihoito, paikallisyhdistykset)
- Lääkärin / lääkkeen määräjän yhteystiedot.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorigenomia injektioneste, liuos
onasemnogeneeniabeparvovekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 4×10^{13} vektorigenomia (nimellispitoisuus) onasemnogeneeniabeparvoveekkia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös trometamiinia, magnesiumkloridia, natriumkloridia, poloksameeri 188:aa, suolahappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo (3 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Selkäydinnesteeseen
Vain kertakäyttöön

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 14 vuorokauden kuluessa vastaanottamisesta
Vastaanottopäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna $\leq -60\text{ °C}$:n lämpötilassa.
Säilytä jääkaapissa välittömästi vastaanottamisen jälkeen.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja organismeja.
Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2038/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorigenomia injektioneste, liuos
onasemnogeneeniabeparvoveekki
Selkäydinnesteeseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorigenomia injektioneste, liuos onasemnogeneeniabeparvoveekki

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi tai lapsesi saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Jos olet Itvisma-hoidon saavan lapsen huoltaja, huomaathan, että kun pakkausselosteen tekstissä sanotaan "sinä", se tarkoittaa lasta, ellei toisin mainita.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Itvisma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Itvismaa
3. Miten Itvisma annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Itvisman säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Itvisma on ja mihin sitä käytetään

Itvisma on ‘geenihoidoksi’ kutsuttu lääke ja sen sisältämä vaikuttava aine on onasemnogeneeniabeparvoveekki. Geeniterapiavalmisteen toiminta perustuu siihen, että se tuo elimistöön geenin geenivirheen korjaamiseksi. Geeni kuljetetaan sitä tarvitsevien solujen sisään käyttämällä muunneltua virusta, joka ei aiheuta sairautta ihmiselle.

Itvismaa käytetään 5q spinaalisen lihasatrofian (SMA) hoitoon. Kyseessä on harvinainen ja vakava periytyvä sairaus. Itvismaa käytetään sellaisten aikuisten, nuorten ja vähintään 2-vuotiaiden lasten hoitoon, joilla on perinnöllinen *SMN1*-geeniin vaikuttava mutaatio (muutos).

Spinaalista lihasatrofiaa (SMA) esiintyy silloin, kun kehossa on virheellinen geeni tai kehosta puuttuu geeni, joka tarvitaan elintärkeän proteiinin tuottamiseen nimeltään survival motor neuron (SMN)-proteiini. SMN-proteiinin puuttuminen aikaansaa lihaksia kontrolloivien hermosolujen (liikehermosolujen) surkastumisen. Tämä aikaansaa lihasheikkoutta ja lihasten surkastumista ja lopulta liikuntakyvyn menetyksen.

Itvisman vaikuttava aine onasemnogeneeniabeparvoveekki toimii tarjoamalla täysin toimivan SMN-geenin kopion, joka sitten auttaa kehoa tuottamaan riittävästi SMN-proteiinia liikehermosolujen selviytymistä ja toiminnan ylläpitoa varten.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Itvismaa

ÄLÄ käytä Itvismaa

- jos olet allerginen onasemnogeeniabeparvoveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri tekee ennen hoidon aloittamista testin vasta-aineiden varalta. Testin avulla arvioidaan, sopiiko tämä lääke sinulle.

Maksaongelmat

Ennen kuin tätä lääkettä annetaan, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on tai on aikaisemmin ollut mitä tahansa maksaongelmia. Lääke voi aiheuttaa maksan tuottamien entsyymien (proteiinien) arvojen nousua, mikä voi olla merkki maksaan liittyvästä ongelmasta tai maksavauriosta. Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat jonkin maksavaurioon viittaavan oireen, kuten:

- oksentelu
- keltaisuus (ihon tai silmän valkuaisten kellastuminen), tai
- alentunut vireystaso (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset").

Sinulle tehdään verikoe maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen Itvisma-hoidon aloittamista. Sinulle annetaan kortikosteroideiksi kutsuttavaan ryhmään kuuluvaa lääkettä (esimerkiksi prednisolonia), joka auttaa hallitsemaan mahdollista maksaentsyymien nousua Itvisman annon jälkeen (katso kohta 3 "Miten Itvisma annetaan").

Sinulle tehdään myös säännöllisiä verikokeita vähintään 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen maksan toiminnan tarkkailua varten. Kokeita tehdään tiheämmin Itvisma-hoidon jälkeisten ensimmäisten viikkojen ja kortikosteroidihoidon aikana, ja sen jälkeen harvemmin, jos maksakokeiden tulokset ovat hyväksyttävällä tasolla.

Säännölliset verikokeet

Tämä lääke voi alentaa veren verihiutaletasoa (trombosytopenia). Sinun on oltava varuillasi veren alhaisen verihiutaleiden määrän mahdollisten löydösten suhteen saatuaasi Itvismaa. Merkkejä ovat esim. normaalista poikkeavat mustelmat tai verenvuoto (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset). Suurin osa matalien verihiutaletasojen tapauksista ilmaantui ensimmäisen viikon kuluessa Itvisma-valmisteen antamisesta potilaalle.

Ennen Itvisma-hoidon aloittamista sinulle tehdään verikoe verisolujen määrän (mukaan lukien punasolut ja verihiutaleet) tarkistamiseksi. Sinulle tehdään säännöllisiä verikokeita myös jonkin aikaa hoidon jälkeen verihiutalearvojen muutosten tarkkailua varten.

Hermojen ongelmat, jotka vaikuttavat kivun, lämpötilan ja kosketuksen tuntemuksiin (perifeerinen sensorinen neuropatia)

Itvisma-hoidon yhteydessä on ilmaantunut perifeeristä sensorista neuropatiaa. Oireita voi ilmaantua noin kolmen viikon kuluttua Itvisman antamisesta. Mahdollisia oireita, joita sinun tulee tarkkailla lääkkeen saamisen jälkeen, ovat tunnottomuus, kihelmöinti, pistely tai kipu käsivarsissa, käsissä, jaloissa ja/tai jalkaterissä. Kerro lääkärille heti, jos saat näitä oireita.

Veren poikkeava hyyytyminen pienissä verisuonissa (tromboottinen mikroangiopatia)

Tromboottista mikroangiopatiaa saattaa ilmaantua. Tromboottinen mikroangiopatia on vakava tila, jossa pieniä verihiyytymiä muodostuu koko kehon alueella pienimmissä verisuonissa. Tilaan liittyy trombositopenia eli verihiutaleiden (veren hyyytymistä tukevien komponenttien) väheneminen ja veren punasolujen tuhoutuminen. Tila voi olla hengenvaarallinen, ellei sitä hoideta nopeasti. Nämä verihiyytymät voivat vaikuttaa munuasiin. Lääkäri saattaa tarkistaa verihiutaleiden määrän ja mitata verenpaineen. Ennen Itvisma-hoidon aloittamista sinulle tehdään verikoe munuaisten toiminnasta kertovan kreatiniinitason tarkistamiseksi. Mahdollisia merkkejä, joiden suhteen on oltava varuillaan saatuaasi Itvismaa, ovat mustelmien ilmaantuminen herkästi, kouristuskohotukset tai vähentynyt virtsan määrä. Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä merkeistä, käänny pikaisesti lääkärin puoleen.

Kasvainten riski, joka liittyy lääkkeen sisältämän geneettisen materiaalin mahdolliseen liittymiseen osaksi solun omaa DNA:ta

On mahdollista, että Itvisman kaltaisten geenihoidojen sisältämä geneettinen materiaali voi liittyä ihmiskehon solujen DNA:han. Tämän seurauksena ja lääkkeen luonteesta johtuen Itvisma saattaa lisätä kasvainriskiä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa. Jos sinulle ilmaantuu kasvain, saattaa lääkäri ottaa siitä näytteen lisätutkimuksia varten.

Infektio

Infektio (esim. vilustuminen, influenssa tai ilmatiehyttulehdus) ennen Itvisma-hoitoa tai hoidon jälkeen voi aiheuttaa vakavampia komplikaatioita. Huoltajien ja kanssasi läheisessä tekemisissä olevien henkilöiden on noudatettava infektoita ennalta ehkäiseviä toimia (esim. käsihygieniä, yskimis- ja aivastamiskäytännöt, tapaamisten määrän rajoittaminen). Sinun on oltava varuillasi infektion merkkien suhteen. Näitä ovat esim. yskä, pihisevä hengitys, aivastelu, vuotava nenä, kurkkukipu tai kuume. Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jonkin infektoon viittaavan oireen **ennen** Itvisma-hoitoa tai hoidon **jälkeen**. Jos sinulla on infektio ennen Itvisma-hoitoa, lääkäri saattaa lykätä hoitoa infektion paranemiseen saakka.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Kun olet saanut Itvisma-hoitoa, et saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja. Tämä johtuu siitä, että Itvisma on geenihoidolääke.

Muut lääkevalmisteet ja Itvisma

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Rokotukset

Koska kortikosteroidit voivat vaikuttaa kehon immuuni(puolustus)järjestelmään, lääkäri saattaa päättää viivästyttää joidenkin rokotusten antoa kortikosteroidihoidon aikana (ks. kohta 3 Miten Itvisma annetaan). Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on kysyttävää.

Raskaus ja imetys

Itvisman käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille ei ole olemassa tietoja. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Itvisma-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinulle ilmaantuu huimausta (katso kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Kysy ensin neuvoa lääkäriltä.

Itvisma sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 3 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Itvisma annetaan

Suositteltu Itvisma-annos on $1,2 \times 10^{14}$ vektorigenomia (vg). Itvisma annetaan sinulle vain KERRAN.

Itvisma annetaan sairaalassa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta SMA-potilaiden hoidosta.

Itvisma annetaan pistoksena alaselkään. Tämä lannepistoksi kutsuttava pistos tehdään asettamalla neula selkäydintä ympäröivään tilaan. Sinulle voidaan myös antaa lääkettä, joka auttaa sinua rentoutumaan tai nukkumaan toimenpiteen aikana. Lääkäri hoitaa sinua Itvisman antamisen jälkeen.

Sinulle annetaan myös prednisolonia (tai jotain muuta kortikosteroidia) suun kautta alkaen 24 tuntia ennen Itvisman antamista. Kortikosteroidin annos määräytyy painosi mukaan. Lääkäri laskee annettavan kokonaisannoksen määrän.

Sinulle annetaan kortikosteroidihoitoa päivittäin noin 2 kuukauden ajan Itvisma-annoksen jälkeen tai siihen saakka, kunnes maksaentsyymiarvosi laskevat hyväksyttävälle tasolle. Lääkäri pienentää kortikosteroidiannosta hitaasti, kunnes hoito voidaan kokonaan lopettaa. Kerro lääkärille, jos oksennat ennen tai jälkeen kortikosteroidiannoksen; siten lääkäri voi varmistaa, että saat täyden annoksen.

Jos sinulla on muita kysymyksiä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Käänny pikaisesti lääkärin puoleen, jos saat minkä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä 10:stä)

- mustelmien muodostus tai verenvuoto pitempään kuin tavallisesti, jos olet satuttanut itsesi – ne saattavat olla merkkejä veren alhaisesta verihiutaleiden määrästä (trombosytopenia)
- hermoihin liittyvät ongelmat, jotka vaikuttavat kivun, lämmön tai kosketuksen aistimuksiin (perifeerinen sensorinen neuropatia)
- aistimukset kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely (parestesia)
- tuntoaistin tai aistimusten heikentyminen (hypoestesia).

Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos saat minkä tahansa muun haittavaikutuksen. Niitä voivat olla:

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä)

- nenän ja nielun (ylähengitysteiden) tulehdus
- kuume
- oksentelu
- päänsärky.

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä 10:stä)

- verikokeilla todettava maksaentsyymiarvojen nousu
- huimaus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Itvisman säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille, jotka valmistelevat ja antavat lääkkeen.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Injektiopullo toimitetaan pakastettuna (-60 °C:n tai sitä alemmassa lämpötilassa).

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Vastaanottamisen jälkeen injektiopullo on välittömästi laitettava jääkaappiin 2 °C - 8 °C:n lämpötilaan, alkuperäisessä pakkauksessa. Itvisma-hoito on aloitettava 14 vuorokauden kuluessa injektiopullon vastaanottamisesta.

Kun lääkevalmiste on sulanut, sitä ei saa pakastaa uudelleen, vaan se on säilytettävä jääkaapissa 2 °C - 8 °C:n lämpötilassa alkuperäisessä pakkauksessa 14 vuorokauden ajan.

Kun annosmäärä on vedetty ruiskuun, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C - 8 °C) enintään 24 tuntia. Tähän sisältyy enintään 5 tunnin sallittu säilytysaika jääkaapin ulkopuolella kyseisen 24 tunnin jakson aikana.

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja organismeja. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti. Lääkkeen antaa lääkäri, joten lääkäri vastaa valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Itvisma sisältää

- Vaikuttava aine on onasemnogeeniabeparvovekki. Yksi injektiopullo sisältää $1,2 \times 10^{14}$ vektorigenomia onasemnogeeniabeparvoveekkia 3 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat trometamiini, magnesiumkloridi, natriumkloridi, poloksameeri 188, suolahappo (pH:n säätöä varten) ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. myös kohta 2 ”Itvisma sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Itvisma on kirkas tai lähes läpikuultamaton, väritön tai himmeän valkoinen injektioneste, liuos.

Itvisma toimitetaan pahvikotelossa, joka sisältää yhden injektiopullon, jonka nimellinen täyttömäärä on 3 ml. Injektiopullo on ainoastaan kertakäyttöä varten.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Itävalta

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tärkeää: Tutustu valmisteyhteenvedoon ennen käyttöä.

Injektiopullo on ainoastaan kertakäyttöä varten.

Käsittely

- Itvismaa on käsiteltävä aseptisesti steriileissä olosuhteissa.
- Ennen intratekaalista injektiota Itvisma tulee saattaa huoneenlämpöiseksi. Sulata Itvisma-valmistetta jääkaapissa (2 °C - 8 °C:n lämpötilassa) noin 4 tuntia tai huoneenlämmössä (20 °C - 25 °C) noin 1 tunti.
- Itvisma on kirkas tai hieman samea, väritön tai himmeän valkoinen liuos. Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat siinä partikkeleita, sameutta tai värjäytymistä sulatuksen jälkeen ja ennen antamista.
- Älä ravistele.
- Kun lääkevalmiste on sulatettu, sitä ei pidä pakastaa uudelleen.
- Itvisma on sulatuksen jälkeen annettava potilaalle mahdollisimman pian. Kun annosmäärä on vedetty ruiskuun, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C - 8 °C) enintään 24 tuntia. Tähän sisältyy enintään 5 tunnin sallittu säilytysaika jääkaapin ulkopuolella kyseisen 24 tunnin jakson aikana. Hävitä vektoria sisältävä ruisku, jos sitä ei ole käytetty tämän ajan kuluessa.

Valmistelu

- Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja organismeja (GMO).
- Henkilökohtaisia suojavarusteita (ml. käsineet, suojalasit, laboratoriotakki ja hihat) on käytettävä Itvismaa käsiteltäessä ja annettaessa.
- Injektiota varten tarvittavia välineitä koottaessa on varmistettava, että Itvisma-liuoksen kanssa kosketuksissa olevat komponenttien pinnat ovat jäljempänä olevassa taulukossa lueteltua yhteensopivaa materiaalia. Välineiden komponenttien pitää olla intratekaaliseen tai neuraksiaaliseen käyttöön tarkoitettuja.

Itvisman kanssa yhteensopivat komponenttien materiaalit

Komponentti	Materiaali, josta valmistettu
18–19 G neula liuoksen vetämiseen, enintään 40 mm pitkä	Ruostumaton teräs
5–10 ml:n ruisku ^a	Polypropeeni
Ruiskun korkki ^a	Polypropeeni, polyeteeni tai metyyliimetakrylaatti-akryyliniiriili-butadieeni-styreeni
22–27 G lannepistoneula, enintään 156 mm pitkä	Ruostumaton teräs
^a Ei saa olla valmistettu polyvinylikloridista (PVC), bisfenol-A:sta (BPA), bis(2-etyyliheksyyli)ftalaatista (DEHP) eikä lateksista	

Anto

Selkäydinnesteeseen. Hoito annetaan intratekaalisena injektiona lumbaalipunktion kautta ja sen saa antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta lumbaalipunktioista.

- Juuri ennen annostelua vedä injektiopullon sisältö ruiskuun, poista ruiskusta ilma, varmista ruiskussa oleva 3 ml:n annosmäärä, sulje ruisku korkilla ja toimita se potilaan injektiopaikalle.
- Harkitse sedaatiota potilaan kliinisen tilan niin vaatiessa.
- Kuvantamistekniikoiden käyttöä voidaan harkita intratekaalisen injektion ohjaamiseksi.
- Potilas tulee arvioida ennen intratekaalista injektiota ja sen jälkeen mahdollisten lumbaalipunktioon liittyvien tilojen varalta, jotta vältettäisiin vakavat toimenpidekomplikaatiot.
- Ennen antamista poista 3 ml aivo-selkäydinnestettä lumbaalipunktioneulalla.
- Itvisma annetaan yhtenä noin 1–2 minuuttia kestäväenä bolus-injektiona selkäydinnesteeseen.
- Intratekaalisen injektion jälkeen suositellaan Trendelenburgin asentoa (potilaan kliinisestä tilanteesta riippuen).

Vahingossa tapahtuva altistuminen

Vahingossa tapahtuvaa altistumista Itvismalle on vältettävä.

Ihoaltistumisen tapauksessa altistunut alue on puhdistettava perusteellisesti vedellä ja saippualla vähintään 15 minuutin ajan. Jos silmät ovat altistuneet, silmät on huuhdeltava huolellisesti vedellä vähintään 15 minuutin ajan.

Kaikki Itvisma-roiskeet on pyyhittävä imukykyisellä harsotaitoksella ja roiskealue on desinfioitava käyttämällä natriumhypokloriittiliuosta ja sen jälkeen alkoholilla kostutettuja puhdistuspyyhkeitä. Kaikki puhdistusmateriaalit on laitettava kaksinkertaiseen pussiin ja hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Hävittäminen

Kaikki materiaalit, jotka ovat saattaneet tulla kosketukseen Itvisman kanssa (esim. injektiopullo, kaikki injektioon käytetyt materiaalit, mukaan luettuna steriilit liinat ja neulat), on hävitettävä biologisten jätteiden käsittelystä annettujen paikallisten ohjeiden mukaisesti.