

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genoma otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Onasemnogen abeparvovek je lijek za gensku terapiju koji eksprimira ljudski protein *survival motor neuron* (SMN). Riječ je o vektoru koji se temelji na nereplicirajućem rekombinantnom adenoasociranom virusu serotipa 9 (AAV9), koji sadrži cDNA ljudskog *SMN* gena pod kontrolom promotora koji se sastoji od citomegalovirusnog pojačivača i hibrida pilećeg β -aktina.

Onasemnogen abeparvovek se proizvodi u ljudskim embrijskim stanicama bubrega tehnologijom rekombinantne DNA.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna jednodozna bočica sadrži $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genoma (vg) onasemnogen abeparvoveka u 3 ml otopine. Intratekalna injekcija onasemnogen abeparvoveka ima nazivnu koncentraciju od 4×10^{13} vg/ml, a jedna bočica sadrži volumen koji se može ekstrahirati ne manji od 3 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra do blago neprozirna, bezbojna do blago bijela otopina s pH od 7,7 do 8,3 i osmolalnosti od 390 do 430 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Itvisma je indicirana za liječenje 5q spinalne mišićne atrofije (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i primijeniti u kliničkim centrima i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika sa SMA-om.

Prije primjene lijeka Itvisma, potrebno je provesti početne laboratorijske pretrage koje uključuju, ali nisu ograničene na:

- testiranje na prisutnost protutijela na AAV9 korištenjem prikladno validiranog testa (vidjeti dio 4.4),
- funkciju jetre: alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) i ukupni bilirubin (vidjeti dio 4.4),
- kreatinin, i
- kompletnu krvnu sliku (uključujući hemoglobin i broj trombocita) (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se da su bolesnici klinički stabilni s obzirom na sveukupno zdravstveno stanje prije injekcije (vidjeti dio 4.4). Nije ustanovljen profil koristi i rizika lijeka Itvisma u bolesnika koji imaju respiratorno zatajenje, na trajnoj su ventilaciji i/ili ne mogu gutati.

Budući da lijek perzistira u stanicama koje se ne dijele, bolesnike koji su prethodno liječeni onasemnogen abeparvovskom (neovisno o načinu primjene) ne smije se liječiti lijekom Itvisma (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Itvisma se primjenjuje u obliku jednokratne doze od $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Imunomodulatorni režim

Za ublažavanje imunosnog odgovora, preporučuje se imunomodulacija kortikosteroidima. Nakon liječenja može doći do povišenja jetrenih aminotransferaza ili smanjenja broja trombocita (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Kada je to izvedivo, raspored cijepljenja bolesnika treba prilagoditi kako bi se omogućila istodobna primjena kortikosteroida, prije i nakon injekcije lijeka Itvisma (vidjeti dio 4.5).

U Tablici 1 prikazan je preporučeni imunomodulatorni režim prije i nakon injekcije.

Tablica 1 Preporučeni imunomodulatorni režim prije i nakon injekcije

Prije injekcije	24 sata prije injekcije lijeka Itvisma	Prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ili ekvivalent)
Nakon injekcije	30 dana (uključujući dan primjene lijeka Itvisma)	Prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ili ekvivalent)
	Nakon čega slijedi 28 dana: <i>Za bolesnike s urednim nalazima (normalan klinički pregled, ukupni bilirubin i čije su vrijednosti ALT-a i AST-a ispod $2 \times$ gornje granice normale (GGN)) na kraju razdoblja od 30 dana:</i> ili <i>Za bolesnike s poremećajem funkcije jetre na kraju razdoblja od 30 dana: nastavljanje dok vrijednosti AST-a i ALT-a nisu ispod $2 \times$ GGN i dok se sve druge procjene (npr. ukupni bilirubin) ne vrate u normalan raspon, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze tijekom 28 dana ili duže, ako je potrebno.</i>	Sistemske kortikosteroidi trebaju se postupno smanjivati. Postupno smanjivanje doze prednizolona (ili ekvivalenta ako se primijeni drugi kortikosteroid), npr. u koracima od 0,2 mg/kg/dan na tjedan tijekom najmanje 4 tjedna za peroralni prednizolon. Sistemske kortikosteroidi (ekvivalentno prednizolonu peroralno pri 1 mg/kg/dan) Sistemske kortikosteroidi trebaju se postupno smanjivati.

Ako u bilo kojem trenutku bolesnici ne odgovore adekvatno na ekvivalent od 1 mg/kg/dan prednizolona peroralno, ovisno o bolesnikovom kliničkom tijeku, mogu se razmotriti hitne konzultacije s gastroenterologom ili hepatologom te prilagoditi preporučeni imunomodulatorni režim, uključujući povećanje doze, dulje trajanje ili produljeno postupno smanjivanje doze kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Ako se oralna terapija kortikosteroidima ne podnosi ili nije učinkovita, može se razmotriti primjena intravenskih kortikosteroida prema kliničkoj indikaciji.

Ako liječnik primijeni drugi kortikosteroid umjesto prednizolona, potrebno je primijeniti slično razmatranje i pristup za postupno smanjivanje doze kortikosteroida nakon 30 dana, prema potrebi.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost lijeka Itvisma nisu utvrđene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Ne smije se razmatrati prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Potrebno je pažljivo razmotriti liječenje lijekom Itvisma u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4). Ne smije se razmatrati prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Itvisma u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju u djece u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine. Nema dostupnih podataka u djece u dobi < 6 mjeseci.

Odrasla populacija

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika u dobi od 18 godina i starijih.

Način primjene

Za intratekalnu primjenu. Lijek treba primijeniti zdravstveni radnik s iskustvom u izvođenju lumbalnih punkcija, intratekalno lumbalnom punkcijom.

- Neposredno prije primjene, potrebno je izvući sadržaj bočice u štrcaljku, ukloniti zrak iz štrcaljke, potvrditi volumen doze od 3 ml u štrcaljki, zatvoriti štrcaljku poklopcem i dostaviti je na mjesto gdje će se primijeniti bolesniku.
- Ako bolesnikovo kliničko stanje to zahtijeva, potrebno je razmotriti sedaciju.
- Mogu se razmotriti slikovne metode za vođenje intratekalne primjene.
- Bolesnika treba procijeniti prije i nakon intratekalne injekcije radi prisutnosti mogućih stanja povezanih s lumbalnom punkcijom, kako bi se izbjegle ozbiljne komplikacije postupka.
- Prije primjene, potrebno je izvući 3 ml cerebrospinalne tekućine (CST) koristeći iglu za lumbalnu punkciju.
- Itvisma se primjenjuje kao jednokratna bolus intratekalna injekcija tijekom oko 1 do 2 minute.
- Nakon intratekalne injekcije, preporučuje se postavljanje u Trendelenburgov položaj (ovisno o bolesnikovom kliničkom statusu).

Za detaljne upute o pripremi, rukovanju, slučajnom izlaganju i zbrinjavanju lijeka, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Razlozi za odgodu liječenja

Zbog rizika od ozbiljnog imunosnog odgovora, preporučuje se da su bolesnici klinički stabilni s obzirom na sveukupno zdravstveno stanje (npr. stanje hidracije i prehrane, odsustvo infekcije, respiratorno stanje) prije injekcije. Primjenu lijeka Itvisma potrebno je odgoditi u bolesnika koji imaju infekciju, bilo akutnu (npr. respiratornu) ili kroničnu koja nije pod kontrolom, dok se infekcija ne povuče i dok bolesnik ne postane klinički stabilan. U vrijeme primjene injekcije ne smije biti jasnih kliničkih znakova ili simptoma infekcije.

Prethodno postojeća imunost protiv AAV9

U kliničkim ispitivanjima lijeka Itvisma, bolesnici su morali imati početni titar anti-AAV9 protutijela u serumu $\leq 1:50$. Sigurnost i djelotvornost lijeka Itvisma u bolesnika s povišenim titrom anti-AAV9 protutijela nisu ocijenjene u ljudi.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost, koja se općenito manifestira kao povišene razine ALT-a i/ili AST-a, pojavila se uz intratekalnu injekciju onasemnogen abeparvoveka (vidjeti dio 4.8). Kako bi se ublažila moguća povišenja aminotransferaza, potrebno je primijeniti sistemski kortikosteroid svim bolesnicima prije i nakon intratekalne injekcije. Imunosno posredovana hepatotoksičnost može zahtijevati prilagođavanje imunomodulatornog režima, uključujući duže trajanje, povećanu dozu ili produljeno postupno smanjivanje doze kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s prethodno postojećim oštećenjem funkcije jetre ili akutnom virusnom infekcijom jetre mogu biti u većem riziku od ozljede jetre. Bolesnici s povišenim rezultatima testova jetrene funkcije nisu dosad ispitivani u kliničkim ispitivanjima s intratekalnom injekcijom onasemnogen abeparvoveka.

Prije intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka, potrebno je procijeniti funkciju jetre svih bolesnika kliničkim pregledom i laboratorijskim pretragama. Treba nadzirati funkciju jetre tijekom najmanje 3 mjeseca nakon intratekalne primjene injekcije onasemnogen abeparvoveka i u drugim situacijama prema kliničkoj indikaciji. Potrebno je procijeniti razinu AST-a, ALT-a i ukupnog bilirubina jednom tjedno tijekom prvih mjesec dana nakon intratekalne primjene injekcije onasemnogen abeparvoveka te tijekom razdoblja postupno smanjivanja doze kortikosteroida. Ako je bolesnik klinički stabilan s urednim nalazima na kraju razdoblja postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, funkciju jetre je potrebno nastaviti pratiti svaka dva tjedna tijekom sljedećeg mjeseca. Postupno smanjivanje doze sistemskih kortikosteroida se ne smije razmatrati dok razine AST-a/ALT-a nisu ispod $2 \times \text{GGN}$ (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s pogoršanjem rezultata nalaza funkcije jetre i/ili znakovima ili simptomima akutne bolesti trebaju se hitno klinički pregledati te pažljivo pratiti. U slučaju sumnje na ozljedu jetre, preporučuju se daljnje pretrage (npr. albumin, protrombinsko vrijeme, PTV i INR). Prema potrebi se preporučuje pravodobna konzultacija s gastroenterologom ili hepatologom.

Trombocitopenija

Prolazna smanjenja u broju trombocita obično su bila opažena u prvom tjednu nakon primjene intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka. U većini slučajeva broj trombocita bio je veći od $75 \times 10^9/l$ i vratio se na početnu vrijednost dva tjedna nakon intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka.

Potrebno je utvrditi broj trombocita prije intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka te ga je potrebno pratiti redovito nakon toga, najmanje svakog tjedna tijekom prvog mjeseca te prema kliničkoj indikaciji dok se broj trombocita ne vrati na početne vrijednosti.

Trombotična mikroangiopatija

Moguća je pojava trombotične mikroangiopatije (TMA). TMA je karakterizirana trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom i akutnom ozljedom bubrega. Istodobna aktivacija imunskog sustava (npr. infekcije, cijepljenja) mogla bi doprinijeti njezinoj pojavi.

Savjetuje se pravodobno obratiti pozornost na znakove i simptome TMA, jer TMA može dovesti do po život opasnih ili smrtonosnih ishoda.

Trombocitopenija je glavno obilježje TMA, stoga se broj trombocita mora redovito pratiti nakon primjene intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka, što vrijedi i za znakove i simptome TMA kao što su hipertenzija, lako nastajanje modrica, napadaji ili smanjeno izlučivanje urina. U slučaju pojave tih znakova i simptoma u prisutnosti trombocitopenije potrebno je odmah poduzeti daljnje dijagnostičke pretrage za hemolitičku anemiju i bubrežnu disfunkciju. Ako se pojave klinički znakovi, simptomi i/ili laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA, potrebno je odmah konzultirati hematologa i/ili nefrologa radi zbrinjavanja TMA prema kliničkoj indikaciji. Bolesnici i njegovatelj trebaju biti informirani o znakovima i simptomima TMA te ih je potrebno uputiti da zatraže hitnu liječničku pomoć u slučaju pojave takvih simptoma.

Periferna senzorna neuropatija

Zabilježena je periferna senzorna neuropatija nakon intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka. Primjena intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka može dovesti do senzornih simptoma (npr. utrnulost, trnci, bockanje ili bol u rukama, šakama, nogama i/ili stopalima), pri čemu se u kliničkim ispitivanjima početak simptoma obično javljao približno tri tjedna nakon injekcije. Simptomi koji zahtijevaju zbrinjavanje dodatnim terapijama mogu potrajati, ali se mogu i postepeno poboljšati tijekom vremena (vidjeti dio 4.8). Senzorni simptomi koji ukazuju na perifernu senzornu neuropatiju mogu se pojaviti i kao dio prirodnog tijeka SMA.

Potrebno je razmotriti kompletnu neurološku evaluaciju te druge pretrage i/ili zbrinjavanje simptoma na temelju bolesnikove kliničke prezentacije. Bolesnike i njegovatelje potrebno je obavijestiti o znakovima i simptomima periferne senzorne neuropatije te savjetovati da odmah obavijeste svog liječnika u slučaju pojave takvih simptoma.

Rizik od tumorogeničnosti kao rezultat integracije vektora

Postoji teoretski rizik od tumorogeničnosti zbog potencijalne integracije DNA AAV vektora iz onasemnogen abeparvoveka u genom domaćina.

Intratekalna injekcija onasemnogen abeparvoveka sastoji se od nereklicirajućeg AAV9 vektora čiji se DNA većinom zadržava u episomalnom obliku. Kod AAV genskih terapija zabilježena je nasumična integracija rekombinantne DNA AAV vektora u ljudsku DNA. Klinički značaj pojedinačnih događaja integracije nije poznat, ali je poznato da pojedinačni događaji integracije mogu potencijalno doprinijeti riziku od tumorogeničnosti.

Do sada nisu prijavljeni slučajevi malignih bolesti povezani s liječenjem intratekalnom injekcijom onasemnogen abeparvoveka. U slučaju pojave tumora, potrebno je kontaktirati nositelja odobrenja za upute o prikupljanju uzoraka bolesnika za ispitivanje.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni intratekalnom injekcijom onasemnogen abeparvoveka ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 3 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Cijepljenje

Kada je to izvedivo, raspored cijepljenja bolesnika treba prilagoditi kako bi se omogućila istodobna primjena kortikosteroida, prije i nakon intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka. Preporučuje se sezonska profilaksa za prevenciju respiratornog sincicijskog virusa (RSV). Živa cjepiva, kao što su ona protiv ospica, zaušnjaka i rubele (engl. *measles, mumps and rubella*, MMR) i protiv varičela, ne smiju se primjenjivati u bolesnika na imunosupresivnoj dozi steroida (tj. ≥ 2 tjedna svakodnevne primjene 20 mg ili 2 mg/kg tjelesne težine prednizolona ili ekvivalentno).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni onasemnogen abeparvoveka u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Nije poznato može li se onasemnogen abeparvovek prenijeti na fetus u ljudi. Stoga se žene koje su trudne ili bi mogle zatrudnjeti smiju liječiti lijekom Itvisma samo nakon temeljite analize koristi i rizika.

Dojenje

Nema dostupnih informacija o prisutnosti onasemnogen abeparvoveka u majčinom mlijeku, učincima na dojenče ili učincima na proizvodnju mlijeka. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku onasemnogen abeparvoveka na plodnost u ljudi. U ispitivanjima plodnosti u životinja onasemnogen abeparvovek nije utjecao na plodnost u mužjaka i ženki miševa u intravenski primijenjenim dozama do $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Intratekalna injekcija onasemnogen abeparvoveka može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjećaju omaglicu (vidjeti dio 4.8) trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti opisani u ovom dijelu dobiveni su od 127 bolesnika iz ispitivanja COAV101B12301, COAV101B12302 i COAV101A12102 tijekom 52-tjednog perioda praćenja (vidjeti dio 5.1). Najčešće prijavljivane nuspojave koje su se pojavile nakon primjene lijeka Itvisma bile su infekcija gornjih dišnih puteva (41,7 %), pireksija (36,2 %), povraćanje (28,3 %), glavobolja (13,4 %) i povišeni jetreni enzimi (9,4 %). Najčešće prijavljivane ozbiljne nuspojave bile su povraćanje (2,4 %), povišeni jetreni enzimi (1,6 %), glavobolja (1,6 %) i pireksija (1,6 %). Nuspojave prijavljene u različitim ispitivanjima bile su slične.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave utvrđene s lijekom Itvisma u bolesnika liječenih intratekalnom injekcijom u preporučenoj dozi prikazane su u Tablici 2. Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA te prema učestalosti. Kategorije učestalosti su prikazane prema sljedećim odrednicama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Tablični popis nuspojava lijeka Itvisma

Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava/preporučenim pojmovima MedDRA i učestalosti	
Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija gornjih dišnih puteva ^{a)}
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	trombocitopenija ^{b)}
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	glavobolja ^{c)}
Često	omaglica ^{c)}
Često	periferna senzorna neuropatija ^{d)}
Često	hipoestezija
Često	parestezija
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	
Često	povišena razina jetrenih enzima ^{e)}
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija
^{a)} Infekcija gornjih dišnih puteva uključuje infekciju gornjih dišnih puteva, virusnu infekciju gornjih dišnih puteva, rinitis i orofaringealnu bol.	
^{b)} Trombocitopenija uključuje trombocitopeniju i smanjeni broj trombocita.	
^{c)} Nuspojave za koje se smatra da su povezane s postupkom lumbalne punkcije.	
^{d)} Periferna senzorna neuropatija uključuje perifernu senzornu neuropatiju i perifernu neuropatiju.	
^{e)} Povišeni jetreni enzimi uključuju povišene jetrene enzime, povišenu razinu alanin aminotransferaze, povišenu razinu aspartat aminotransferaze, hepatitis, hipertransaminazemiju i poremećenu jetrenu funkciju.	

Opis odabranih nuspojava

Periferna senzorna neuropatija

U kliničkim ispitivanjima opaženi su slučajevi periferne senzorne neuropatije (1,6 %) unutar otprilike tri tjedna nakon primjene lijeka Itvisma. Bolesnici su imali simptome hipoestezije i parestezije. Ti su slučajevi zahtijevali produljeno zbrinjavanje simptoma, pri čemu se neki simptomi nisu u potpunosti povukli u trenutku završetka ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Odstupanja na laboratorijskim pretragama funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima svi su bolesnici primali profilaksu kortikosteroidima. Većina bolesnika primila je preporučeni imunomodulatorni režim uz medijan trajanja od oko 60 dana (vidjeti dio 4.2). AST ili ALT povišeni $> 3 \times$ GGN bili su opaženi u 4,7 % bolesnika nakon primjene lijeka Itvisma. Povišenja serumskih transaminaza povukla su se uz liječenje prednizolonom i bolesnici su se oporavili bez kliničkih posljedica.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima COAV101B12301 i COAV101B12302, nakon jednokratne injekcije lijeka Itvisma, došlo je do povišenja titra anti-AAV9 protutijela u serumu u odnosu na početni u svih bolesnika. Medijan titara anti-AAV9 protutijela u serumu 12 mjeseci nakon injekcije lijeka Itvisma bio je $> 1:800\,000$ u oba ispitivanja. U ispitivanoj populaciji tijekom razdoblja praćenja od 12 mjeseci nakon primjene doze nije uočena jasna povezanost između razine anti-AAV9 protutijela nakon primjene i sigurnosnih nalaza ili gubitka djelotvornosti.

Tijekom 12-mjesečnog razdoblja nakon injekcije lijeka Itvisma u ispitivanjima COAV101B12301 i COAV101B12302, opažena su pozitivna anti-SMN protutijela u 5/75 (6,7 %), odnosno 2/27 (7,4 %), bolesnika koji su primili lijek Itvisma. Ne može se utvrditi jasna povezanost između pozitivnog odgovora anti-SMN protutijela i sigurnosti ili djelotvornosti lijeka Itvisma tijekom razdoblja praćenja od 12 mjeseci nakon primjene doze.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja vezani uz predoziranje lijekom Itvisma. Doza lijeka Itvisma je jednokratna, fiksna doza i primjenjuje se samo jedanput, stoga se predoziranje smatra malo vjerojatnim.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali pripravci za liječenje bolesti mišićno-koštanog sustava, ATK
oznaka: M09AX09

Mehanizam djelovanja

Onasemnogen abeparvovek je genska terapija napravljena da uvede funkcionalnu kopiju gena *SMN1* (engl. *survival motor neuron gene*) u transducirane stanice radi rješavanja monogenetskog temeljnog uzroka spinalne mišićne atrofije (SMA). Pružajući alternativni izvor ekspresije proteina SMN u motoričkim neuronima, očekuje se poticanje preživljenja i funkcije transduciranih motoričkih neurona.

Onasemnogen abeparvovek je nereplicirajući, rekombinantni AAV vektor koji koristi kapsidu AAV9 za isporuku stabilnog, potpuno funkcionalnog ljudskog transgena *SMN*. Gen *SMN1* prisutan u onasemnogen abeparvoveku dizajniran je tako da ostane kao episomalna DNA u jezgri transduciranih stanica i stabilno se izražava u postmitotičkim stanicama. Transgen se uvodi u ciljne stanice kao samokomplementarna dvolančana molekula. Ekspresiju transgena potiče konstitutivni promotor (hibrid pilećeg β -aktina pojačanog citomegalovirusom), što rezultira kontinuiranom i dugotrajnom ekspresijom proteina SMN. Dokaz mehanizma djelovanja uglavnom proizlazi iz nekliničkih ispitivanja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje faze III COA101B12301 (STEER) u bolesnika sa SMA-om

Ovo je 52-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje kontrolirano simuliranim postupkom.

Djelotvornost je procijenjena u 126 bolesnika sa SMA-om u dobi od 2 do < 18 godina koji prethodno nisu liječeni i mogli su sjediti, ali nikada nisu mogli samostalno hodati. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:2 i primili su lijek Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) lumbalnom intratekalnom injekcijom ($n = 75$) ili simulirani postupak primjene ($n = 51$). Randomizacija je bila stratificirana prema dobi i rezultatu na Hammersmithovoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (engl. *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*, HFMSE) kod probira prije liječenja. Bolesnici s povišenim (referentna vrijednost > 1:50) početnim titrom serumskih anti-AAV9 protutijela bili su isključeni.

Mjera primarnog ishoda bila je promjena ukupnog rezultata na HFMSE-u, u odnosu na početni, na kraju razdoblja praćenja definiranog kao prosječna vrijednost procjene u 48. tjednu i 52. tjednu, u ukupnoj ispitivanoj populaciji (dob 2 do < 18 godina) uz lijek Itvisma u usporedbi sa simuliranim postupkom primjene. Mjera sekundarnog ishoda bila je udio bolesnika s poboljšanjem za najmanje 3 boda u ukupnom rezultatu na HFMSE-u, u odnosu na početni, na kraju razdoblja praćenja. HFMSE ocjenjuje motoričku funkciju kod bolesnika sa SMA-om koji imaju ograničenu pokretljivost, a sastoji se od 33 bodovane stavke kojima se procjenjuju pokreti od sjedenja do uspinjanja stepenicama. Svaka se stavka boduje od 0 do 2, s maksimalnim ukupnim rezultatom od 66. Viši rezultati ukazuju na bolju motoričku funkciju. Još jedna mjera sekundarnog ishoda bila je promjena rezultata Revidiranog modula za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. *Revised Upper Limb Module*, RULM), u odnosu na početni, na kraju razdoblja praćenja. RULM je specifična ljestvica za SMA koja se koristi za ocjenu motoričke funkcije gornjih ekstremiteta (proksimalno i distalno). RULM sadrži 19 bodovanih čestica (18 ih se boduje od 0 do 2, a 1 se boduje od 0 do 1), s maksimalnim mogućim rezultatom od 37, pri čemu viši rezultati ukazuju na bolju motoričku funkciju.

Medijan dobi kod probira iznosio je 4,54 godine (raspon: od 2,0 do 16,5 godina), a medijan prijavljene dobi kod nastupa kliničkih znakova i simptoma SMA bio je 11 mjeseci (raspon: od 6 do 33 mjeseca). Najviši važan motorički cilj koji su bolesnici ikada postigli uključivao je sjedenje, stajanje s potporom ili bez nje, odnosno hodanje s potporom. Na početku ispitivanja, srednji rezultat na HFMSE-u iznosio je 17,97 u skupini koja je primila lijek Itvisma i 18,17 u kontrolnoj skupini sa simuliranom primjenom. Srednji početni rezultat RULM-a bio je 16,52 u skupini koja je primila lijek Itvisma i 17,42 u kontrolnoj skupini sa simuliranom primjenom. Početne demografske karakteristike bile su uravnotežene između skupine liječene lijekom Itvisma i skupine sa simuliranom primjenom.

Analiza mjere primarnog ishoda pokazala je statistički značajno i klinički relevantno poboljšanje rezultata na HFMSE-u, u odnosu na početni, na kraju razdoblja praćenja u skupini koja je primila lijek Itvisma u usporedbi sa skupinom u kojoj je simulirana primjena lijeka (Tablica 3 i Slika 1).

Tablica 3 Primarna mjera ishoda u ispitivanju COAV101B12301

Mjera ishoda	Bolesnici koji su primili lijek Itvisma (N = 75)	Kontrolni bolesnici sa simuliranom primjenom (N = 51)
Srednja vrijednost ukupnog rezultata na HFMSE-u na početku (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Srednja vrijednost ukupnog rezultata na HFMSE-u na razdoblja praćenja ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Promjena ukupnog rezultata na HFMSE-u ² , u odnosu na početni, na kraju razdoblja praćenja u ukupnoj ispitivanoj populaciji (dob od 2 do < 18 godina) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Razlika u odnosu na simuliranu primjenu Procjena (95 % CI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = standardna devijacija

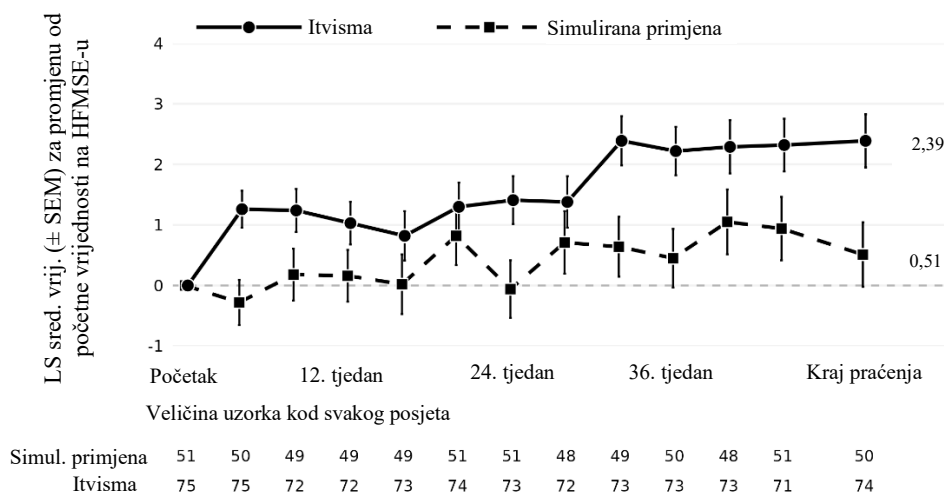
¹ Kraj praćenja je definiran kao prosječna vrijednost procjene u 48. tjednu i 52. tjednu.

² Procijenjeno koristeći populaciju s potpunim skupom podataka za analizu (engl. *Full Analysis Set*, FAS), koja je uključivala sve ispitanike koji su primili lijek Itvisma ili koji su podvrgnuti simuliranoj primjeni lijeka

³ Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares*, LS) (standardna pogreška srednje vrijednosti [engl. *standard error of the mean*, SEM])

⁴ Analiza mješovitim modelom ponovljenih mjerenja (engl. *Mixed Model Repeated Measure*, MMRM) s fiksnim učincima uključivala je liječenje, planirani posjet, interakciju liječenja po posjetu, stratume i početni ukupni rezultat na HFMSE-u kao kovarijate.

Slika 1 Promjena na HFMSE-u od početne vrijednosti za bolesnike u dobi od 2 do < 18 godina u ispitivanju COAV101B12301



Napomena: Podaci predstavljaju LS srednju vrijednost $\pm$ SEM; intermedijarne vremenske točke su samo deskriptivne i nisu kontrolirane za višestrukost.

Promjena u RULM-u, u odnosu na početni, na kraju razdoblja praćenja procijenjena je u skupini koja je primila lijek Itvisma i u skupini u kojoj je simulirana primjena lijeka. Povećanje srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (LS) ukupnog rezultata u RULM-u, u odnosu na početni, na kraju razdoblja praćenja iznosilo je 2,44 boda u skupini koja je primila lijek Itvisma i 0,92 boda u skupini u kojoj je simulirana primjena lijeka. Terapijska razlika od 1,52 boda u korist skupine koja je primila lijek Itvisma nije ostvarila statističku značajnost (95 % CI: 0,34; 2,71) uz alfa razinu od 0,0025 sukladno unaprijed planiranoj strategiji višestrukog testiranja.

Postotak bolesnika s poboljšanjem za najmanje 3 boda u ukupnom rezultatu na HFMSE-u, u odnosu na početni, na kraju razdoblja praćenja bio je numerički viši u skupini koja je primila lijek Itvisma (39,2 %) nego u skupini u kojoj je simulirana primjena lijeka (26,0 %), iako ta razlika nije bila statistički značajna (omjer izgleda (engl. *Odds Ratio*, OR): 2,03; 95 % CI: 0,9; 4,57).

Šezdeset sedam od 75 bolesnika iz COAV101B12301 koji su primili lijek Itvisma nastavili su biti praćeni dodatna 3 mjeseca nakon završetka praćenja. Tijekom kombiniranog razdoblja praćenja u trajanju do 15 mjeseci nakon primjene lijeka Itvisma, prosječna vrijednost rezultata na HFMSE-u nastavila je rasti, pokazujući poboljšanu i održivu motoričku funkciju.

Ispitivanje faze III COAV101B12302 (STRENGTH) u bolesnika sa SMA-om koji su se prethodno liječili drugim terapijama koje modificiraju SMA

Ovo je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III s jednom skupinom u kojem se ispitivala intratekalna primjena lijeka Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) u 27 bolesnika sa SMA-om u dobi od 2 do < 18 godina (medijan dobi kod probira: 7,0 godina; raspon: od 2,3 do 17,6 godina) koji su prekinuli prethodno liječenje za SMA (nusinersen n = 21, risdiplam n = 4, nusinersen i risdiplam [ne istodobno] n = 2). Prije liječenja lijekom Itvisma, bolesnici su prethodno primali nusinersen u srednjem trajanju od 4,3 godine (raspon: od 1,86 do 6,18 godina) i risdiplam u srednjem trajanju od 3,0 godine (raspon: od 0,39 do 6,28 godina). Svi su bolesnici mogli sjediti, ali nikada nisu mogli hodati samostalno. Početna motorička funkcija bolesnika uključivala je sjedenje, stajanje s potporom i bez nje i/ili hoda s potporom. Bolesnici s povišenim (referentna vrijednost > 1:50) početnim titrom anti-AAV9 protutijela u serumu bili su isključeni.

U 52. tjednu bolesnici su pokazali opću stabilizaciju motoričke funkcije mjereno HFMSE-om ($n = 21$), uz srednju (SD) promjenu od početne vrijednosti od 0,17 (2,88), i RULM-om ($n = 21$), uz srednju (SD) promjenu od početne vrijednosti od 0,29 (2,85). Nakon prilagodbe za stratum dobi na početku ispitivanja, prilagođena srednja (srednja vrijednost najmanjih kvadrata) promjena od početne vrijednosti do 52. tjedna u ukupnom rezultatu na HFMSE-u iznosila je 1,05, a u RULM-u 0,59. Većina bolesnika pokazala je održavanje početnih važnih motoričkih ciljeva ili više vrijednosti važnih motoričkih ciljeva u 52. tjednu.

Ispitivanje faze I/II COAV101A12102 (STRONG) u bolesnika sa SMA-om

Ovo je otvoreno ispitivanje faze I/II u kojem je Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) bila primijenjena kao jednokratna intratekalna injekcija u 25 bolesnika koji su u vrijeme primjene bili u dobi od 6 mjeseci do < 5 godina. Svi bolesnici prethodno nisu bili liječeni i mogli su sjediti, ali nikada nisu mogli stajati ili hodati samostalno na početku ispitivanja. Bolesnici s povišenim (referentna vrijednost > 1:50) početnim titrom anti-AAV9 protutijela u serumu bili su isključeni. Bolesnici su bili stratificirani u dvije skupine prema dobi u trenutku primjene (6 mjeseci do < 2 godine ($N = 13$); 2 do < 5 godina ($N = 12$)). Medijan dobi u vrijeme primjene bio je 17,7 mjeseci (raspon: od 7 do 23 mjeseci) u dobnoj skupini od 6 mjeseci do < 2 godine te 33,7 mjeseci (raspon: od 26 do 55 mjeseci) u dobnoj skupini od 2 do < 5 godina. Medijan dobi u vrijeme nastupa kliničkih znakova i simptoma SMA bio je 8,0 mjeseci u dobnoj skupini od 6 mjeseci do < 2 godine i 8,5 mjeseci u dobnoj skupini od 2 do < 5 godina.

Mjera primarnog ishoda u pogledu djelotvornosti za bolesnike u dobi od 2 do < 5 godina bila je promjena u rezultatu na HFMSE-u u odnosu na početnu vrijednost 12 mjeseci nakon injekcije lijeka Itvisma. Srednja vrijednost rezultata na HFMSE-u (SD) bila je 14,8 (9,98) na početku i 21,3 (11,94) u 12. mjesecu. Primarna analiza u ovoj dobnoj skupini pokazala je LS srednju promjenu (95 % CI) na HFMSE-u od početne vrijednosti do 12. mjeseca od 6,0 (3,7; 8,3) bodova.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti za bolesnike u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine bila je sposobnost samostalnog stajanja najmanje 3 sekunde (Bayley ljestvice razvoja dojenčadi i male djece (Bayley-III) – čestica #40 podtesta grube motorike (GM)), na bilo kojem pregledu nakon početka ispitivanja, a do 12 mjeseci nakon injekcije lijeka Itvisma. Mjera primarnog ishoda nije postignuta; 1 od 13 bolesnika postigao je ovaj važan cilj u 12. mjesecu.

Eksploratorne analize u bolesnika u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine pokazuju poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost u grubim i finim motoričkim vještinama, mjerena Bayley-III podtestovima grube i fine motorike. Svih 13 bolesnika pokazalo je poboljšanje do 12. mjeseca u odnosu na početne vrijednosti u ukupnim rezultatima podtestova grube i/ili fine motorike, s prosječnom promjenom (SD) u odnosu na početnu vrijednost za 6,7 (6,46) za grubu motoriku i 12,7 (3,71) za finu motoriku. Nadalje, u podskupini bolesnika koji su tijekom ispitivanja navršili 2 godine i imali najmanje sedam mjeseci podataka o HFMSE-u nakon početka ispitivanja ($n = 6$), svi su bolesnici pokazali porast rezultata na HFMSE-u u rasponu od 1 do 14 bodova (srednja $\pm$ SD promjena: $6,7 \pm 4,72$) od početne ocjene na HFMSE-u do kraja 7. mjeseca. Djelotvornost nije utvrđena u dobnoj skupini od 6 mjeseci do < 2 godine.

Dvanaest od 25 bolesnika iz COAV101A12102 bilo je uključeno u dugoročno ispitivanje do 7,2 godine. Na dan 30. lipnja 2025. većina bolesnika održala je ili dodatno poboljšala svoju motoričku funkciju. Devet od 12 bolesnika bilo je istodobno liječeno nusinersenom ili risdiplamom u nekom razdoblju tijekom dugoročnog ispitivanja. Razlog za istovremenu primjenu nusinersena ili risdiplama nije poznat i zaključak o učinku liječenja kod tih bolesnika nije moguć.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Provedena su ispitivanja izlučivanja vektora onasemnogen abeparvoveka nakon intratekalne primjene, koja su procijenila količinu vektorske DNA eliminirane iz tijela kroz slinu, mokraću, stolicu i nazalni sekret.

Vektorska DNA mogla se detektirati u uzorcima izlučivanja nakon intratekalne injekcije onasemnogen abeparvoveka. Izlučivanje onasemnogen abeparvoveka se prvenstveno odvijalo putem stolice. Većina vektorske DNA (> 90 %) izlučila se unutar 2 tjedna nakon primjene doze. Vrhunac izlučivanja u stolici procijenjen je na između 0,005 % i 0,03 % ukupne doze. Maksimalna koncentracija izlučivanja u stolici bila je ~ 70 puta niža nakon intratekalne primjene doze od $1,2 \times 10^{14}$ vg u COAV101B12301 u usporedbi s intravenskom primjenom doze od $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (ispitivanja AVXS-101-CL-302 i AVXS-101-CL-303).

U ispitanika u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine, volumen CST-a se povećao između 1,0 i 1,6 puta. Na temelju toga, izloženost onasemnogen abeparvoveku u CST-u u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine može biti do 1,6 puta viša u usporedbi s bolesnicima u dobi od ≥ 2 godine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Biodistribucija

Nakon intratekalne primjene u ne-ljudskih primata, vektor je bio široko rasprostranjen s naknadnom ekspresijom transgenske mRNA. Najviša koncentracija vektorske DNA zabilježena je u jetri, zatim u ganglijima dorzalnog korijena (engl. *dorsal root ganglia*, DRG) i kralježničnoj moždini, dok je najniža koncentracija utvrđena u gonadama. Najviša koncentracija transgenske mRNA obično je bila prisutna u srcu, jetri i mišićima.

U miševa koji su primili onasemnogen abeparvovek intravenski ili intracerebroventrikularno na PND1 (1. postnatalni dan), virusni vektor nije bio detektiran u zametnim stanicama mužjaka ni ženki u 3., 8. ili 24. tjednu nakon primjene doze. U juvenilnih ne-ljudskih primata liječenih scAAV9 virusnim vektorom, koji se koristi u onasemnogen abeparvoveku, ali je u ovom slučaju nosio zeleni fluorescentni protein (engl. *green fluorescent protein*, GFP) ili mCherry kao transgen, pokazano je da dolazi do transdukcije oocita u spolno zrelih ženki u dobi od 13 do 17 mjeseci, ali ne i sjemenih kanalića niti zametnih stanica u spolno zrelih mužjaka, nakon intratekalne, intravenske primjene i primjene u cisternu magnu.

U ne-ljudskih primata visoki postojeći titri serumskih anti-AAV9 protutijela (koji odgovaraju vrijednostima titra u ljudi do približno 1:25 000) nisu pokazali utjecaj na distribuciju DNA scAAV9 vektora (koji se koristi u onasemnogen abeparvoveku) u kralježničnoj moždini nakon intratekalne primjene.

Opća toksičnost

U 12-mjesečnom ispitivanju toksičnosti provedenom u juvenilnih ne-ljudskih primata, intratekalna primjena jedne doze onasemnogen abeparvoveka u dozama od $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ ili $6,0 \times 10^{13}$ vg/životinji rezultirala je, 6 tjedana nakon primjene, akutnom, minimalnom do umjerenom upalom mononuklearnih stanica i neuronskom degeneracijom u ganglijima dorzalnog korijena (DRG) i trigeminalnim ganglijima (TG), kao i aksonskom degeneracijom i/ili gliozom u kralježničnoj moždini. Nakon 12 mjeseci, ti su se neprogresivni nalazi djelomično do potpuno povukli. Ti nalazi u ne-ljudskih primata nisu imali korelirajuća klinička opažanja, stoga klinički značaj u ljudi nije poznat. Jetreni nalazi u juvenilnih ne-ljudskih primata, uključujući povišene razine transaminaza i nekrozu pojedinačnih hepatocita, pokazali su potpunu reverzibilnost nakon 12 mjeseci. Razina bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) nije se mogla utvrditi zbog prisutnosti upale i degeneracije u SZS-u/DRG-u/TG-u već pri najnižoj dozi.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenog potencijala s onasemnogen abeparvovekom.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanjima plodnosti i ranog embrionalnog razvoja (engl. *fertility and early embryonic development*, FEED) provedenim u miševa nisu uočeni štetni učinci na plodnost mužjaka ili ženki pri primjeni onasemnogen abeparvoveka u intravenskim dozama od $1,1 \times 10^{13}$ ili $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja (engl. *embryofoetal development*, EFD) u miševa, gravidne životinje primile su intravensku dozu onasemnogen abeparvoveka od $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg ili $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg na GD6 (6. gestacijski dan). Nisu uočeni znakovi toksičnosti za majku, embriofetalne toksičnosti, teratogenosti niti smanjene vijabilnosti. Na GD18 nije detektirana DNA onasemnogen abeparvoveka ni u jednom fetalnom tkivu, usprkos prisutnosti vektorske DNA u posteljici, jajnicima i maternici.

NOAEL u EFD ispitivanju i FEED ispitivanjima iznosi $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, što odgovara dozi najmanje sedam puta većoj od preporučene kliničke intratekalne doze na temelju tjelesne težine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trometamin
magnezijev klorid
natrijev klorid
poloksamer 188
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Kontakt lijeka s medicinskim proizvodima izrađenim od polivinilklorida (PVC), bisfenola-A (BPA), bis(2-etilheksil)ftalata (DEHP) ili lateksa mora se izbjegavati.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon odmrzavanja

Nakon odmrzavanja, lijek se ne smije ponovo zamrzavati.

Može se čuvati u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C u originalnoj kutiji tijekom 14 dana. Prije čuvanja lijeka u hladnjaku potrebno je označiti datum primitka na originalnoj kutiji.

Nakon što je doza uvučena u štrcaljku, može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do najviše 24 sata, uključujući maksimalno dopušteno vrijeme izvan hladnjaka od 5 sati unutar tog 24-satnog razdoblja. Bacite štrcaljku koja sadrži vektor ako nije primijenjen unutar tog razdoblja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti zamrznuto ($\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Čuvati u hladnjaku ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) odmah nakon preuzimanja.

Čuvati u originalnoj kutiji.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Itvisma se isporučuje u jednodoznoj prozirnoj bočici (5 ml, ciklički olefinski polimer) s čepom (20 mm, klorobutilna guma) i prstenom (alumijski, *flip-off*) s obojenom kapicom (plastičnom). Jedna bočica ima volumen punjenja od 3 ml.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Odmrzavanje

- Odmrzavajte lijek Itvisma u hladnjaku ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) otprilike 4 sata, ili na sobnoj temperaturi ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) oko 1 sat.
- Prije intratekalne injekcije Itvisma mora dosegnuti sobnu temperaturu.
- Itvisma je bistra do blago neprozirna, bezbojna do blago bijela otopina. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice, замуćenost ili promjenu boje nakon odmrzavanja zamrznutog lijeka i prije primjene.
- Ne mućkati.
- Nakon odmrzavanja, lijek se ne smije ponovno zamrzavati.
- Nakon odmrzavanja, Itvisma se mora primijeniti što prije. Nakon što je volumen doze uvučen u štrcaljku, može se držati u hladnjaku ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) do 24 sata, uključujući maksimalno dopušteno vrijeme izvan hladnjaka od 5 sati unutar tog 24-satnog razdoblja. Bacite štrcaljku koja sadrži vektor ako nije primijenjen unutar tog razdoblja.

Mjere opreza prije rukovanja ili primjene lijeka

- Lijekom Itvisma treba rukovati aseptičkom metodom u sterilnim uvjetima.
- Ovaj lijek sadrži genetički modificirane organizme (GMO).
- Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući rukavice, zaštitne naočale, laboratorijsku kutu i duge rukave) tijekom rukovanja ili primjene lijeka Itvisma.
- Bočica se mora odmrznuti prije primjene. Nemojte primjenjivati lijek Itvisma ako nije odmrznut.
- Neposredno prije primjene, potrebno je izvući sadržaj bočice u štrcaljku, ukloniti zrak iz štrcaljke, potvrditi volumen doze od 3 ml u štrcaljki, zatvoriti štrcaljku poklopcem i dostaviti je na mjesto gdje će se primijeniti bolesniku.
- Prilikom sastavljanja injekcije, mora se osigurati da se površina komponenti koje dolaze u kontakt s otopinom lijeka Itvisma sastoji od kompatibilnih materijala navedenih u Tablici 4. Komponente uređaja moraju biti indicirane za intratekalnu ili neuraksijalnu primjenu.

Tablica 4 Materijali komponenti kompatibilni s lijekom Itvisma

Komponenta	Materijal izrade
Igla promjera 18 do 19 G za izvlačenje, maksimalne duljine 40 mm	Nehrđajući čelik
Štrcaljka od 5 do 10 ml ^a	Polipropilen
Poklopac štrcaljke ^a	Polipropilen, polietilen ili metakrilat-akrilonitril-butadien-stiren
Spinalna igla promjera od 22 do 27 G, maksimalne duljine 156 mm	Nehrđajući čelik
^a Ne smije se izrađivati od polivinilklorida (PVC), bisfenola-A (BPA), bis(2-etilheksil)ftalata (DEHP) ili lateksa	

Mjere opreza pri zbrinjavanju i slučajnom izlaganju lijeku

- Ako dođe do prolijevanja lijeka Itvisma, mora se obrisati upijajućom kompresom od gaze, a područje prolijevanja mora biti dezinficirano otopinom izbjeljivača, a potom alkoholnim maramicama. Sav materijal za čišćenje mora biti pakiran u dvostruke vrećice i zbrinut u skladu s nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.
- Sav materijal koji je možda došao u kontakt s lijekom Itvisma (npr. bočica, sav materijal korišten za injekcije, uključujući sterilne prekrivke i igle) mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.
- Slučajno izlaganje lijeku Itvisma mora se izbjeći. U slučaju slučajnog izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito prati sapunom i vodom najmanje 15 minuta. U slučaju slučajnog izlaganja očiju, zahvaćeno područje mora se temeljito ispirati vodom najmanje 15 minuta.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2038/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke djelatne tvari

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničen recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstva lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene lijeka Itvisma u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se usuglasiti s nacionalnim nadležnim tijelom oko sadržaja i formata edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Itvisma u prometu zdravstveni radnici za koje se očekuje da propisuju, izdaju i primjenjuju lijek Itvisma dobiju informativni paket za zdravstvene radnike koji uključuje:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Prije početka liječenja:
 - Treba procijeniti raspored cijepljenja bolesnika;
 - Obavijestiti njegovatelja(e) o glavnim rizicima s lijekom Itvisma i njihovim znakovima i simptomima, uključujući hepatotoksičnost, trombocitopeniju, perifernu senzornu neuropatiju i TMA; o potrebi za redovitim vađenjem krvi; o važnosti liječenja kortikosteroidima;
 - Obavijestiti njegovatelja(e) o potrebi povećanog opreza u prevenciji, praćenju i liječenju infekcije prije i nakon primjene lijeka Itvisma;
 - Bolesnike treba testirati na prisutnost protutijela na AAV9.
- U trenutku liječenja:
 - Provjeriti je li cjelokupni zdravstveni status bolesnika odgovarajući za primjenu lijeka Itvisma (npr. povlačenje infekcija) ili je potrebna odgoda;
 - Provjeriti da je liječenje kortikosteroidima započelo prije primjene lijeka Itvisma.
- Nakon liječenja:
 - Liječenje kortikosteroidima treba nastaviti najmanje 2 mjeseca i ne smije se postupno smanjivati dok AST/ALT ne padnu ispod $2 \times \text{GGN}$ te dok se svi drugi nalazi, npr. ukupni bilirubin, ne vrate u normalni raspon;
 - Potrebno je provoditi pažljivo i redovito praćenje (kliničko i laboratorijsko) tijekom svakog bolesnika najmanje 3 mjeseca;
 - Hitno pregledati bolesnike s pogoršanjem nalaza funkcije jetre i/ili znakovima ili simptomima akutne bolesti;
 - Ako bolesnici ne reagiraju odgovarajuće na kortikosteroide, ili postoji sumnja na ozljedu jetre, liječnik treba konzultirati gastroenterologa ili hepatologa;
 - Ako se sumnja na TMA, potrebno je konzultirati hematologa i/ili nefrologa.
- Bolesnike i njegovatelje treba obavijestiti o znakovima i simptomima periferne senzorne neuropatije te ih savjetovati da odmah obavijeste svog liječnika ako se takvi simptomi pojave. Ako se sumnja na perifernu senzornu neuropatiju, treba razmotriti potpunu neurološku procjenu i druga testiranja i/ili liječenje simptoma na temelju kliničke slike bolesnika.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Itvisma u prometu svi njegovatelji bolesnika kod kojih se planira liječenje lijekom Itvisma ili koji su primili lijek Itvisma dobiju informativni paket za bolesnike koji uključuje:

- Uputu o lijeku
- Informativni vodič za bolesnike/njegovatelje

Informativni vodič za bolesnike/njegovatelje bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Što je SMA.
- Što je Itvisma i kako djeluje.
- Razumijevanje rizika povezanih s lijekom Itvisma.
- Liječenje lijekom Itvisma: važne informacije prije, na dan liječenja i nakon liječenja, uključujući o tome kada valja zatražiti liječničku pomoć.

- Preporučljivo je da bolesnici budu zadovoljavajućeg sveukupnog zdravstvenog stanja (npr. status hidracije i prehrane, odsustvo infekcije) prije liječenja lijekom Itvisma, u protivnom će se liječenje možda morati odgoditi.
- Itvisma može povećati rizik od poremećenog zgrušavanja krvi u malim krvnim žilama (trombotična mikroangiopatija). Trombotična mikroangiopatija je ozbiljna i može dovesti do smrti. Odmah se obratite svom liječniku ili liječniku svog djeteta ako primijetite znakove i simptome kao što su modrice, napadaji ili smanjena proizvodnja mokraće. Vi ili Vaše dijete obavljat ćete redovite krvne pretrage radi provjere bilo kakvog pada broja trombocita, stanica odgovornih za zgrušavanje krvi, najmanje svaki tjedan tijekom prvog mjeseca nakon liječenja. Ovisno o vrijednostima i drugim znakovima i simptomima, mogu biti potrebne dodatne pretrage.
- Itvisma može smanjiti broj trombocita (trombocitopenija). Slučajevi su se općenito javili unutar prvog tjedna nakon što je bolesnik primio lijek Itvisma. Mogući znakovi niskog broja trombocita na koje morate obratiti pažnju nakon što Vi ili Vaše dijete primite lijek Itvisma uključuju nenormalno stvaranje modrica ili krvarenje. Razgovarajte s Vašim liječnikom ili liječnikom Vašeg djeteta ako vidite znakove poput stvaranja modrica ili krvarenja duže nego što je normalno tijekom Vaše ili djetetove ozljede.
- Itvisma može dovesti do povišenja razine enzima (proteina koji se nalaze u tijelu) koje proizvodi jetra. U nekim slučajevima, Itvisma može utjecati na funkciju jetre i dovesti do ozljede jetre. Mogući znakovi na koje morate paziti nakon što Vi ili Vaše dijete primite ovaj lijek uključuju povraćanje, žuticu (žutilo kože ili bjeloočnica) ili smanjenu pozornost. Odmah obavijestite svog liječnika ili liječnika svog djeteta ako primijetite razvoj bilo kojih simptoma koji mogu upućivati na ozljedu jetre. Vama ili Vašem djetetu će se napraviti krvna pretraga kako bi se provjerilo kako jetra funkcionira prije početka liječenja lijekom Itvisma. Vama ili Vašem djetetu će se redovito raditi i krvne pretrage tijekom najmanje 3 mjeseca nakon liječenja kako bi se pratilo ima li povišenja razine jetrenih enzima. Ovisno o vrijednostima i drugim znakovima i simptomima, mogu biti potrebne dodatne pretrage.
- Vi ili Vaše dijete dobivat ćete kortikosteroid kao što je prednizolon prije liječenja lijekom Itvisma te tijekom oko 2 mjeseca ili dulje nakon liječenja lijekom Itvisma. Kortikosteroid će pomoći u kontroliranju učinaka lijeka Itvisma kao što je povišenje razine jetrenih enzima do kojeg bi moglo doći kod Vas ili Vašeg djeteta nakon liječenja lijekom Itvisma.
- Obratite se svom liječniku ili liječniku svog djeteta u slučaju povraćanja prije ili nakon liječenja lijekom Itvisma, kako bi se pobrinuo da Vi ili Vaše dijete ne propustite dozu kortikosteroida.
- Prije i nakon liječenja lijekom Itvisma važno je spriječiti infekcije izbjegavanjem situacija koje mogu povećati rizik da bolesnik dobije infekcije. Njegovatelji i bolesnikovi bliski kontakti trebaju slijediti smjernice za sprječavanje infekcije (npr. higijena ruku, pristojno kašljati/kihati, ograničiti potencijalne kontakte). Odmah obavijestite liječnika u slučaju znakova i simptoma koji ukazuju na infekciju, kao što je respiratorna infekcija (kašljanje, piskanje, kihanje, curenje nosa, grlobolja ili vrućica) prije primjene, jer će možda biti potrebno odgoditi primjenu dok se infekcija ne povuče, ili nakon liječenja lijekom Itvisma, jer bi to moglo dovesti do medicinskih komplikacija koje mogu zahtijevati hitnu medicinsku pažnju.
- Odmah obavijestite svog liječnika ili liječnika Vašeg djeteta ako Vi ili Vaše dijete osjetite utrnulost, trnce, peckanje ili bol u rukama, šakama, nogama i/ili stopalima nakon što primite lijek Itvisma. To mogu biti znakovi periferne senzorne neuropatije.
- Korisne dodatne informacije (suportivna skrb, lokalne udruge).
- Kontakt podaci liječnika/propisivača.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genoma otopina za injekciju
onasemnogen abeparvovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži onasemnogen abeparvovek s nazivnom koncentracijom od 4×10^{13} vektorskih genoma.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži trometamin, magnezijev klorid, natrijev klorid, poloksamer 188, kloridnu kiselinu i vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica (3 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intratekalno
Samo za jednokratnu uporabu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Mora se upotrijebiti u roku od 14 dana od preuzimanja.
Datum primitka:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto na ≤ -60 °C.
Čuvati u hladnjaku odmah nakon preuzimanja.
Čuvati u originalnoj kutiji.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane organizme.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2038/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genoma otopina za injekciju
onasemnogen abeparvovek
Intratekalno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genoma otopina za injekciju onasemnogen abeparvovek

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu kod Vas ili Vašeg djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Ako ste njegovatelj djeteta koje će primiti lijek Itvisma, imajte na umu da kada se „Vi” navodi u uputi o lijeku, to se odnosi na dijete, osim ako je drugačije navedeno.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Itvisma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što dobijete lijek Itvisma
3. Kako se Itvisma daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako se lijek Itvisma čuva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Itvisma i za što se koristi

Itvisma je vrsta lijeka koja se naziva genska terapija i koja sadrži djelatnu tvar onasemnogen abeparvovek. Genska terapija djeluje na način da dostavlja gen u tijelo kako bi popravio genetičko oštećenje. Gen se isporučuje u stanice gdje je potreban korištenjem izmijenjenog virusa koji ne uzrokuje bolest u ljudi.

Itvisma se koristi u liječenju 5q spinalne mišićne atrofije (SMA), rijetke, ozbiljne nasljedne bolesti. Koristi se u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 godine i starijih s naslijeđenim mutacijama (promjenama) koje pogađaju gen zvan *SMN1*.

SMA nastaje kada nedostaje ili postoji abnormalna verzija gena potrebnog za proizvodnju esencijalnog proteina koji se naziva protein SMN (engl. *Survival Motor Neuron*). Nedostatak proteina SMN uzrokuje odumiranje živaca koji kontroliraju mišiće (motorički neuroni). To rezultira slabljenjem i atrofiranjem mišića te na kraju gubitkom pokreta.

Djelatna tvar u lijeku Itvisma, onasemnogen abeparvovek, djeluje tako što isporučuje potpuno funkcionalnu kopiju gena *SMN*, koji zatim pomaže tijelu proizvesti dovoljno SMN proteina za preživljavanje i održavanje motoričkih neurona.

2. Što morate znati prije nego što dobijete lijek Itvisma

NEMOJTE primjenjivati lijek Itvisma

- ako ste alergični na onasemnogen abeparvovek ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Vaš liječnik će provesti test kako bi provjerio prisutnost protutijela prije liječenja, što pomaže u odluci o tome je li ovaj lijek prikladan za Vas.

Problemi s jetrom

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego se ovaj lijek primijeni ako ste imali bilo kakve probleme s jetrom. Ovaj lijek može dovesti do povećanja razine enzima (proteina) koje proizvodi jetra, što može biti znak problema s jetrom ili ozljede jetre. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite razvoj bilo kojih simptoma koji mogu upućivati na probleme s jetrom, uključujući:

- povraćanje,
- žuticu (žuta boja kože ili bjeloočnica) ili
- smanjenu pažnju (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”).

Obavit ćete krvne pretrage kako bi se provjerio rad jetre prije početka liječenja lijekom Itvisma. Primiti ćete vrstu lijeka zvanu kortikosteroid (npr. prednizolon) kako bi se pomoglo liječiti bilo kakvo povišenje razine jetrenih enzima koje se može razviti nakon što primite lijek Itvisma (pogledajte dio 3. „Kako se Itvisma daje”).

Obavljat ćete redovite krvne pretrage tijekom razdoblja od najmanje 3 mjeseca nakon liječenja radi praćenja promjena rada Vaše jetre. Ti testovi će se češće provoditi tijekom prvih nekoliko tjedana nakon primjene lijeka Itvisma i dok se liječite kortikosteroidima, a manje često nakon toga, ako su rezultati testova funkcije jetre na prihvatljivoj razini.

Redovite krvne pretrage

Ovaj lijek može smanjiti razinu trombocita (trombocitopenija). Trebate pratiti moguće znakove niskog broja trombocita nakon što primite lijek Itvisma, poput neuobičajenih modrica ili krvarenja (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave”). Većina slučajeva niske razine trombocita javila se u prvom tjednu nakon što je bolesnik primio lijek Itvisma.

Prije početka liječenja lijekom Itvisma, obavit ćete krvnu pretragu radi provjere broja krvnih stanica (uključujući eritrocite i trombocite) u tijelu. Osim toga, obavljat ćete redovite krvne pretrage neko vrijeme nakon liječenja radi praćenja promjena vrijednosti trombocita.

Problemi sa živcima koji utječu na osjet boli, temperature i dodira (periferna senzorna neuropatija)

Uz primjenu lijeka Itvisma zabilježena je pojava periferne senzorne neuropatije. Simptomi se mogu javiti otprilike tri tjedna nakon primjene lijeka Itvisma. Mogući znakovi na koje trebate obratiti pažnju nakon primjene ovog lijeka uključuju utrnulost, trnce, bockanje ili bol u rukama, šakama, nogama i/ili stopalima. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od ovih znakova.

Poremećeno zgrušavanje krvi u malim krvnim žilama (trombotična mikroangiopatija)

Moguća je pojava trombotične mikroangiopatije. Trombotična mikroangiopatija je ozbiljno stanje u kojem se sitni krvni ugrušci stvaraju u najmanjim krvnim žilama u cijelom tijelu. Povezana je s trombocitopenijom, smanjenom razinom trombocita (stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi) i razaranjem crvenih krvnih stanica (eritrocita). Može ugroziti život ako se odmah ne liječi. Ovi krvni ugrušci mogu utjecati na bubrege. Liječnik će Vam možda htjeti provjeriti razine trombocita i krvni tlak. Prije započinjanja liječenja lijekom Itvisma, obaviti ćete krvnu pretragu kako bi Vam se provjerila razina kreatinina, indikatora rada Vaših bubrega. Mogući znakovi na koje morate pripaziti nakon što primite lijek Itvisma uključuju lakši nastanak modrica, napadaje ili smanjenje izlučivanja mokraće. Ukoliko razvijete bilo koji od tih simptoma, potražite hitnu liječničku pomoć.

Rizik od tumora povezan s potencijalnim ugrađivanjem u DNA

Postoji mogućnost da se genska terapija kao što je Itvisma može ugraditi u DNA stanica ljudskog tijela. Kao posljedica, Itvisma može doprinijeti riziku od tumora zbog prirode lijeka. O ovome morate porazgovarati sa svojim liječnikom. U slučaju pojave tumora, liječnik Vam može uzeti uzorak za dodatna ispitivanja.

Infekcije

Infekcija (npr. prehlada, gripa ili bronhiolitis) prije ili nakon liječenja lijekom Itvisma može dovesti do ozbiljnijih komplikacija. Njegovatelji i drugi s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju slijediti smjernice za sprječavanje infekcije (npr. higijena ruku, pristojno kašljati/kihati, ograničiti potencijalne kontakte). Trebate pratiti znakove infekcije poput kašljanja, piskanja pri disanju u plućima, kihanja, curenja nosa, grlobolje ili vrućice. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite razvoj bilo kojih simptoma koji mogu upućivati na infekciju **prije** ili **nakon** liječenja lijekom Itvisma. Ako imate infekciju prije liječenja lijekom Itvisma, Vaš liječnik može odgoditi liječenje dok se infekcija ne povuče.

Donacija krvi, organa, tkiva i stanica

Nakon što ste liječeni lijekom Itvisma, nećete moći donirati krv, organe, tkiva i stanice. Razlog tome je što je Itvisma lijek za gensku terapiju.

Drugi lijekovi i Itvisma

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Cijepljenja

Budući da kortikosteroidi mogu utjecati na imunosni (obrambeni) sustav tijela, Vaš liječnik se može odlučiti na odgodu određenih cjepiva dok dobivate terapiju kortikosteroidom (pogledajte dio 3. „Kako se Itvisma daje”). Ako imate bilo kakvih pitanja obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Trudnoća i dojenje

Nema informacija o primjeni lijeka Itvisma u trudnica ili dojilja. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, upitajte svog liječnika za savjet prije nego primite lijek Itvisma.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima niti rukovati strojevima ako osjetite omaglicu (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave”). Prvo porazgovarajte sa svojim liječnikom.

Itvisma sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 3 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Itvisma daje

Preporučena doza lijeka Itvisma je $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genoma (vg). Lijek Itvisma ćete primiti samo JEDANPUT.

Lijek Itvisma ćete primiti u bolničkom okruženju pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju bolesnika sa SMA-om.

Itvisma se primjenjuje injekcijom u donji dio leđa. Ta injekcija, koja se naziva lumbalna punkcija, izvodi se umetanjem igle u prostor oko kralježnične moždine. Moguće je i da ćete dobiti lijek koji će Vam pomoći da se opustite ili zaspete tijekom ovog postupka. Vaš liječnik će Vam pružiti skrb nakon što primite lijek Itvisma.

Primit ćete i prednizolon (ili drugi kortikosteroid) kroz usta, počevši 24 sata prije primanja lijeka Itvisma. Doza kortikosteroida će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini. Liječnik će odrediti ukupnu dozu lijeka koju dati.

Primat ćete liječenje kortikosteroidom svakodnevno otprilike 2 mjeseca nakon primanja doze lijeka Itvisma, ili dok Vam se jetreni enzimi ne smanje do prihvatljive razine. Liječnik će postepeno smanjivati dozu kortikosteroida dok se liječenje ne bude moglo potpuno obustaviti. Obavijestite svog liječnika ako povraćate prije ili nakon uzimanja doze kortikosteroida; u tom slučaju, Vaš liječnik može omogućiti da primite punu dozu lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zatražite hitnu medicinsku pomoć ako nastupi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- modrice ili krvarenje duže od uobičajenog ako se ozlijedite – to mogu biti znakovi niskog broja trombocita (trombocitopenija)
- problemi sa živcima koji utječu na osjet boli, temperature, dodira (periferna senzorna neuropatija)
- osjeti poput utrnulosti, trnaca i bockanja (parestezija)
- smanjen osjet dodira ili drugih osjeta (hipoestezija).

Ako nastupe bilo kakve druge nuspojave, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. To može uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija nosa i grla (gornji dišni sustav)
- vrućica
- povraćanje
- glavobolja.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- porast vrijednosti jetrenih enzima u krvnim pretragama
- omaglica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako se lijek Itvisma čuva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije su za zdravstvene radnike koji će pripremiti i dati lijek.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočica se prevozi zamrznuta (na ili ispod -60 °C).

Čuvati u originalnoj kutiji.

Nakon zaprimanja bočice, potrebno ju je odmah staviti u hladnjak na temperaturu između 2 °C i 8 °C, u originalnoj kutiji. Terapiju lijekom Itvisma treba započeti u roku od 14 dana nakon zaprimanja bočice.

Nakon odmrzavanja, lijek se ne smije ponovno zamrzavati i može se čuvati u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C u originalnoj kutiji tijekom 14 dana.

Nakon što je doza uvučena u štrcaljku, može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do najviše 24 sata, uključujući maksimalno dopušteno vrijeme izvan hladnjaka od 5 sati unutar tog 24-satnog razdoblja.

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane organizme. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom. S obzirom na to da će ovaj lijek davati liječnik, liječnik je odgovoran za ispravno zbrinjavanje lijeka. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Itvisma sadrži

- Djelatna tvar je onasemnogen abeparvovek. Jedna bočica sadrži $1,2 \times 10^{14}$ vektorskih genoma onasemnogen abeparvoveka u 3 ml otopine.
- Drugi sastojci su trometamin, magnezijev klorid, natrijev klorid, poloksamer 188, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije (pogledajte i dio 2. „Itvisma sadrži natrij”).

Kako Itvisma izgleda i sadržaj pakiranja

Itvisma je bistra do blago neprozirna, bezbojna do blago bijela otopina za injekciju.

Itvisma se isporučuje u kutiji s jednom bočicom koja sadrži nazivni volumen punjenja od 3 ml. Jedna bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka prije korištenja.

Jedna bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Rukovanje

- Lijekom Itvisma treba rukovati aseptičkom metodom u sterilnim uvjetima.
- Prije intratekalne injekcije Itvisma mora dosegnuti sobnu temperaturu. Odmrzavajte lijek Itvisma u hladnjaku (2 °C do 8 °C) otprilike 4 sata, ili na sobnoj temperaturi (20 °C do 25 °C) oko 1 sat.
- Itvisma je bistra do blago neprozirna, bezbojna do blago bijela otopina. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice, zamućenost ili promjenu boje nakon odmrzavanja zamrznutog lijeka i prije primjene.
- Ne mućkati.
- Nakon odmrzavanja, lijek se ne smije ponovno zamrzavati.
- Nakon odmrzavanja, Itvisma se mora primijeniti što prije. Nakon što je volumen doze uvučen u štrcaljku, može se držati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) do 24 sata, uključujući maksimalno dopušteno vrijeme izvan hladnjaka od 5 sati unutar tog 24-satnog razdoblja. Bacite štrcaljku koja sadrži vektor ako nije primijenjen unutar tog razdoblja.

Priprema

- Ovaj lijek sadrži genetički modificirane organizme (GMO).
- Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući rukavice, zaštitne naočale, laboratorijsku kutu i duge rukave) tijekom rukovanja ili primjene lijeka Itvisma.
- Prilikom sastavljanja injekcije, mora se osigurati da se površina komponenti koje dolaze u kontakt s otopinom lijeka Itvisma sastoji od kompatibilnih materijala navedenih u tablici ispod. Komponente uređaja moraju biti indicirane za intratekalnu ili neuraksijalnu primjenu.

Materijali komponenti kompatibilni s lijekom Itvisma

Komponenta	Materijal izrade
Igla promjera 18 do 19 G za izvlačenje, maksimalne duljine 40 mm	Nehrđajući čelik
Štrcaljka od 5 do 10 ml ^a	Polipropilen
Poklopac štrcaljke ^a	Polipropilen, polietilen ili metakrilat-akrilonitril-butadien-stiren
Spinalna igla promjera od 22 do 27 G, maksimalne duljine 156 mm	Nehrđajući čelik
^a Ne smije se izrađivati od polivinilklorida (PVC), bisfenola-A (BPA), bis(2-etilheksil)ftalata (DEHP) ili lateksa	

Način primjene

Za intratekalnu primjenu. Lijek treba primijeniti zdravstveni radnik s iskustvom u izvođenju lumbalnih punkcija, intratekalno lumbalnom punkcijom.

- Neposredno prije primjene, potrebno je izvući sadržaj bočice u štrcaljku, ukloniti zrak iz štrcaljke, potvrditi volumen doze od 3 ml u štrcaljki, zatvoriti štrcaljku poklopcem i dostaviti je na mjesto gdje će se primijeniti bolesniku.
- Ako bolesnikovo kliničko stanje to zahtijeva, potrebno je razmotriti sedaciju.
- Mogu se razmotriti slikovne metode za vođenje intratekalne primjene.
- Bolesnika treba procijeniti prije i nakon intratekalne injekcije radi prisutnosti mogućih stanja povezanih s lumbalnom punkcijom, kako bi se izbjegle ozbiljne komplikacije postupka.
- Prije primjene, potrebno je izvući 3 ml cerebrospinalne tekućine (CST) koristeći iglu za lumbalnu punkciju.
- Itvisma se primjenjuje kao jednokratna bolus intratekalna injekcija tijekom oko 1 do 2 minute.
- Nakon intratekalne injekcije, preporučuje se postavljanje u Trendelenburgov položaj (ovisno o bolesnikovom kliničkom statusu).

Slučajno izlaganje

Slučajno izlaganje lijeku Itvisma mora se izbjeći.

U slučaju izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito prati sapunom i vodom najmanje 15 minuta. U slučaju izlaganja očiju, zahvaćeno područje mora se temeljito ispirati vodom najmanje 15 minuta.

Ako dođe do prolijevanja lijeka Itvisma, mora se obrisati upijajućom kompresom od gaze, a područje prolijevanja mora biti dezinficirano otopinom izbjeljivača, a potom alkoholnim maramicama. Sav materijal za čišćenje mora biti pakiran u dvostruke vrećice i zbrinut u skladu s nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.

Zbrinjavanje

Sav materijal koji je možda došao u kontakt s lijekom Itvisma (npr. bočica, sav materijal korišten za injekcije, uključujući sterilne prekrivke i igle) mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima za rukovanje biološkim otpadom.