

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Az onaszemnogén abeparvovek egy génterápiás készítmény, amely a humán „survival motor neuron” (SMN-) fehérjét expresszálja. Ez egy nem replikálódó, rekombináns, 9-es szerotípusú adenoasszociált víruson (AAV9) alapuló vektor, amely a cytomegalovirus enhancer / csirke-béta-aktin-hibrid promoter által szabályozott humán SMN gén cDNS-ét tartalmazza.

Az onaszemnogén abeparvoveket humán embrionális vesesejtekben állítják elő rekombináns-DNS-technológiával.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Minden egyadagos injekciós üveg $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom (vg) onaszemnogén abeparvoveket tartalmaz 3 ml oldatban. Az onaszemnogén abeparvovek intrathecalis injekció névleges koncentrációja 4×10^{13} vg/ml, és minden egyes injekciós üvegből legalább 3 ml mennyiség szívható ki.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Átlátszó vagy enyhén átlátszatlan, színtelen vagy halványfehér oldat; pH-ja: 7,7–8,3; ozmolalitása: 390–430 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Itvisma olyan, 2 éves kort betöltött, 5q spinalis muscularis atrophiában (SMA) szenvedő betegek kezelésére javallott, akik az *SMN1* gén biallélikus mutációjával rendelkeznek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést klinikai központokban kell megkezdeni és beadni, a terápiát pedig a spinalis muscularis atrophia-ban szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie.

Az Itvisma alkalmazása előtt kiindulási laborvizsgálatot kell végezni, beleértve – de nem kizárólagosan – az alábbiakat:

- AAV9-antitestvizsgálat, megfelelően validált teszttel (lásd 4.4 pont),
- májfunkció: glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és összbilirubin (lásd 4.4 pont),
- kreatinin, és
- teljes vérkép (beleértve a hemoglobint és a vérlemezkeszámot) (lásd 4.4 pont).

Javasolt, hogy az injekció beadása előtt a betegek klinikailag stabilak legyenek általános egészségi állapotukat tekintve (lásd 4.4 pont). Az Itvisma előny-kockázat profilját légzési elégtelenségben szenvedő, tartós lélegeztetésben részesülő és/vagy nyelni képtelen betegeknél nem határozták meg.

Mivel a kezelés a nem osztódó sejtekben tartósan fennmarad, az onaszemnogén abeparvovekkel korábban már kezelt betegek (bármilyen volt is náluk az alkalmazás módja) nem kaphatnak Itvisma-kezelést (lásd 5.1 pont).

Adagolás

Az Itvisma egyszeri, $1,2 \times 10^{14}$ vg dózisban kerül beadásra.

Immunmodulációs kezelési rend

Az immunválasz csökkentésére kortikoszteroidokkal végzett immunmoduláció ajánlott. A kezelés után megemelkedhet a máj transzamináz enzimjeinek szintje vagy csökkenhet a vérlemezkeszám (lásd 4.4 és 4.8 pont). Amikor lehetséges, a beteg oltási rendjét úgy kell módosítani, hogy igazodjon az Itvisma injekció előtt és után egyidejűleg alkalmazott kortikoszteroid-kezeléshez (lásd 4.5 pont).

Az 1. táblázat ismerteti az injekció előtt és azt követően javasolt immunmodulációs kezelési rendet.

1. táblázat: Az injekció előtt és után javasolt immunmodulációs kezelési rend

Az injekció beadása előtt	24 órával az Itvisma injekció beadása előtt	Oralis prednizolon napi 1 mg/ttkg-os dózisban (vagy ezzel egyenértékű kezelés)
Az injekció beadása után	30 napig (az Itvisma beadásának napját is beleértve)	Oralis prednizolon napi 1 mg/ttkg-os dózisban (vagy ezzel egyenértékű kezelés)
	28 nappal később: <i>A nem jelentős eltéréseket mutató betegeknél (negatív klinikai vizsgálat, normál bilirubinszint és a normálérték felső határának (ULN) 2-szeresénél alacsonyabb mind a GPT-, mind a GOT-érték) a 30 napos időszak végén:</i> vagy <i>Azoknál a betegeknél, akiknél májfunkciós rendellenességek állnak fenn a 30 napos időszak végén: folytatás mindaddig, amíg a GOT- és a GPT-érték az ULN-érték 2-szerese alá nem csökken, és az összes többi vizsgálat (például összbilirubinszint) eredménye vissza nem áll a normál tartományba. Ezt követően 28 nap (vagy szükség szerint hosszabb idő) alatt fokozatos dóziscsökkentést kell végezni.</i>	A szisztémás kortikoszteroidok dózisát fokozatosan csökkenteni kell. A prednizolon (vagy más kortikoszteroid alkalmazása esetén annak ekvivalense) dózisának fokozatos csökkentése, pl. orális prednizolon esetén legalább 4 héten keresztül, hetente 0,20 mg/ttkg/nap mértékű dóziscsökkentéssel Szisztémás kortikoszteroidok (napi 1 mg/ttkg orális prednizolonnal egyenértékű) A szisztémás kortikoszteroidok dózisát fokozatosan csökkenteni kell.

Abban az esetben, ha a beteg nem reagál megfelelően az 1 mg/ttkg/nap orális prednizolonnal egyenértékű kezelésre, a klinikai állapota alapján meg lehet fontolni, hogy szükséges-e gasztroenterológus vagy hepatológus haladéktalan szakvéleményének kérése és az ajánlott immunmodulációs kezelés módosítása, beleértve a dózis emelését, az időtartam növelését vagy a kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését (lásd 4.4 pont). Ha a beteg nem tolerálja az orális kortikoszteroid-terápiát, illetve ha az nem hatásos, intravénás kortikoszteroid alkalmazása is megfontolható a klinikai javallatnak megfelelően.

Ha a kezelőorvos a prednizolon helyett másik kortikoszteroidot alkalmaz, 30 nap után hasonló módon kell megfontolni és megközelíteni a kortikoszteroid dózisának csökkentését.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Az Itvisma biztonságosságát és hatásosságát még nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Nem szükséges fontolóra venni a dózis módosítását.

Májelégtelenség

Az Itvisma-kezelést alaposan át kell gondolni májelégtelenségben szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 pont). Nem szükséges fontolóra venni a dózis módosítását.

Gyermekek és serdülők

Az Itvisma biztonságosságát és hatásosságát 2 éves kor alatti gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, azonban a legalább 6 hónapos, de 2. életévüket be nem töltött gyermekek esetében az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás. 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Felnőttek

18 éves vagy idősebb betegek esetében nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok.

Az alkalmazás módja

Intrathecalis alkalmazásra. A kezelést intrathecalisan, lumbalpunctio kivitelezésével kell beadnia olyan egészségügyi szakembernek, aki tapasztalt a lumbalpunctio végrehajtásában.

- Közvetlenül a dózis beadása előtt szívja fel az injekciós üveg tartalmát a fecskendőbe, légtelenítse a fecskendőt, ellenőrizze, hogy 3 ml-es dózis van-e a fecskendőben, majd helyezze a kupakot a fecskendőre és vigye el oda, ahol beadják a betegnek.
- Ha a beteg klinikai státusza indokoltta teszi, szedáció alkalmazása mérlegelendő.
- Megfontolandó képző eljárás alkalmazása az intrathecalis injekció beadásának elősegítése céljából.
- Az eljárással összefüggő súlyos szövődmények megelőzése céljából az intrathecalis injekció beadása előtt és után meg kell vizsgálni a beteget, nem léptek-e fel a lumbalpunctióval összefüggő állapotok.
- Az alkalmazás előtt 3 ml cerebrospinalis folyadékot (CSF) kell eltávolítani lumbalpunctióhoz használt tű segítségével.
- Az Itvisma-t egyszeri, intrathecalis bólus injekcióban adják be, hozzávetőlegesen 1–2 perc alatt.
- Az intrathecalis injekció beadása után a beteg Trendelenburg-helyzetbe helyezése javasolt (a klinikai állapot függvényében).

A gyógyszer előkészítésére, kezelésére, a véletlen expozícióra és a készítmény ártalmatlanítására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A kezelés elhalasztásának okai

A súlyos immunválasz kockázata miatt javasolt, hogy a betegek az injekció beadása előtt klinikailag stabilak legyenek általános egészségi állapotukat (például hidráltóság és tápláltsági állapot, fertőzésmentesség, légzési státusz) tekintve. Mind akut (például légúti), mind krónikus, nem kontrollált fertőzések esetén addig el kell halasztani az Itvisma alkalmazását, amíg nem sikerül megszüntetni a fertőzést és klinikailag stabilizálni a beteg állapotát. Az injekció beadásakor nem szabad, hogy fertőzés nyilvánvaló klinikai jelei vagy tünetei álljanak fenn a betegnél.

AAV9 elleni meglévő immunitás

Az Itvisma klinikai vizsgálataiban feltétel volt, hogy a betegeknek az anti-AAV9-re vonatkozó kiindulási szérum-antitesttiter $\leq 1:50$ legyen. Az Itvisma biztonságosságát és hatásosságát emelkedett anti-AAV9 antitesttiterrel rendelkező betegek esetében embereknél nem értékelték.

Hepatotoxicitás

Onaszemnogén abeparvovek intrathecalis injekciójának alkalmazásakor előfordult hepatotoxicitás, amely rendszerint a GPT és/vagy a GOT szintjének emelkedésében manifesztálódik (lásd 4.8 pont). A potenciális transzaminázszint-emelkedések mérséklése érdekében szisztémás kortikoszteroidot kell alkalmazni minden betegnél az intrathecalis injekció előtt és után. Az immunmediált hepatotoxicitás szükségessé teheti az immunmoduláló kezelési rend módosítását – például hosszabb ideig tartó alkalmazást, dózisemelését vagy a kortikoszteroidok fokozatos dóziscsökkentésének elnyújtását igényelheti (lásd 4.2 pont).

A meglévő májkárosodásban vagy akut vírusos májfertőzésben szenvedő betegeknek nagyobb lehet a májkárosodás kockázata. Az onaszemnogén abeparvovek intrathecalis injekciójának klinikai vizsgálataiban nem vizsgáltak olyan betegeket, akiknél a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek emelkedése állt volna fenn.

Intrathecalis onaszemnogén abeparvovek injekció előtt minden beteg májfunkcióját klinikai és laboratóriumi vizsgálattal értékelni kell. A májfunkciót rendszeres időközönként ellenőrizni kell legalább 3 hónapig az intrathecalis onaszemnogén abeparvovek injekciót követően, és más időpontokban is, amennyiben klinikailag javallott. A GOT-, a GPT- és az összbilirubinszintet hetente meg kell határozni az intrathecalis onaszemnogén abeparvovek injekció beadása utáni első hónapban, valamint a kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentésének teljes ideje során. Amennyiben a beteg klinikailag stabil állapotú és nem észlelhető jelentős elváltozás a kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentésének időszakának végén, a májfunkciót továbbra is monitorozni kell kéthetenkénti gyakorisággal, további egy hónapon keresztül. A szisztémás kortikoszteroidok dózisának fokozatos csökkentését mindaddig nem lehet elkezdni, amíg a GOT-/GPT-szint a normál érték felső határának (ULN) 2-szerese alá nem csökken (lásd 4.2 pont).

Romló májfunkciós vizsgálati eredmények és/vagy akut májbetegség jeleinek vagy tüneteinek fellépése esetén az érintett betegnél azonnali klinikai kivizsgálást kell végezni és szoros monitorozás alá kell helyezni őket. Májkárosodás gyanúja esetén javasolt további tesztelést végezni (például albumin, protrombinidő, PTT és INR). Szükség esetén javasolt azonnal gasztroenterológussal vagy hepatológussal konzultálni.

Thrombocytopenia

A thrombocytaszám átmeneti csökkenését jellemzően az intrathecalis onaszemnogén abeparvovek injekció beadása utáni első héten figyelték meg. Az esetek többségében a vérlemezkeszám $> 75 \times 10^9/l$ volt és az intrathecalis onaszemnogén abeparvovek injekció beadása után két héttel visszatért a kiindulási értékre.

Az intrathecalis onaszemnogén abeparvovek injekció előtt meg kell határozni a thrombocytaszámot, majd szorosan ellenőrizni kell rendszeresen, az első hónapban legalább hetente, a továbbiakban pedig a klinikai indokoltságnak megfelelően mindaddig, amíg a thrombocytaszám vissza nem áll a kiindulási értékre.

Thromboticus microangiopathia

Előfordulhat thromboticus microangiopathia (TMA). A TMA-t thrombocytopenia, microangiopathiás haemolyticus anaemia és akut vesekárosodás jellemzi. Az immunrendszer egyidejű aktiválódása (például fertőzések, oltások) hozzájárulhat ennek kialakulásához.

A TMA jelei és tünetei esetén azokra haladéktalanul figyelmet kell fordítani, ugyanis a TMA életet veszélyeztető vagy végzetes kimenetelű is lehet.

A thrombocytopenia a TMA kulcsfontosságú jellemzője, ezért a vérlemezkeszámot szorosan monitorozni kell az intrathecalis onaszemnogén abeparvovok injekció beadása után, valamint monitorozni kell a TMA jeleit és tüneteit, amelyek például a hipertensio, a könnyen kialakuló vérömlenyek, a görcsrohamok vagy a vizelet mennyiségének csökkenése. Amennyiben thrombocytopenia fennállásakor fellépnek ezek a jelek és tünetek, azonnal további diagnosztikai kivizsgálást kell végezni haemolyticus anaemia és vesefunkció-zavar irányában. Ha TMA-nak megfelelő klinikai jelek, tünetek és/vagy laboreredmények jelentkeznek, azonnal hematológussal és/vagy nefrológussal folytatott konzultáció szükséges a TMA klinikai javallatnak megfelelő kezeléséhez. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell a TMA jeleiről és tüneteiről, valamint fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ilyen tünetek jelentkezése esetén sürgősen kérjenek orvosi segítséget.

Perifériás szenzoros neuropátia

Intrathecalis onaszemnogén abeparvovok injekció alkalmazásakor előfordult perifériás szenzoros neuropátia. Az intrathecalis onaszemnogén abeparvovok injekció alkalmazása szenzoros tüneteket válthat ki (például zsibbadás, bizsergés, tűszúrászerű érzés vagy fájdalom a karban, a kézben, a lábban és/vagy a lábfejen), amelyek kialakulását körülbelül három héttel az injekció alkalmazása után tapasztalták klinikai vizsgálatokban. Azok a tünetek, amelyek további terápiákkal történő kezelést igényelnek, fennmaradhatnak, de idővel fokozatosan javulhatnak is (lásd 4.8 pont). Perifériás szenzoros neuropátia gyanúját felvető szenzoros tünetek az SMA-betegség természetes lefolyása során is kialakulhatnak.

A klinikai kép alapján megfontolandó teljes körű neurológiai kivizsgálás és egyéb vizsgálatok végzése, és/vagy tüneti kezelés alkalmazása. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell a perifériás szenzoros neuropátia jeleiről és tüneteiről, valamint fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ilyen tünetek jelentkezése esetén sürgősen értesítsék orvosukat.

Tumorigenitás kockázata a vektorintegráció következtében

Az onaszemnogén abeparvovok AAV-vektor-DNS-ének a gazdaszervezet genomjába történő potenciális integrációja miatt elméletileg fennáll a tumorigenitás kockázata.

Az intrathecalis onaszemnogén abeparvovok injekció egy nem replikálódó AAV9-vektorból áll, amelynek DNS-e nagyrészt episzómális formában marad fenn. AAV-génterápiák esetében beszámoltak olyan esetekről, amikor a rekombináns AAV-vektor DNS-e véletlenszerűen humán DNS-be integrálódott. Az egyes integrációs események klinikai jelentősége nem ismert, de elismert tény, hogy az egyéni integrációs események potenciálisan hozzájárulhatnak a tumorigenitás kockázatához.

Eddig nem számoltak be az onaszemnogén abeparvovok intrathecalis injekciós kezelésével összefüggő rosszindulatú daganatos megbetegedésekről. Daganatos megbetegedés esetén fel kell venni a kapcsolatot a forgalombahozatali engedély jogosultjával a vizsgálatához szükséges betegminták gyűjtésével kapcsolatos útmutatásért.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

Az intrathecalis onaszemnogén abeparvovok injekcióval kezelt beteg nem adományozhat vért, szervet, szövetet vagy sejteket transzplantáció céljából.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 3 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Oltások

Amikor lehetséges, a betegnél az oltási rendet úgy kell módosítani, hogy igazodjon az intrathecalis onaszemnogén abeparvovok injekció előtt és után egyidejűleg alkalmazott kortikoszteroid-kezeléshez. Szezonális respiratorikus syncytialis vírus (RSV)-profilaxis javasolt. Élő kórokozókat tartalmazó vakcinákat, mint például a morbilli–mumpsz–rubeola (MMR)- és a varicella elleni oltást, tilos beadni immunszuppresszív hatású szteroidadagokat (legalább 2 hétig naponta alkalmazott 20 mg vagy 2 mg/ttkg prednizolont vagy ezzel egyenértékű készítményt) kapó betegeknek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az onaszemnogén abeparvovok terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy az onaszemnogén abeparvovok embernél átjuthat-e a magzatba. Ennélfogva, terhes nőket, illetve olyan nőket, akiknél fennáll a terhesség lehetősége, csak alapos előny-kockázat elemzés után szabad Itvisma-val kezelni.

Szoptatás

Nincsenek információk arról, hogy az onaszemnogén abeparvovok megjelenik-e a humán anyatejben, milyen hatásokat fejt ki az anyatejjel táplált újszülöttrre vagy a tejtermelésre. El kell dönten, hogy felfüggesztik-e a szoptatást, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincsenek adatok az onaszemnogén abeparvovok emberi termékenységre gyakorolt hatásáról. Állatokkal végzett termékenységi vizsgálatokban az onaszemnogén abeparvovok nem befolyásolta hím vagy nőtény egerek termékenységét $1,1 \times 10^{14}$ vg/ttkg-ig terjedő, intravénásan alkalmazott dózisok esetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az intrathecalis onaszemnogén abeparvovok injekció kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azoknak a betegeknek, akik szédülést tapasztalnak (lásd 4.8 pont), kerülniük kell a gépjárművezetést és a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ebben a pontban ismertetett biztonságossági adatokat 127 betegől gyűjtötték, akik a COAV101B12301, COAV101B12302 és COAV101A12102 vizsgálatokban vettek részt, 52 hetes követési időszakon keresztül (lásd 5.1 pont). Az Itvisma alkalmazását követően a leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzés (41,7%), a láz (36,2%), a hányás (28,3%), a fejfájás (13,4%) és a májenzimszint-emelkedés (9,4%) voltak. A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatások a hányás (2,4%), a májenzimszint-emelkedés (1,6%), a fejfájás (1,6%) és a láz (1,6%) voltak. A különböző vizsgálatokban hasonló mellékhatásokról számoltak be.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ajánlott dózisú intrathecalis injekcióval kezelt betegeknél azonosított, Itvisma-val kapcsolatos mellékhatásokat a 2. táblázatban mutatjuk be. A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri kategóriái, valamint gyakoriság szerint csoportosították. A mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbi megegyezés szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Az Itvisma mellékhatásainak táblázatos felsorolása

Mellékhatások (preferált kifejezések) a MedDRA szervrendszeri kategóriái és gyakoriság szerint	
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés ^{a)}
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Thrombocytopenia ^{b)}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás ^{c)}
Gyakori	Szédülés ^{c)}
Gyakori	Perifériás szenzoros neuropátia ^{d)}
Gyakori	Hypaesthesia
Gyakori	Paraesthesia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	Emelkedett májenzimszintek ^{e)}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Láz
^{a)} A felső légúti fertőzésbe beletartozik a felső légúti fertőzés, a vírusos eredetű felső légúti fertőzés, a rhinitis és az oropharyngealis fájdalom. ^{b)} A thrombocytopeniába beletartozik a thrombocytopenia és a csökkent vérelemzészám. ^{c)} Ezeket a mellékhatásokat a lumbalpunkcióval összefüggőnek tartják. ^{d)} A perifériás szenzoros neuropátiába beletartozik a perifériás szenzoros neuropátia és a perifériás neuropátia. ^{e)} Az emelkedett májenzimszintekbe beletartozik az emelkedett májenzimszint, az emelkedett glutamát-piruvat-transzamináz-szint, az emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint, a hepatitis, a hypertransaminaemia és a rendellenes májfunkció.	

Kiválasztott mellékhatások leírása

Perifériás szenzoros neuropátia

Klinikai vizsgálatokban perifériás szenzoros neuropátia eseteit (1,6%) észlelték az Itvisma alkalmazása után körülbelül három héten belül. A betegeknél hypaesthesia és paraesthesia jelentkezett. Ezek az esetek hosszabb ideig tartó tüneti kezelést igényeltek, és egyes tünetek a vizsgálat végére sem szűntek meg teljes mértékben (lásd 4.4 pont).

Májfunkciós laboratóriumi értékek eltérései

A klinikai vizsgálatokban minden beteg részesült kortikoszteroidokkal végzett profilaxisban. A betegek többsége hozzávetőlegesen 60 napos medián időtartamig kapta a javasolt immunmodulációs kezelést (lásd 4.2 pont). Az Itvisma alkalmazását követően a betegek 4,7%-ánál észlelték az ULN értékének több mint háromszorosát meghaladó GOT- vagy GPT-emelkedést. Az emelkedett szérumtranszamináz-szintek normalizálódtak prednizolon-kezelés mellett, és a betegek klinikai maradványtünetek nélkül gyógyultak meg.

Immunogenitás

A COAV101B12301 és a COAV101B12302 klinikai vizsgálatokban, Itvisma injekció egyszeri alkalmazását követően minden betegnél emelkedett az anti-AAV9 antitesttiter a szérumban a kiinduláshoz képest. A szérum medián anti-AAV9 antitesttitere 12 hónappal az Itvisma injekció után > 1:800 000 volt mindkét vizsgálatban. Az alkalmazást követően mért anti-AAV9-antitestszint és a biztonságossági megállapítások vagy a hatásosság csökkenése között nem volt megfigyelhető egyértelmű összefüggés a vizsgált populációban az adagolást követő 12 hónapos utánkövetési időszak során.

Az Itvisma injekció alkalmazását követő 12 hónapos időszak során, az Itvisma-val kezelt betegek körében 75-ből 5 betegnél (6,7%) figyeltek meg anti-SMN-antitestpozitivitást a COAV101B12301 vizsgálatban, és 27-ből 2 betegnél (7,4%) a COAV101B12302 vizsgálatban. Nem állítható fel egyértelmű összefüggés a pozitív anti-SMN-antitestválasz és az Itvisma biztonságossága vagy hatásossága között a dózis beadását követő 12 hónapos követési időszak során.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok az Itvisma túladagolására vonatkozóan. Az Itvisma alkalmazása egyszeri, fix dózisban történik egyetlen alkalommal, ezért a túladagolás valószínűtlennek tekinthető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A váz- és izomrendszer betegségeinek egyéb gyógyszerei, ATC kód: M09AX09

Hatásmechanizmus

Az onaszemnogén abeparvovek génterápiás készítmény a „survival motor neuron” gén (*SMN1*) működő kópiáját hivatott bevinni a transzdukált sejtekbe, a spinalis muscularis atrophia (SMA) monogénikus kiváltó okának kezelésére. Azáltal, hogy alternatív SMN-fehérje-expresszió-forrást biztosít a motoros neuronokban, a készítmény várhatóan elősegíti a transzdukált motoros neuronok túlélését és működését.

Az onaszemnogén abeparvovek nem replikálódó, rekombináns AAV-vektor, amely az AAV9 kapszid segítségével adja le a stabil, teljes mértékben működőképes humán SMN-transzgént. Az onaszemnogén abeparvovekben jelen lévő *SMN1* gén arra hivatott, hogy episzomális DNS-ként tartózkodjon a transzdukált sejtek magjában, és stabilan expresszáldjon a posztmitotikus sejtekben. A transzgént önkomplementer, kettős szálú molekula formájában viszik be a célsejtekbe. A transzgén expresszáldódását egy konstitutív promotor (cytomegalovirus enhancer / csirke-béta-aktin-hibrid) vezérli, ami folyamatos és tartós SMN-expressziót eredményez. A hatásmechanizmust elsősorban nem klinikai vizsgálatok támasztják alá.

Az SMA-ban szenvedő betegek III. fázisú COAV101B12301 (STEER) vizsgálata

Ez egy 52 hetes, randomizált, kettős vak, kontrollként színlelt beavatkozást alkalmazó, multicentrikus vizsgálat.

A hatásosságot 126 olyan SMA-ban szenvedő, 2 éves kort betöltött, de 18 évesnél fiatalabb betegnél határozták meg, akik korábban nem kaptak kezelést, képesek voltak ülni, de soha nem tudtak önállóan járni. A betegek 3:2 arányú randomizálás szerint vagy Itvisma-t ($1,2 \times 10^{14}$ vg) kaptak lumbalis intrathecalis injekcióban (n=75), vagy színlelt beavatkozásra került sor náluk (n=51). A randomizálást az életkor, valamint a szűrőskor megállapított, kezelés előtti kiterjesztett Hammersmith funkcionális motoros skála (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE) pontszám szerint rétegezték. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a betegek, akiknél a szérum-anti-AAV9-antitesttiter kiindulási értéke emelkedett volt (a referenciához képest $> 1:50$ -re).

Az elsődleges végpont a HFMSE-összpontszám kiinduláshoz képest bekövetkezett változása volt a követési időszak végén, amelyet a 48. és az 52. hét értékeléseinek átlagaként határoztak meg a teljes vizsgálati populációban (2 – < 18 évesek korcsoportja) Itvisma alkalmazása esetén, a színlelt kezeléssel összehasonlítva. Másodlagos végpont volt azon betegek aránya, akiknek a HFMSE-összpontszáma legalább 3 ponttal javult a kiinduláshoz képest a követési időszak végére. A HFMSE az SMA-ban szenvedő, korlátozott járásképesességgű betegek motoros funkcióit értékeli; a teszt 33 elemből áll, amelyek az üléstől egészen a lépcsőn járásig terjedő mozgásformák értékelésére szolgálnak. Mindegyik elemre 0 és 2 közötti pontszám adható, vagyis a lehetséges maximális pontszám 66 pont. A magasabb pontszám jobb motoros funkciót jelez. További másodlagos végpont volt a felső végtagi felülvizsgált modul (Revised Upper Limb Module, RULM) változása a kiinduláshoz képest a követési időszak végére. A RULM egy kifejezetten SMA-ban történő alkalmazásra létrehozott vizsgálat, amellyel a felső végtag (proximalis és distalis) motoros funkcióját határozzák meg. A RULM 19 értékelt elemből áll (18 elem 0-2 ponttal, 1 elem pedig 0-1 ponttal értékelhető), a maximális elérhető pontszám 37, és a magasabb pontszám jobb motoros funkciót jelez.

A jelentett medián életkor szűrőskor 4,54 év volt (tartomány: 2,0–16,5 év), a betegek medián életkora az SMA klinikai jeleinek és tüneteinek jelentkezésekor pedig 11 hónap volt (tartomány: 6–33 hónap). A betegek által valaha elért legmagasabb fokú mozgásfejlődési mérföldkövek a következők voltak: ülés, állás önállóan vagy segítséggel, vagy pedig járás segítséggel. Kiinduláskor a HFMSE pontszám átlaga 17,97 volt az Itvisma-val kezelt csoportban és 18,17 volt a színlelt kezelést kapó kontrollcsoportban. A RULM kiindulási átlagpontszáma 16,52 volt az Itvisma-val kezelt csoportban és 17,42 volt a színlelt kezelést kapó kontrollcsoportban. A kiindulási demográfiai adatok kiegyensúlyozottak voltak az Itvisma-t kapó és a színlelt kezelést kapó vizsgálati karok között.

Az elsődleges végpont elemzése a HFMSE-pontszám statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását igazolta a kiinduláshoz képest a követési időszak végére az Itvisma-val kezelt csoportban, a színlelt kezelést kapó kontrollcsoporthoz viszonyítva (3. táblázat és 1. ábra).

3. táblázat Elsődleges végpont a COAV101B12301 vizsgálatban

Végpont	Itvisma-val kezelt betegek (N=75)	Kontrollként színeltezt kezelést kapó betegek (N=51)
HFMSE-összpontszám átlaga a kiinduláskor (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
HFMSE-összpontszám átlaga a követési időszak végén ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
A HFMSE-összpontszám ² kiinduláshoz képest bekövetkezett változása a követési időszak végén a teljes vizsgálati populációban (2 – < 18 évesek korcsoportja) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Különbség a színeltezt kezeléshez képest Becslés (95%-os konfidenciaintervallum [CI])	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = szórás (Standard deviation)

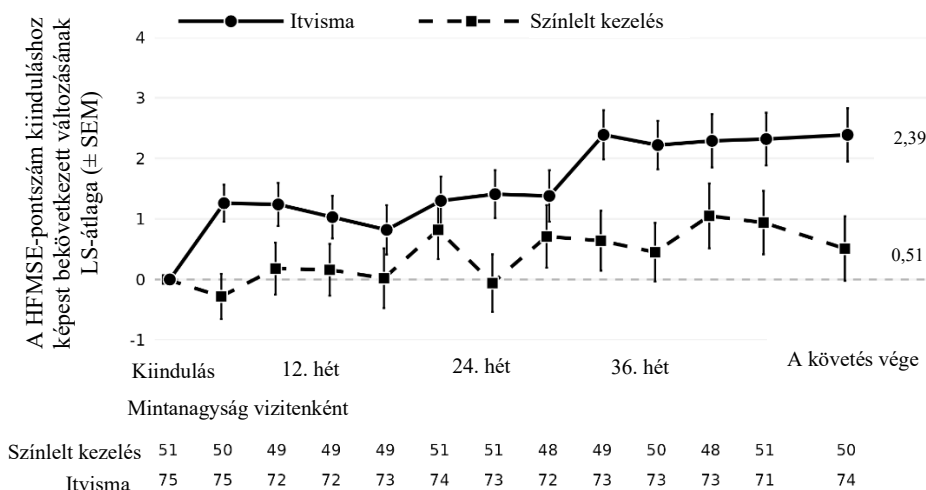
¹ A követési időszak végét a 48. és az 52. hét értékeléseinek átlagaként határozták meg.

² Az értékelésre a teljes elemzési populáció (Full Analysis Set, FAS) alapján került sor, amelyben szerepelt minden olyan résztvevő, aki kapott Itvisma-t, illetve akinél színeltezt kezelésre került sor.

³ Legkisebb négyzetek (LS) átlaga (az átlagra vonatkozó standard hiba [standard error of the mean, SEM]).

⁴ Az ismételt mérések kevert modell (mixed model repeated measures, MMRM) elemzés fix hatásokkal a következőket vette figyelembe együttjáró változókként: kezelés, tervezett vizit, kezelés–vizit interakció, rétegzési szempontok, valamint a kiindulási HFMSE-összpontszám.

1. ábra A HFMSE változása a kiinduláshoz képest, 2–< 18 éves betegeknél a COAV101B12301 vizsgálatban



Megjegyzés: Az adatok az LS átlagát ± a standard hibát (SEM) jelenítik meg; a köztes időpontokra vonatkozó adatok kizárólag leíró jellegűek, és ezeket nem ellenőrizték multiplicitásra.

A RULM kiinduláshoz képest a követési időszak végére bekövetkezett változását az Itvisma-val kezelt csoportban és a színeltezt kezelést kapó kontrollcsoportban értékelték. A RULM-összpontszámra vonatkozó legkisebb négyzetek (least squares, LS) átlagának növekedése a kiindulástól a követési időszak végéig 2,44 pont volt az Itvisma-val kezelt csoportban, és 0,92 pont volt a színeltezt kezelést kapó kontrollcsoportban. A kezelés 1,52 pontos, az Itvisma-val kezelt csoport javára mutató különbsége nem érte el a statisztikai szignifikanciát (95%-os CI: 0,34, 2,71) az alfa 0,0025-ös értéke mellett, az előre megtervezett többszörös tesztelési stratégia alkalmazásakor.

Az Itvisma-csoportban számszerűen nagyobb volt azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a HFMSE-összpontszám legalább 3 ponttal javult a kiindulástól a követési időszak végéig (39,2%), mint a színlelt kezelést kapó kontrollcsoportban (26,0%), noha a különbség nem érte el a statisztikai szignifikanciát (esélyhányados (odds ratio, OR): 2,03; 95%-os CI: 0,9, 4,57).

A COAV101B12301 vizsgálat Itvisma-t kapó 75 betegből 67 főt a követési időszak vége után további 3 hónapon át követtek. Az Itvisma alkalmazását követően legfeljebb 15 hónapos együttes követési időszak során a HFMSE-átlagpontszám tovább emelkedett, ami a motoros funkció javulását és tartósságát igazolta.

Az SMA egyéb betegségmódosító terápiaival korábban már kezelt SMA-s betegek III. fázisú COAV101B12302 (STRENGTH) vizsgálata

Ez egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, egykarú, multicentrikus vizsgálat, amelyben Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) intrathecalis alkalmazását tanulmányozták 27 olyan SMA-s betegnél, akik betöltötték a 2 éves kort, de 18 évesnél fiatalabbak (medián életkor a szűréskor: 7,0 év; tartomány: 2,3–17,6 év) és akik abbahagyták az SMA kezelésére korábban alkalmazott kezelésüket (nuszinerszen: $n = 21$; riszdiplám: $n = 4$; nuszinerszen és riszdiplám [nem egyidejűleg]: $n = 2$). Az Itvisma-kezelés előtt a betegek átlagosan 4,3 évig (tartomány: 1,86–6,18 év) kaptak nuszinerszent, illetve átlagosan 3,0 évig (tartomány: 0,39–6,28 év) kaptak riszdiplámot. Mindegyik beteg tudott ülni, de soha nem tudtak önállóan járni. A betegek kiindulási motoros funkciói a következők voltak: ülés, állás önállóan vagy segítséggel, és/vagy járás segítséggel. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a betegek, akiknél a szérum anti-AAV9-antitesttiterének kiindulási értéke emelkedett volt (a referenciához képest $> 1:50$ -re).

Az 52. héten a betegeknél a motoros funkció általános stabilizálódását figyelték meg a HFMSE alapján ($n = 21$), amelyre vonatkozóan a kiinduláshoz képest bekövetkezett változás átlaga (SD) 0,17 (2,88) volt, és a RULM alapján ($n = 21$), amelyre vonatkozóan a kiinduláshoz képest bekövetkezett változás átlaga (SD) 0,29 (2,85) volt. A kiindulási életkori réteg szerinti korrekciót követően a HFMSE- és a RULM-összpontszám korrigált átlagos (LS-átlag) változása a kiindulástól az 52. hétig 1,05, illetve 0,59 volt. A betegek többségénél a kiindulási mozgásfejlődési mérföldkövek fennmaradását, vagy magasabb szintű mozgásfejlődési mérföldkövek elérését igazolták az 52. héten.

Az SMA-ban szenvedő betegek I./II. fázisú COAV101A12102 (STRONG) vizsgálata

Ez egy I./II. fázisú, nyílt elrendezésű vizsgálat, amelyben Itvisma-t ($1,2 \times 10^{14}$ vg) alkalmaztak egyszeri intrathecalis injekció formájában 25 betegnél, akik életkora a dózis beadásakor 6 hónap – < 5 év volt. A betegek egyike sem kapott még kezelést, és mindegyik beteg tudott ülni, de a kiinduláskor még soha nem tudtak önállóan állni vagy járni. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a betegek, akiknél a szérum anti-AAV9-antitesttiterének kiindulási értéke emelkedett volt (a referenciához képest $> 1:50$). A betegeket két csoportba stratifikálták annak megfelelően, hogy milyen életkorban kapták a dózist (6 hónapos– < 2 éves életkorú ($N = 13$); 2 – < 5 éves életkorú ($N = 12$)). A medián életkor a dózis beadásakor 17,7 hónap (tartomány: 7–23 hónap) volt a 6 hónapos– < 2 éves életkorú csoportban, és 33,7 hónap (tartomány: 26–55 hónap) volt a 2 – < 5 éves életkorú csoportban. Az a medián életkor, amikor az SMA jelei és tünetei kialakultak, 8,0 hónap volt a 6 hónapos– < 2 éves életkorú csoportban, és 8,5 hónap volt a 2 – < 5 éves életkorú csoportban.

A hatásossági végpont elsődleges mérőszáma a 2 – < 5 éves korú betegeknél a HFMSE változása volt a kiinduláshoz képest 12 hónappal az Itvisma injekció beadása után. A HFMSE-átlagpontszám (SD) a kiinduláskor 14,8 (9,98), a 12. hónapban pedig 21,3 (11,94) volt. Az ebben a korcsoportban végzett elsődleges elemzés alapján a HFMSE-re vonatkozó LS-átlag változása (95%-os CI) a kiindulástól a 12. hónapig 6,0 (3,7, 8,3) pont volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a 6 hónapos– < 2 éves életkorú betegeknél az volt, hogy a beteg képes-e önállóan állni legalább 3 másodpercig (Bayley csecsemő- és kisgyermekfejlődési skála (Bayley-III) – nagy motoros (gross motor, GM) alvizsgálat 40. pontja) a kiindulás utáni vizitek bármelyikén, az Itvisma injekció beadása utáni 12 hónap során. Az elsődleges végpontot nem érték el; a 13-ból 1 beteg érte el ezt a végpontot a 12. hónapban.

A 6 hónapos–< 2 éves életkorú betegek feltáró elemzései a Bayley-III nagy és finommotoros altesztekkel megállapított nagy motoros és a finommotoros készségek javulását mutatják a kiinduláshoz képest. Mind a 13 betegnél javult a nagy motoros és/vagy a finommotoros alteszt összpontszáma a kiindulástól a 12. hónapig; a kiinduláshoz képest bekövetkezett átlagos változás (SD) 6,7 (6,46) volt a nagy motoros alteszt összpontszámában, míg 12,7 (3,71) volt a finommotoros alteszt összpontszámában. Továbbá a betegek azon alcsoportjában, akik a vizsgálat közben töltötték be a 2 éves kort és esetükben rendelkezésre állt legalább hét havi HFMSE-adat a kiindulás óta ($n = 6$), az összes beteg HFMSE-pontszáma javult 1 és 14 pont közötti mértékben (változás [átlag $\pm$ SD]: $6,7 \pm 4,72$) a HFMSE kezdeti felmérésétől a 7. hónap végéig. A hatásosság a 6 hónapos–< 2 éves életkorú betegek korcsoportjában nem bizonyított.

A COAV101A12102 vizsgálat 25 betegéből 12 főt bevontak egy hosszú távú vizsgálatba, amely legfeljebb 7,2 évig tartott. A klinikai vizsgálati adatok alapján 2025. június 30-ig a betegek többségénél a motoros funkciók fennmaradása vagy további javulása volt megfigyelhető. A 12 beteg közül 9 fő a hosszú távú vizsgálat valamely pontján nuszinerszen- vagy riszdiplám-kezelést is kapott. A nuszinerszen vagy riszdiplám együttes alkalmazásának oka nem ismert, és ezen betegek esetében a kezelési hatásra vonatkozóan nem vonható le következtetés.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az onaszemnogén abeparvovekkel végeztek vektorkiürülési vizsgálatokat, amelyekben meghatározták a szervezetből nyál, vizelet, széklet és orrváladék útján kiürített vektor-DNS mennyiségét intrathecalis alkalmazást követően.

Intrathecalis onaszemnogén abeparvovek injekció után kimutatható volt vektor-DNS a kiürülési mintákban. Az onaszemnogén abeparvovek ürítése (kiválasztása) elsősorban a széklettel történt. A vektor-DNS nagyrészt (> 90%) a dózis beadását követő 2 héten belül kiürül. A kiürülés csúcserőke a székletben a teljes dózis körülbelül 0,005%-a és 0,03%-a közé volt becsülhető. A székletben mért maximális vektorkiürülési koncentráció a COAV101B12301 vizsgálatban, $1,2 \times 10^{14}$ vg intrathecalis alkalmazását követően megközelítőleg hetvened része volt annak, mint amit az $1,1 \times 10^{14}$ vg/ttkg dózisé intravénás alkalmazást követően (az AVXS-101-CL-302 és az AVXS-101-CL-303 vizsgálatok során) kaptak.

A 6 hónapos–2 éves korú gyermekek esetében a cerebrospinalis folyadék térfogata 1,0-1,6-szeresére nő. Ennek alapján a 6 hónapos–< 2 éves korú gyermekgyógyászati betegek esetében az onaszemnogén abeparvovek általi, a cerebrospinalis folyadékban mért expozíció legfeljebb 1,6-szeres lehet a ≥ 2 éves betegekhez képest.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Biodisztribúció

Nem humán főemlősöknél végzett intrathecalis beadást követően a vektor széles körben eloszlott, és ezt követően megjelent a transzgén mRNS expressziója. A vektor-DNS legnagyobb koncentrációja a májban fordult elő, amelyet a hátsó gyöki ganglionsejtek (dorsal root ganglia, DRG) és a gerincvelő követett; a legkisebb koncentráció a gonádokban fordult elő. A transzgén mRNS jellemzően a szívben, a májban és az izomzatban érte el a legnagyobb koncentrációt.

A születés utáni 1. napon intravénás vagy intracerebroventricularis onaszemnogén abeparvovekkel kezelt egereknél nem mutatták ki a vírusvektort hímek és nőtények csíravonali sejteiben a dózis beadása utáni 3., 8. vagy 24. héten. Az onaszemnogén abeparvovek esetében is felhasznált, ez esetben azonban zöld fluoreszkáló fehérje (green fluorescent protein, GFP) vagy mCherry transzgént hordozó scAAV9 vírusvektorral kezelt fiatal, nem humán főemlősöknél ez a vektor intrathecalis, a cisztorna magnába történő, valamint intravénás alkalmazást követően bejutott az ivarzó, 13-17 hónapos életkorú nőtények petesejtjeibe, míg a nemileg érett hímek herecsatornácskáiba vagy csírasejtjeibe nem.

Nem humán főemlősöknél a szérum már fennálló magas anti-AAV9-antitesttitere (amely hozzávetőlegesen 1:25 000-ig terjedő humán titerértéknek felel meg) nem befolyásolta az onaszemnogén abeparvoveknél hasznosított scAAV9 vektor DNS-ének eloszlását a gerincvelőben, intrathecalis alkalmazást követően.

Általános toxicitás

Egy fiatal, nem humán főemlősökkel végzett 12 hónapos toxikológiai vizsgálatban az onaszemnogén abeparvovek egyszeri, állatonként $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ vagy $6,0 \times 10^{13}$ vg intrathecalis dózisának alkalmazása az adagolás után 6 héttel akut, a minimálistól a közepesen súlyosig terjedő mononuclearis sejtes gyulladáshoz és neurondegenerációhoz vezetett a hátsó gyöki ganglionokban (dorsal root ganglia, DRG) és a trigeminus ganglionokban (TG), emellett gerincvelői axondegenerációt és/vagy gliosist okozott. 12 hónap elteltével ezek a nem progrediáló elváltozások részben vagy teljesen elmúltak. Ezek a nem humán főemlősöknél mutatkozó jelenségek nem társultak klinikailag megfigyelhető következményekkel, ezért ennek a klinikai jelentősége embereknél nem ismert. A fiatal, nem humán főemlősöknél megfigyelt, a májat érintő elváltozások – köztük transzaminázszint-emelkedés, valamint egysejtes hepatocytá-necrosis – 12 hónap elteltével teljesen rendeződtek. A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint (no observed adverse effect level, NOAEL) meghatározására nem volt mód, ugyanis már a legkisebb dózis mellett fellépett a központi idegrendszert/DRG-t/TG-t érintő gyulladás és degeneráció.

Genotoxicitás és karcinogenitás

Az onaszemnogén abeparvovekkel nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatokat.

Reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás

Az egerekkel végzett termékenységi és korai embrionális fejlődési [fertility and early embryonic development (FEED)] vizsgálatok során az intravénásan alkalmazott onaszemnogén abeparvovek $1,1 \times 10^{13}$ vagy $1,1 \times 10^{14}$ vg/ttkg-os dózisa mellett nem figyeltek meg a hímek vagy nőtények termékenységét érintő káros hatást.

Az embryofoetalis fejlődés [embryofoetal development (EFD)] egerekkel végzett vizsgálatában vemhes állatoknak vagy $1,1 \times 10^{13}$ vg/ttkg, vagy pedig $1,1 \times 10^{14}$ vg/ttkg intravénás dózisú onaszemnogén abeparvoveket adtak a 6. gesztációs napon. Nem merült fel anyai toxicitásra, embryofoetalis toxicitásra, teratogén hatásra vagy csökkent életképességre utaló bizonyíték. Nem mutattak ki onaszemnogén abeparvovek DNS-t semmilyen magzati szövetben sem a 18. gesztációs napon, annak ellenére, hogy a vektor-DNS jelen volt a méhlepényben, a petefészkekben és a méhben.

Az EFD- és FEED-vizsgálatokban meghatározott NOAEL $1,1 \times 10^{14}$ vg/ttkg, ami a testtömeg alapján legalább 7-szerese a javasolt klinikai intrathecalis dózisnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

trometamol
magnézium-klorid
nátrium-klorid
poloxamer 188
sósav (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

A gyógyszer nem érintkezhet polivinil-klorid (PVC), biszfenol-A (BPA), bisz(2-etilhexil)-ftalát (DEHP) vagy latex anyagú orvostechnikai eszközökkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Kiolvasztás után

Miután kiolvadt, a gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani.

Az eredeti dobozban 14 napig hűtve tárolható, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten. Az átvétel dátumát fel kell tüntetni az eredeti dobozon, mielőtt hűtőszekrénybe tennék a gyógyszert.

Miután a dózist felszívták a fecskendőbe, a készítmény legfeljebb 24 óráig tárolható 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, és ezen 24 órás időszakon belül legfeljebb 5 óráig lehet hűtőszekrényen kívül tartani. A vektort tartalmazó fecskendőt hulladékként kell kezelni, ha nem használják fel ezen időtartamon belül.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtve (≤ -60 °C) tárolandó és szállítandó.

Átvétel után azonnal hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer kiolvadás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Itvisma 20 mm-es klórbutil gumidugóval és lepatintható, alumínium zárólemezzel ellátott, színes (műanyag) kupakos, egyadagos, átlátszó (5 ml-es ciklo-olefin-polimer) injekciós üvegben kerül forgalomba. Az egyes injekciós üvegek töltöttségfoglata 3 ml.

Dobozonként 1 db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Felolvasztás

- Az Itvisma-t hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között) hozzávetőlegesen 4 óra alatt, vagy szobahőmérsékleten (20 °C és 25 °C között) hozzávetőlegesen 1 óra alatt kell felolvasztani.
- Az intrathecalis injekció beadása előtt az Itvisma-t szobahőmérsékletre kell temperálni.
- Az Itvisma átlátszó vagy enyhén átlátszatlan, színtelen vagy halványfehér oldat. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket, homályosodást vagy elszíneződést észlel a lefagyasztott készítmény felolvadását követően, a beadást megelőzően.
- Ne rázza fel!
- A kiolvasztott gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani.
- Kiolvadás után az Itvisma-t mihamarabb be kell adni. Miután a dózist felszívták a fecskendőbe, a készítmény legfeljebb 24 óráig tárolható hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten), és ezen 24 órás időszakon belül legfeljebb 5 óráig lehet hűtőszekrényen kívül tartani. Kezelje hulladékként a vektort tartalmazó fecskendőt, ha nem használják fel ezen időtartamon belül.

A gyógyszer kezelése vagy beadása előtt alkalmazandó óvintézkedések

- Az Itvisma-t aszeptikusan kell kezelni, steril körülmények között.
- Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat (GMO-t) tartalmaz.
- Az Itvisma kezelése vagy beadása során személyi védőfelszerelést (kesztyűt, védőszemüveget, laboratóriumi köpenyt és alkarvédőt is ideértve) kell viselni.
- Az injekciós üveget alkalmazás előtt fel kell olvasztani. Ne alkalmazza az Itvisma-t, ha nem olvasztották fel.
- Közvetlenül a dózis beadása előtt szívja fel az injekciós üveg tartalmát a fecskendőbe, légtelenítse a fecskendőt, ellenőrizze, hogy 3 ml-es dózis van-e a fecskendőben, majd helyezze a kupakot a fecskendőre és vigye el oda, ahol beadják a betegnek.
- Az injekció előkészítése során gondoskodni kell arról, hogy az Itvisma oldat csak olyan tartozékokkal érintkezzen, amelyek a 4. táblázatban felsorolt kompatibilis anyagokból készültek. Intrathecalis vagy neuroaxialis alkalmazásra szánt eszközöket kell alkalmazni.

4. táblázat Tartozékok Itvisma-val kompatibilis anyagai

Tartozék	Anyag
Felszíváshoz használt 18 vagy 19 G-s tű, maximum 40 mm hosszú	Rozsdamentes acél
5–10 ml-es fecskendő	Polipropilén
Fecskendőkupak ^a	Polipropilén, polietilén vagy metakrilát-akrilnitril-butadién-sztirol
22–27 G-s tű a gerinc szúrásához, maximum 156 mm hosszú	Rozsdamentes acél
^a Nem tartalmazhat polivinil-kloridot (PVC), biszfenol-A-t (BPA), bisz(2-etilhexil)-ftalátot (DEHP) vagy latexet	

Óvintézkedések a gyógyszer ártalmatlanításával és véletlenszerű expozícióval kapcsolatban

- A kiömlött vagy kifröccsent Itvisma-t nedvszívó gézzel fel kell törölni, és az érintett területet fertőtleníteni kell hipóval, majd alkoholos törülőkendővel. Minden tisztításra használt anyagot dupla zsákba kell helyezni és a biológiai hulladék kezelésére vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítani kell.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.
- Minden olyan anyagot, amely érintkezhetett az Itvisma-val (például injekciós üveg, a befecskendezéshez használt minden anyag, ideértve a steril kendőket és a tűket is) a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi biztonsági előírások szerint kell ártalmatlanítani.
- Kerülni kell az Itvisma-val való véletlenszerű expozíciót. A bőr véletlenszerű expozíciója esetén az érintett területet alaposan meg kell tisztítani (legalább 15 percig) szappannal és vízzel. A szem véletlenszerű expozíciója esetén az érintett területet alaposan át kell öblíteni vízzel, legalább 15 percig.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2038/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Novartis Gene Therapies, Inc.
2512 S. TriCenter Blvd
Durham
NC 27713
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Ausztria

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az Itvisma felhasználása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal (National Competent Authority, NCA) az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát, a terjesztés módját vagy a program bármely egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy azokban a tagállamokban (Member State, MS), amelyekben az Itvisma forgalomba kerül, az Itvisma-t várhatólag felíró, kiadó vagy a betegnek beadó összes egészségügyi szakember (Healthcare Professional, HCP) megkapja a következő, egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató csomagot:

- Alkalmazási előírás
- Útmutató egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:

- A kezelés megkezdése előtt:
 - Értékelni kell a beteg oltási rendjét;
 - Tájékoztatni kell a gondozó(ka)t az Itvisma legfontosabb kockázatairól, valamint azok jeleiről és tüneteiről, beleértve a hepatotoxicitást, a thrombocytopeniát, perifériás szenzoros neuropátiát és a thromboticus microangiopathiát (TMA-t); a rendszeres vérmintavétel szükségességéről; a kortikoszteroidok alkalmazásának fontosságáról;
 - Tájékoztatni kell a gondozó(ka)t arról, hogy az Itvisma alkalmazása előtt és után fokozott körütekintés szükséges a fertőzések megelőzése, monitorozása és kezelése terén;
 - Tesztet kell végezni a betegnél, hogy jelen vannak-e nála AAV9-antitestek.
- A kezelés során:
 - Ellenőrizni kell, hogy a beteg általános egészségi állapota lehetővé teszi-e az Itvisma beadását (például elmúltak-e a fertőzései), vagy pedig halasztás szükséges;
 - Ellenőrizni kell, hogy az Itvisma beadása előtt megkezdték-e a kortikoszteroid-kezelést.
- A kezelést követően:
 - A kortikoszteroid-kezelést legalább 2 hónapig folytatni kell; az adag fokozatos csökkentését mindaddig nem szabad megkezdeni, amíg a GOT-/GPT-szint a normál érték felső határának (ULN) 2-szerese alá nem csökken és az összes többi mért érték, például az összbilirubinszint vissza nem tér a normáltartományba;
 - A beteg állapotát szoros és rendszeres (klinikai és laboratóriumi) monitorozással kell nyomon követni, legalább 3 hónapig;
 - Romló májfunkciós vizsgálati eredmények és/vagy akut betegség jeleinek vagy tüneteinek fellépése esetén azonnal ki kell vizsgálni az érintett betegeket;
 - Ha a beteg nem reagál megfelelően kortikoszteroidokra, illetve májkárosodás gyanúja esetén az egészségügyi szakember kérje gasztroenterológus vagy hepatológus szakvéleményét;
 - TMA gyanúja esetén hematológussal és/vagy nefrológussal kell konzultálni.
- A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell a perifériás szenzoros neuropátia jeleiről és tüneteiről, valamint fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ilyen tünetek jelentkezése esetén sürgősen értesítsék orvosukat. Amennyiben perifériás szenzoros neuropátia gyanúja merül fel, a klinikai kép alapján megfontolandó a teljes körű neurológiai kivizsgálás és egyéb vizsgálatok végzése, és/vagy tüneti kezelés alkalmazása.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy azokban a tagállamokban (Member State, MS), amelyekben az Itvisma forgalomba kerül, a tervezett Itvisma-kezelésre váró vagy már Itvisma-kezelésben részesült betegek ellátásában részt vevő összes személy megkapja a következő betegtájékoztató csomagot:

- Betegtájékoztató
- Útmutató gondozók vagy betegek számára

A betegnek vagy a beteg gondozójának szóló útmutató a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:

- Mi az SMA.
- Milyen típusú gyógyszer az Itvisma és miként fejti ki hatását.
- Az Itvisma kockázatai.
- Az Itvisma-kezelés: fontos tudnivalók a kezelés előtt, a kezelés napján és a kezelést követően, beleértve azt is, hogy mikor kell orvoshoz fordulni.
- Javasolt, hogy a betegek megfelelő általános egészségi állapotban legyenek (például hidráltság és tápláltsági állapot, fertőzésmentesség tekintetében) az Itvisma-kezelés előtt, máskülönben a kezelés halasztására lehet szükség.
- Az Itvisma fokozhatja a kis vérerekben bekövetkező véralvadási rendellenesség (trombotikus mikroangiopátia) kockázatát. A trombotikus mikroangiopátia súlyos állapot, amely halálhoz is vezethet. Azonnal forduljon a kezelőorvoshoz vagy gyermeke kezelőorvosához, ha olyan jeleket és tüneteket észlel, mint például a véraláfutás, a görcsrohamok vagy a vizelet mennyiségének csökkenése. Önnél vagy gyermekénél rendszeres vörvizsgálatokat fognak végezni a kezelés utáni első hónapban legalább hetenként, hogy észleljék a vérlemezkesszám (a vér alvadásáért felelős sejtek) esetleges csökkenését. Az értékektől, valamint az egyéb jelektől és tünetektől függően további értékelésekre is szükség lehet.
- Az Itvisma csökkentheti a vérlemezkesszámot (trombocitopénia). Az esetek általában az Itvisma beadása utáni első hét során következtek be. Az alacsony vérlemezkesszám következő lehetséges jeleire figyeljen oda saját magánál vagy gyermekénél az Itvisma alkalmazását követően: rendellenes véraláfutások vagy vérzések. Forduljon kezelőorvosához vagy gyermeke kezelőorvosához, ha a szokásosnál hosszabb ideig fennálló vérömlenyt vagy vérzést figyel meg saját maga vagy gyermeke sérülése esetén.
- Az Itvisma miatt megnőhet a máj által termelt enzimek (a szervezetben található fehérjék) szintje. Néhány esetben az Itvisma befolyásolhatja a máj működését, és májkárosodást idézhet elő. A következő lehetséges jelekre kell odafigyelnie, miután Ön vagy gyermeke megkapta ezt a gyógyszert: hányás, sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása) vagy csökkent éberség. Azonnal szójjon a kezelőorvosnak vagy gyermeke kezelőorvosának, ha májkárosodásra utaló tünetek bármelyikét észleli. Az Itvisma-kezelés megkezdése előtt Önnél vagy gyermekénél vörvizsgálatot végeznek, amellyel ellenőrzik a máj megfelelő működését. Emellett Önnél vagy gyermekénél rendszeres vörvizsgálatokat végeznek a kezelés után legalább 3 hónapig, hogy észleljék a májenzimszintek esetleges emelkedését. Az értékektől, valamint az egyéb jelektől és tünetektől függően további értékelésekre is szükség lehet.
- Ön vagy gyermeke kortikoszteroid-tartalmú gyógyszert, például prednizolont kap az Itvisma-kezelés előtt és az Itvisma-kezelés után még legalább 2 hónapig. A kortikoszteroid gyógyszer segít kezelni az Itvisma hatásait, mint például az Itvisma beadása után Önnél vagy gyermekénél esetlegesen kialakuló májenzimszint-emelkedést.
- Forduljon a kezelőorvoshoz vagy gyermeke kezelőorvosához, ha az Itvisma-kezelés előtt vagy után hányás lép fel, annak érdekében, hogy biztosítva legyen Önnél vagy gyermekénél a kortikoszteroid adagja.

- Az Itvisma-kezelés előtt és után fontos a fertőzések megelőzése; ehhez kerülni kell az olyan szituációkat, amelyekben fokozott lehet a beteg fertőződésének kockázata. A beteg gondozói és a beteggel szoros kapcsolatban álló személyek úgy járjanak el, hogy tevékenységük segítse a fertőzések megelőzését (például gondoskodjanak a kéz tisztaságáról, köhögés vagy tüsszentés esetén megfelelő módon viselkedjenek, és korlátozzák a lehetséges érintkezések számát). Azonnal tájékoztassa a kezelőorvost, ha fertőzésre – például légúti fertőzésre – utaló jeleket és tüneteket (köhögés, ziháló légzés, tüsszögés, orrfolyás, torokfájás vagy láz) észlel az alkalmazás előtt, mert ezek megjelenése a fertőzés elmúlásáig az alkalmazás elhalasztását teheti szükségessé, valamint az Itvisma-kezelés után is, mert ezek megjelenése potenciálisan sürgős orvosi ellátást igénylő egészségügyi szövődményekhez vezethet.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy gyermeke kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az Itvisma alkalmazását követően zsibbadást, bizsergést, tűszúrásszerű érzést vagy fájdalmat tapasztal a karjában, kezében, lábában és/vagy a lábfejen. Ezek a perifériás szenzoros neuropátia jelei lehetnek.
- További hasznos információk (támogató kezelés, helyi szervezetek).
- Az orvos/gyógyszert felíró szakember elérhetőségei.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom oldatos injekció
onaszemnogén abeparvovek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4×10^{13} vektorgenom névleges koncentrációjú onaszemnogén abeparvoveket tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá trometamolt, magnézium-kloridot, nátrium-kloridot, poloxamer 188-at, sósavat és injekcióhoz való vizet. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció

1 db injekciós üveg (3 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intrathecalis alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Az átvételt követően 14 napon belül be kell adni.
Az átvétel dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtve ≤ -60 °C-on tárolandó és szállítandó.
Az átvételt követően hűtőszekrényben tárolandó.
Az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.
A fel nem használt gyógyszert vagy hulladékanyagot a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell ártalmatlanítani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/26/2038/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom oldatos injekció
onaszemnogén abeparvovek
Intrathecalis alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom oldatos injekció onaszemnogén abeparvovek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Amennyiben Ön Itvisma-kezelésre váró gyermek gondozója, a betegájékoztatóban szereplő „Ön” kifejezés a gyermekre értendő, kivéve, ha a szöveg ennek ellenkezőjét fogalmazza meg.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Itvisma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Itvisma alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Itvisma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Itvisma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Itvisma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Itvisma úgynevezett génterápiás gyógyszer, melynek hatóanyaga az onaszemnogén abeparvovek. A génterápiás készítmény úgy fejt ki hatását, hogy egy gént juttat be a szervezetbe a genetikai hiba kijavítása érdekében. A gént az emberi szervezet számára ártalmatlan, módosított vírus segítségével juttatják be azokba a sejtekbe, ahol szükség van rá.

Az Itvisma az 5q gerinc eredetű izomsorvadás (spinális muszkuláris atrófia, SMA) nevű ritka, súlyos öröklött betegség kezelésére szolgál. Olyan felnőtteknél, serdülőknél és 2 éves életkorukat betöltött gyermekeknél alkalmazzák, akiknél az *SMN1* nevű gént érintő, öröklött mutációk (elváltozások) állnak fenn.

Az SMA betegség akkor fordul elő, ha egy „túlélési motoros neuron” (survival motor neuron, SMN) nevű, létfontosságú fehérjét előállító gén hiányzik a szervezetből, vagy rendellenes változata van jelen. Az SMN-fehérje hiányában az izmokat vezérlő idegek (a motoros neuronok) elpusztulnak. Ez izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezet, végül mozgásképtelenné válik a beteg.

Az Itvisma hatóanyaga, az onaszemnogén abeparvovek úgy hat, hogy ellátja a szervezetet az SMN-gén teljes körűen működő génkópiájával, amely a továbbiakban elősegíti a mozgató idegsejtek túléléséhez és fennmaradásához elegendő mennyiségű SMN-fehérje termelését a szervezetben.

2. Tudnivalók az Itvisma alkalmazása előtt

NE alkalmazza az Itvisma-t

- ha allergiás az onaszemnogén abeparvovekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa a kezelés előtt antitestvizsgálatot is végez, annak eldöntése érdekében, hogy a gyógyszer alkalmas-e az Ön számára.

Májproblémák

A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha májproblémája van vagy volt. Ez a gyógyszer a máj által termelt enzimek (fehérjék) szintjének emelkedéséhez (ami májprobléma fennállását jelezheti) vagy májkárosodáshoz vezethet. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha májproblémákra utaló tünetek lépnek fel, mint például:

- hányás;
- sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása), vagy;
- csökkent éberség (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”).

Az Itvisma-kezelés megkezdése előtt vérvizsgálatot végeznek Önnél annak meghatározására, hogy mennyire jó a máj működése. Az Itvisma beadása után esetlegesen fellépő májenzimszint-emelkedés kezelésére úgynevezett kortikoszteroid gyógyszert (például prednizolont) fog kapni (lásd 3. pont: „Hogyan kell alkalmazni az Itvisma-t?”).

Emellett a kezelés után legalább 3 hónapig rendszeres vérvizsgálatokat végeznek a májműködés ellenőrzése céljából. Ezeket a vizsgálatokat gyakrabban végzik el az Itvisma alkalmazását követő első néhány hét során és a kortikoszteroid-kezelés ideje alatt, utána pedig ritkábban, ha a májvizsgálatok elfogadható értéket mutatnak.

Rendszeres vérvizsgálatok

Ez a gyógyszer csökkentheti a vérlemezkék szintjét (trombocitopénia). Az Itvisma alkalmazását követően figyeljen oda az alacsony vérlemezkeszám olyan lehetséges jeleire, mint például a rendellenes vérálfutások vagy vérzések (lásd a 4. pontot: „Lehetséges mellékhatások”). Az alacsony vérlemezkeszint észlelt esetei többségükben az Itvisma beadása utáni első hét során léptek fel.

Az Itvisma-kezelés elkezdése előtt vérvizsgálatot végeznek, amellyel ellenőrzik a szervezetben lévő vörsejtek (köztük a vörösvértestek és vérlemezkék) számát. A kezelés után is bizonyos ideig rendszeresen végeznek majd vérvizsgálatokat, a vérlemezkeszám változásának ellenőrzése érdekében.

A fájdalomérzetet, a hőérzékelést és a tapintást érintő idegproblémák (perifériás szenzoros neuropátia)

Itvisma alkalmazásakor előfordult perifériás szenzoros neuropátia. A tünetek az Itvisma beadása után körülbelül három hétig jelentkezhetnek. A gyógyszer beadása után a következő lehetséges jelekre kell odafigyelnie: zsibbadás, bizsergés, tűszúrásszerű érzés vagy fájdalom a karban, a kézben, a lábben és/vagy a lábfejen. Ha a felsorolt tünetek bármelyikét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Rendellenes vérárvadás a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia)

Előfordulhat trombotikus mikroangiopátia. A trombotikus mikroangiopátia súlyos állapot, amelyben apró vérrögök alakulnak ki testszerte a legkisebb vérerekben. Ennek során trombocitopénia, a vérlemezkék – vagyis a vér alvadásért felelős alkotórészeinek – csökkenése és a vörösvértestek pusztulása is fellép. Azonnali kezelés híján ez az állapot az életet is veszélyeztetheti. A vérrögök hatással lehetnek a vesére. Lehetséges, hogy kezelőorvosa ellenőrizni kívánja a vérben a vérlemezkeszintet, valamint a vérnyomását. Az Itvisma-kezelés megkezdése előtt vérvizsgálattal ellenőrzik a kreatinin szintjét, ami megmutatja, mennyire jól működik a veséje. A lehetséges jelek, melyekre figyelnie kell, miután megkapta az Itvisma-t, többek között a könnyen kialakuló vérálfutás, görcsrohamok (rángógörccs) vagy a vizelet mennyiségének csökkenése. Sürgősen forduljon orvoshoz, ha kialakul Önnél a felsorolt jelek valamelyike.

A DNS-be való esetleges beépüléssel összefüggő daganatok kockázata

Fennáll annak a lehetősége, hogy az olyan génterápiák, mint az Itvisma, be tudnak épülni az emberi test sejtjeinek DNS-ébe. Ennek következtében az Itvisma a gyógyszer jellegéből adódóan hozzájárulhat a daganatok kialakulásának kockázatához. Ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával. Daganat előfordulása esetén a kezelőorvosa mintát vehet további vizsgálat céljából.

Fertőzések

Az Itvisma-kezelés előtt vagy után kialakuló fertőzés (például megfázás, influenza vagy a tüdőhörgöcskék gyulladása) súlyosabb szövődményekhez vezethet. Az Ön gondozói és az Önnel szoros kapcsolatban álló személyek úgy járjanak el, hogy a tevékenységük segítse a fertőzések megelőzését (például gondoskodjanak a kéz tisztaságáról, köhögés vagy tüsszentés esetén megfelelő módon viselkedjenek, és korlátozzák a lehetséges érintkezések számát). Figyeljen oda a fertőzésre utaló olyan jelekre, mint például a köhögés, ziháló légzés, tüsszögés, orrfolyás, torokfájás vagy láz. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha fertőzésre utaló tünetek bármelyikét észlelné az Itvisma-kezelés **előtt** vagy **után**. Amennyiben az Itvisma-kezelés megkezdése előtt fertőzése van, kezelőorvosa a kezelést elhalaszthatja mindaddig, amíg a fertőzés megszűnik.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

Az Itvisma-kezelés után nem adományozhat vért, szervet, szövetet vagy sejteket. Ennek oka, hogy az Itvisma génterápiás gyógyszer.

Egyéb gyógyszerek és az Itvisma

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Oltások

Mivel a kortikoszteroidok hatással lehetnek az immunrendszerre (a szervezet védelmére), előfordulhat, hogy a kezelőorvosa elhalasztja egyes oltások beadását, amíg Ön kortikoszteroid-kezelést kap (lásd 3. pont: „Hogyan kell alkalmazni az Itvisma-t?”). Ha bármilyen kérdése lenne, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Terhesség és szoptatás

Az Itvisma terhesség vagy szoptatás alatti alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az Itvisma-kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha szédülést tapasztal (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”). Először beszéljen kezelőorvosával.

Az Itvisma nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 3 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Itvisma-t?

Az Itvisma ajánlott adagja $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom (vg). Az Itvisma-t mindössze EGYSZER fogja megkapni.

Az Itvisma-t kórházban adják be Önnek az SMA-s betegek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett.

Az Itvisma-t a hát alsó régiójába adják be injekció formájában. Ezt a gerinccsapolásnak nevezett injekciót úgy végzik el, hogy tűt vezetnek be a gerincvelő körüli térbe. Az eljárás alatt nyugtató vagy altató hatású gyógyszert is kaphat. Az Itvisma beadása utáni ellátásáról kezelőorvosa gondoskodik.

Prednizolont (vagy más kortikoszteroidot) is fog kapni szájon át, melyet az Itvisma beadása előtt 24 órával kezdenek el adni. A kortikoszteroid adagja az Ön testtömegétől függ. Kezelőorvosa számolja ki a beadandó teljes adagot.

Az Itvisma beadása után hozzátétőlegesen 2 hónapig naponta kapja még a kortikoszteroid-kezelést, vagy amíg a májenzimszintjei le nem csökkennek egy elfogadható szintre. A kezelőorvos lassan lecsökkenti a kortikoszteroid adagját, amíg a kezelést teljesen le nem lehet állítani. Szóljon kezelőorvosának, ha hány a kortikoszteroid adagjának bevétele előtt vagy után – kezelőorvosa ilyenkor gondoskodik arról, hogy megkapja a teljes adagot.

Ha bármilyen további kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Forduljon sürgősen orvoshoz, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyike előfordul Önnél:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- sérülés után a szokásosnál hosszabb ideig tartó véraláfutás vagy vérzés – ezek a jelek alacsony vérlémezkeszámra (trombocitopénia) utalhatnak;
- idegproblémák, melyek befolyásolják a fájdalom-, hő- és tapintásérzetet (perifériás szenzoros neuropátia);
- bizsergés, zsibbadás, tűszúrásszerű érzés (fonákézés);
- a tapintás vagy az érzékelés csökkenése (hipoesztézia).

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen más mellékhatás kialakul Önnél. Ilyenek lehetnek az alábbiak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- orr- és torokfertőzés (felső légúti fertőzés);
- láz;
- hányás;
- fejfájás.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- emelkedett májenzimszinteket mutató vérvizsgálati eredmények;
- szédülés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Itvisma-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az alábbi információk kizárólag a gyógyszert elkészítő és beadó egészségügyi szakembereknek szólnak.

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az injekciós üveget fagyasztva (-60 °C-on vagy ez alatti hőmérsékleten) szállítják.

Az eredeti dobozban tárolandó.

Átvételkor az injekciós üveget azonnal hűtőbe (2 °C – 8 °C) kell helyezni tárolásra, az eredeti dobozban. Az Itvisma-kezelést el kell végezni az injekciós üveg átvételétől számított 14 napon belül.

Miután kiolvadt, a gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani. A gyógyszer az eredeti dobozban 14 napig hűtve tárolható, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten.

Miután a dózist felszívták a fecskendőbe, a készítmény legfeljebb 24 óráig tárolható 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, és ezen 24 órás időszakon belül legfeljebb 5 óráig lehet hűtőszekrényen kívül tartani.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmust tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert vagy a hulladékanyagokat a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Mivel ezt a gyógyszert orvos adja be, ezért ő felelős a készítmény helyes ártalmatlanításáért. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Itvisma?

- A készítmény hatóanyaga az onaszemnogén abeparvovek. Injekciós üvegenként $1,2 \times 10^{14}$ vektorgenom onaszemnogén abeparvoveket tartalmaz 3 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: trometamol, magnézium-klorid, nátrium-klorid, poloxamer 188, sósav (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz (lásd még 2. pont: „Az Itvisma nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Itvisma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Itvisma átlátszó vagy enyhén átlátszatlan, színtelen vagy halványfehér oldatos injekció.

Az Itvisma 1 db injekciós üveget tartalmazó dobozban érhető el; az injekciós üveg névleges töltőtérfogata 3 ml. Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Ausztria

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos: Használat előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Kezelés

- Az Itvisma-t aseptikusan kell kezelni, steril körülmények között.
- Az intrathecalis injekció beadása előtt az Itvisma-t szobahőmérsékletre kell temperálni. Az Itvisma-t hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között) hozzátétőlegesen 4 óra alatt, vagy szobahőmérsékleten (20 °C és 25 °C között) hozzátétőlegesen 1 óra alatt kell felolvasztani.
- Az Itvisma átlátszó vagy enyhén átlátszatlan, színtelen vagy halványfehér oldat. Ne alkalmazza ezt a gyógyszer, ha látható részecskéket, homályosodást vagy elszíneződést észlel a lefagyasztott készítmény felolvadását követően, a beadást megelőzően.
- Ne rázza fel!
- A kiolvasztott gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani.
- Kiolvadás után az Itvisma-t mihamarabb be kell adni. Miután a dózisnak megfelelő térfogatot felszívták a fecskendőbe, a készítmény legfeljebb 24 óráig tárolható hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten), és ezen 24 órás időszakon belül legfeljebb 5 óráig lehet hűtőszekrényen kívül tartani. Kezelje hulladékként a vektort tartalmazó fecskendőt, ha nem használják fel ezen időtartamon belül.

Elkészítés

- Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat (GMO-t) tartalmaz.
- Az Itvisma kezelése és beadása során személyi védőfelszerelést (kesztyűt, védőszemüveget, laboratóriumi köpenyt és alkarvédőt is ideértve) kell viselni.
- Az injekció előkészítése során gondoskodni kell arról, hogy az Itvisma oldat csak olyan tartozékokkal érintkezzen, amelyek az alábbi táblázatban felsorolt kompatibilis anyagokból készültek. Intrathecalis vagy neuroaxialis alkalmazásra szánt eszközöket kell alkalmazni.

Tartozékok Itvisma-val kompatibilis anyagai

Tartozék	Anyag
Felszíváshoz használt 18 vagy 19 G-s tű, maximum 40 mm hosszú	Rozsdamentes acél
5–10 ml-es fecskendő	Polipropilén
Fecskendőkupak ^a	Polipropilén, polietilén vagy metakrilát-akrilnitril-butadién-sztirol
22–27 G-s tű a gerinc szúrásához, maximum 156 mm hosszú	Rozsdamentes acél
^a Nem tartalmazhat polivinil-kloridot (PVC), biszfenol-A-t (BPA), bisz(2-etilhexil)-ftalátot (DEHP) vagy latexet	

Alkalmazás

Intrathecalis alkalmazásra. A kezelést intrathecalisan, lumbalpunctio kivitelezésével kell beadnia olyan egészségügyi szakembernek, aki tapasztalt a lumbalpunctio végrehajtásában.

- Közvetlenül a dózis beadása előtt szívja fel az injekciós üveg tartalmát a fecskendőbe, légtelenítse a fecskendőt, ellenőrizze, hogy 3 ml-es dózis van-e a fecskendőben, majd helyezze a kupakot a fecskendőre és vigye el oda, ahol beadják a betegnek.
- Ha a beteg klinikai státusza indokoltá teszi, szedáció alkalmazása mérlegelendő.
- Megfontolandó képalkotó eljárás alkalmazása az intrathecalis injekció beadásának elősegítése céljából.
- Az eljárással összefüggő súlyos szövődmények megelőzése céljából az intrathecalis injekció beadása előtt és után meg kell vizsgálni a beteget, nem léptek-e fel a lumbalpunctióval összefüggő állapotok.
- Az alkalmazás előtt 3 ml cerebrospinalis folyadékot (CSF) kell eltávolítani lumbalpunctióhoz használt tű segítségével.
- Az Itvisma-t egyszeri, intrathecalis bólus injekcióban adják be, hozzávetőlegesen 1–2 perc alatt.
- Az intrathecalis injekció beadása után a beteg Trendelenburg-helyzetbe helyezése javasolt (a klinikai állapot függvényében).

Véletlenszerű expozíció

Kerülni kell az Itvisma-val való véletlenszerű expozíciót.

A bőr véletlenszerű expozíciója esetén az érintett területet alaposan meg kell tisztítani (legalább 15 percig) szappannal és vízzel. A szem véletlenszerű expozíciója esetén az érintett területet alaposan át kell öblíteni vízzel, legalább 15 percig.

A kiömlött vagy kifröccsent Itvisma-t nedvszívó gézzel fel kell törölni, és az érintett területet fertőtleníteni kell hipóval, majd alkoholos törölkendővel. Minden tisztításra használt anyagot dupla zsákba kell helyezni és a biológiai hulladék kezelésére vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítani kell.

Ártalmatlanítás

Minden olyan anyagot, amely érintkezhetett az Itvisma-val (például injekciós üveg, a befecskendezéshez használt minden anyag, ideértve a steril kendőket és a tűket is) a biológiai hulladékok kezelésére vonatkozó helyi biztonsági előírások szerint kell ártalmatlanítani.