

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ ferjuefðamengi stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Ónasemnógen abeparvóvek er lyf ætlað til genameðferðar sem tjáir SMN-prótein manna (human survival motor neuron (SMN) protein). Það er raðbrigða adenótengd veirufurja af sermisgerð 9 (adeno associated virus serotype 9 (AAV9)) sem eftirmyndast ekki og inniheldur cDNA SMN-gensins sem stjórnast af efliröð úr stórfrumuveiru og β -aktín blendingsstýrli úr hænsnum.

Ónasemnógen abeparvóvek er framleitt í nýrnafrumulínu úr fósturvísnum manna með raðbrigðaerfðatækni.

2.2 Innihaldslýsing

Hvert stakskammta hettuglas inniheldur $1,2 \times 10^{14}$ ferjuefðamengi (vg) af ónasemnógen abeparvóveki í 3 ml af lausn. Tilgreindur styrkur ónasemnógen abeparvóvek stungulyfs til notkunar í mænuvökva er 4×10^{13} vg/ml og hvert hettuglas inniheldur útdraganlegt rúmmál sem nemur ekki minna en 3 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær eða örlítið ógegnæ, litlaus eða hvítleit lausn með sýrustig (pH) 7,7 til 8,3 og osmólalstyrk 390 til 430 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Itvisma er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum 2 ára og eldri með 5q mænutaugahrörnun (SMA) sem eru með stökkbreytingu í báðum samsætum á *SMN1* geni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð ætti að hefja og gefa á heilbrigðisstofnun undir umsjón læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með mænutaugahrörnun.

Áður en Itvisma er gefið er nauðsynlegt að framkvæma upphafsmælingar með rannsóknarprófum, þ.m.t. en takmarkast ekki við:

- AAV9 mótefnapróf með viðeigandi gilduðum prófum (sjá kafla 4.4),
- lifrarstarfsemi: alanínamínótransferasa (ALAT), aspartatamínótransferasa (ASAT) og heildargallrauða (sjá kafla 4.4),
- kreatínín, og
- heildarblóðfrumulalning (þar með talið blóðrauði og blóðflagnafjöldi) (sjá kafla 4.4).

Ráðlagt er að almennt heilsufar sjúklings sé stöðugt fyrir inndælingu (sjá kafla 4.4). Ekki hefur verið sýnt fram á hlutfall ávinnings og áhættu af notkun Itvisma hjá sjúklingum með öndunarbílun, í öndunarvél og/eða sem ekki geta kyngt.

Þar sem meðferðin er áfram til staðar í frumum sem skipta sér ekki, eiga sjúklingar sem áður hafa fengið meðferð með ónasemnógen abeparvóveki (allar íkomuleiðir) ekki að fá meðferð með Itvisma (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Itvisma er gefið sem stakur $1,2 \times 10^{14}$ vg skammtur.

Ónæmistemprandi meðferðaráætlun

Til að draga úr ónæmissvörun er mælt með ónæmistemprandi meðferð með barksterum. Aukning á lifrartransamínösum eða blóðflagnafækkun getur átt sér stað í kjölfar meðferðar (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef hægt er skal aðlaga bólusetningaráætlun sjúklingsins svo unnt sé að gefa barkstera samhliða, fyrir og eftir inndælingu með Itvisma (sjá kafla 4.5).

Tafla 1 sýnir ráðlagða ónæmistemprandi meðferðaráætlun fyrir og eftir inndælingu.

Tafla 1 Ráðlögð ónæmistemprandi meðferðaráætlun fyrir og eftir inndælingu

Fyrir inndælingu	24 klst. áður en Itvisma inndæling er gefin	Prednisólón til inntöku 1 mg/kg/dag (eða samsvarandi)
Eftir inndælingu	30 dagar (þ.m.t. dagurinn sem Itvisma var gefið)	Prednisólón til inntöku 1 mg/kg/dag (eða samsvarandi)
	Næstu 28 dagar:	Minnka skal smám saman altæka barkstera.
	<i>Hjá sjúklingum þar sem ekkert marktækt hefur komið fram (eðlileg klínísk skoðun, heildargallrauði og bæði ALAT og ASAT gildi eru lægri en $2 \times$ eðlileg efri mörk (ULN)) í lok 30 daga tímabilsins:</i>	Dragið smátt og smátt úr notkun prednisólons (eða samsvarandi ef annar barksteri er notaður), t.d. með því að minnka skammtinn vikulega um 0,20 mg/kg/dag á að minnsta kosti 4 vikum fyrir prednisólón til inntöku.
	eða	
	<i>Hjá sjúklingum með frávik á lifrarstarfsemi í lok 30 daga tímabilsins: halda skal áfram þar til ASAT og ALAT gildi eru lægri en $2 \times$ ULN og öll önnur matsgildi (t.d. heildargallrauði) ná eðlilegu bili á ný, en síðan skal minnka skammta smátt og smátt á næstu 28 dögum eða lengri tíma ef þarf.</i>	Altækir barksterar (sem samsvarar prednisólóni til inntöku sem nemur 1 mg/kg/dag) Minnka skal smám saman altæka barkstera.

Ef sjúklingar á einhverjum tímamarki svara ekki nægilega vel jafngildi prednisólons 1 mg/kg/dag til inntöku miðað við klínískt ástand, má íhuga tafarlausa ráðgjöf sérfræðings í meltingar- eða lifrarsjúkdómum ásamt aðlögun ráðlagðrar ónæmistemprandi meðferðar, m.a. aukinn skammt, lengra tímabil eða lengra tímabil þar sem skammtar barkstera eru minnkaðir (sjá kafla 4.4). Ef meðferð með barksterum til inntöku þolist ekki eða ber ekki árangur má íhuga gjöf barkstera í bláæð eftir því sem við á klínískt.

Ef lækurinn notar annan barkstera í stað prednisólons skal viðhafa svipuð viðmið og aðferðir við að minnka barksteraskammta að 30 dögum loknum, eftir því sem við á.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Itvisma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki skal íhuga aðlögun skammta.

Skert lifrastarfsemi

Íhuga skal vandlega hvort veita skuli meðferð með Itvisma hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4). Ekki skal íhuga aðlögun skammta.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Itvisma hjá börnum yngri en 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir börn á aldrinum 6 mánaða til < 2 ára á grundvelli þeirra. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum á aldrinum < 6 mánaða.

Fullorðnir

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir hjá sjúklingum 18 ára og eldri.

Lyfjagjöf

Til notkunar í mænuvökva. Gefa skal meðferð í mænuvökva með mænuástungu sem framkvæmd er af heilbrigðisstarfsmanni með reynslu af framkvæmd mænuástungna.

- Rétt áður en skammturinn er gefinn skal draga innihaldið upp úr hettuglasinu í sprautuna, fjarlægja loft úr sprautunni, staðfesta að rúmmál skammtsins í sprautunni sé 3 ml, setja lokið á sprautuna og afhenda á staðinn þar sem sjúklingurinn fær inndælinguna.
- Ef klínískt ástand sjúklingsins gefur ástæðu til skal íhuga að gefa róandi lyf.
- Íhuga má að nota myndgreiningartækni til að aðstoða við inndælingu í mænuvökva.
- Meta skal sjúklinginn fyrir og eftir inndælingu í mænuvökva með tilliti til hugsanlegs ástands sem tengist mænuástungu, til að koma í veg fyrir alvarlega fylgikvilla aðgerðar.
- Fyrir gjöf skal fjarlægja 3 ml af mænuvökva með mænustungunál.
- Itvisma er gefið sem stök inndæling í mænuvökva á u.þ.b. 1 til 2 mínútum.
- Eftir inndælingu í mænuvökva er ráðlagt að setja sjúklinginn í Trendelenburg legustellingu (háð klínísku ástandi sjúklings).

Sjá ítarlegar leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, meðhöndlun, útsetningu fyrir slysi og förgun lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ástæður fyrir frestun meðferðar

Vegna hættu á alvarlegri ónæmissvörun er ráðlagt að almennt heilsufar sjúklings sé stöðugt (t.d. vökva- og næringarástand, engar sýkingar til staðar, ástand öndunar) fyrir inndælingu. Fresta skal meðferð með Itvisma hjá sjúklingum með sýkingu, hvort sem um er að ræða bráða (t.d. í öndunarfærum) eða langvinna sýkingu sem ekki hefur náðst stjórn á, þar til sýkingin er horfin og sjúklingurinn klínískt stöðugur. Klínísk teikn eða einkenni sýkingar skulu ekki vera til staðar þegar inndæling er gefin.

Fyrirliggjandi ónæmi gegn AAV9

Í klínískum rannsóknum á Itvisma þurftu mótefnatítrar gegn AAV9 í sermi sjúklinga að vera $\leq 1:50$ í upphafi. Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun Itvisma hjá sjúklingum með hækkuð á mótefnatítrum gegn AAV9.

Eiturverkanir á lifur

Eiturverkanir á lifur sem einkennast yfirleitt af hækkuðu gildi ALAT og/eða ASAT hafa komið fram við inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva (sjá kafla 4.8). Til þess að draga úr hugsanlegum aminótransferasa hækkuðum skal gefa öllum sjúklingum altækan barkstera fyrir og eftir inndælingu í mænuvökva. Aðlögun ónæmistemprandi meðferðar getur verið nauðsynleg vegna ónæmismiðlaðra eiturverkana á lifur, m.a. lengri meðferðartími, aukinn skammtur, eða skammtar barkstera minnkaðir á lengri tíma (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi eða bráða veirusýkingu í lifur geta verið í aukinni hættu á lifrarskaða. Sjúklingar með hækkuð lifrarpróf hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum á inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva.

Áður en inndæling ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva fer fram skal lifrarstarfsemi metin hjá öllum sjúklingum með klínískri skoðun og rannsóknarprófum. Hafa skal reglulegt eftirlit með lifrarstarfsemi í a.m.k. 3 mánuði eftir inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva og oftast eftir því sem við á klínískt. Meta skal vikulega ASAT, ALAT og heildargallrauða fyrsta mánuðinn eftir inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva og allan tímann sem skammtar barkstera eru minnkaðir. Ef sjúklingur er klínískt stöðugur og án marktækra niðurstaðna mælinga í lok tímans sem skammtar barkstera eru minnkaðir á að fylgjast áfram með lifrarstarfsemi á tveggja vikna fresti í mánuði í viðbót. Ekki skal íhuga að minnka skammta prednisólons fyrr en gildi ASAT/ALAT eru innan við $2 \times \text{ULN}$ (sjá kafla 4.2).

Sjúklinga með versnandi niðurstöður lifrarprófa og/eða teikn eða einkenni bráðra veikinda á að meta tafarlaust og hafa undir nánu eftirliti. Ef grunur er um lifraskaða er ráðlagt að framkvæma frekari rannsóknir (t.d. albúmín, prótrombíními, PTT og INR). Ráðlagt er að leita strax ráða hjá sérfræðingi í meltingar- eða lifrarsjúkdómum, eftir því sem þörf er á.

Blóðflagnafæð

Skammvinn fækkun blóðflagna kom yfirleitt fram á fyrstu vikunni eftir inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva. Í flestum tilvikum var blóðflagnafjöldi $> 75 \times 10^9/l$ og náði aftur upphafsgildi tveimur vikum eftir inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva.

Mæla skal blóðflagnafjölda fyrir inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva og hafa skal eftirlit með honum reglulega eftir það, að minnsta kosti vikulega fyrsta mánuðinn og eftir klínískum þörfum, þar til blóðflagnafjöldi nær upphafsgildum á ný.

Segasmáæðakvilli (thrombotic microangiopathy)

Segasmáæðakvilli getur komið fram. Segasmáæðakvilli einkennist af blóðflagnafæð, rauðalosblóðleysi í smáæðum (microangiopathic haemolytic anaemia) og bráðum nýrnaskaða. Samhliða virkjun ónæmiskerfisins (t.d. sýkingar, bólusetningar) getur verið samverkandi þáttur.

Ráðlagt er að veita teiknum og einkennum segasmáæðakvilla tafarlausa athygli því segasmáæðakvilli getur verið lífshættulegur eða banvænn.

Blóðflagnafæð er lykilbirtingarmynd segasmáæðakvilla. Því skal hafa reglulegt eftirlit með blóðflagnafjölda eftir inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva sem og með teiknum og einkennum segasmáæðakvilla, svo sem háþrýstingi, marblettum af litlu tilefni, krömpum og minnkuðu þvagmagni. Ef þessi teikn og einkenni koma fram þegar blóðflagnafæð er til staðar skal tafarlaust framkvæma frekara greiningarmat á rauðalosblóðleysi og truflun á nýrnastarfsemi. Ef klínísk teikn, einkenni og/eða rannsóknaniðurstöður sem samræmast segasmáæðakvilla koma fram skal tafarlaust ráðfæra sig við blóðsjúkdómalækni og/eða nýrnalækni til að meðhöndla segasmáæðakvilla samkvæmt klínískum ráðleggingum. Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um teikn og einkenni segasmáæðakvilla og skal ráðleggja þeim að leita tafarlaust lækni aðstoðar ef slík einkenni koma fram.

Útlægur skyntaugakvilli

Útlægur skyntaugakvilli hefur komið fram í tengslum við inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva. Gjöf ónasemnógen abeparvóveks með inndælingu í mænuvökva getur valdið skyneinkennum (t.d. dofa, náladofa, stingjum eða verk í handleggjum, höndum, fótleggjum og/eða fótum) sem hafa komið fram um það bil þremur vikum eftir inndælingu í klínískum rannsóknum. Einkenni sem þarfnast meðhöndlunar með annarri meðferð geta verið þrálát, en geta einnig batnað smám saman með tímanum (sjá kafla 4.8). Skyneinkennum sem benda til útlægs skyntaugakvilla geta einnig verið hluti af eðlilegu sjúkdómsferli mænutaugahrönnunar (SMA).

Íhuga skal heildar taugafræðilegt mat og önnur próf og/eða meðhöndlun einkenna í samræmi við klíníska birtingarmynd hjá sjúklingnum. Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um teikn og einkenni útlægs skyntaugakvilla og ráðleggja þeim að láta lækinn strax vita ef slík einkenni koma fram.

Hætta á æxlismyndandi áhrifum af völdum innlimunar veirufurja

Fræðileg hætta er á æxlismyndandi áhrifum af völdum hugsanlegrar innlimunar erfðaefnis AAV veirufurju ónasemnógen abeparvóveks í genamengi sjúklingsins.

Inndæling ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva felur í sér AAV9 veirufurju sem eftirmyndast ekki, með erfðaeefni sem er að mestu episóm. Greint hefur verið frá handahófskenndri innlimun erfðaefnis raðbrigða AAV veirufurja í erfðaeefni manna í tengslum við AAV genameðferðir. Klínísk þýðing einstakra tilvika þar sem innlimun á sér stað er ekki þekkt en viðurkennt er að einstök tilvik innlimunar geta hugsanlega aukið hættu á æxlismyndandi áhrifum.

Hingað til hefur ekki verið tilkynnt um nein tilfelli illkynja sjúkdóma í tengslum við inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva. Ef æxli finnst skal hafa samband við markaðsleyfishafa til að fá ráðleggingar um hvernig taka á sýni til prófunar hjá sjúklingi.

Gjöf á blóði, líffærum, vefjum og frumum

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með ónasemnógen abeparvóveki til inndælingar í mænuvökva mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 3 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Bólusetningar

Ef mögulegt er skal aðlaga bólusetningaráætlun á þann hátt að unnt sé að gefa samhliða meðferð með barksterum fyrir og eftir inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva. Mælt er með árstíðabundinni fyrirbyggjandi bólusetningu gegn RS-veiru (respiratory syncytial virus). Ekki skal gefa lifandi bóluefni á borð við bóluefni við mislingum, hettusótt og rauðum hundum (MMR) og hlaupabólubóluefni hjá sjúklingum sem fá steraskammta sem bæla ónæmiskerfið (þ.e. ≥ 2 vikur með daglegri skömmtun 20 mg eða 2 mg/kg líkamsþyngdar af prednisólóni eða sambærilegu lyfi).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ónasemnógen abeparvóveks hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvort ónasemnógen abeparvóvek geti hugsanlega borist í fóstur hjá mönnum. Konur sem eru þungaðar eða geta orðið þungaðar eiga því einungis að fá meðferð með Itvisma eftir ítarlegt mat á ávinningi og áhættu.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort ónasemnógen abeparvóvek finnst í brjóstamjólk, áhrif þess á barn sem er á brjósti eða áhrif þess á mjólkurmyndun. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ónasemnógen abeparvóveks á frjósemi hjá mönnum. Í frjóseminrannsóknum á dýrum hafði ónasemnógen abeparvóvek ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns músum við skammta sem námu allt að $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg og gefnir voru í bláæð (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Inndæling ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sundli (sjá kafla 4.8) skulu forðast akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Öryggisupplýsingarnar sem koma fram í þessum kafla koma frá 127 sjúklingum í rannsóknum COAV101B12301, COAV101B12302 og COAV101A12102 yfir 52 vikna eftirfylgnitímabil (sjá kafla 5.1). Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um eftir gjöf Itvisma voru sýking í efri öndunarfærum (41,7%), sóthiti (36,2%), uppköst (28,3%), höfuðverkur (13,4%) og hækkun lifrarensíma (9,4%). Þær alvarlegu aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru uppköst (2,4%), hækkun lifrarensíma (1,6%), höfuðverkur (1,6%) og sóthiti (1,6%). Aukaverkanirnar sem greint var frá voru svipaðar í öllum rannsóknunum.

Tafla yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem fram komu við notkun Itvisma hjá sjúklingum sem fengu inndælingu í mænuvökva með ráðlagða skammtinum koma fram í töflu 2. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðniflokkar eru skráðir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Tafla yfir aukaverkanir vegna Itvisma

Aukaverkanir samkvæmt MedDRA líffærakerfum/kjörheiti og tíðni	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Sýking í efri öndunarferum ^{a)}
Blóð og eitlar	
Algengar	Blóðflagnafæð ^{b)}
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur ^{c)}
Algengar	Sundl ^{c)}
Algengar	Útlægur skyntaugakvilli ^{d)}
Algengar	Snertiskynsminnkun
Algengar	Náladofi
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Uppköst
Lifur og gall	
Algengar	Hækkun lifrarendíma ^{e)}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Sóthiti
^{a)} Sýking í efri öndunarferum felur í sér sýkingu í efri öndunarferum, veirusýkingu í efri öndunarferum, nefbólgu og verk í munni og koki.	
^{b)} Blóðflagnafæð felur í sér blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna.	
^{c)} Aukaverkanir sem taldar eru tengjast mænuástungunni.	
^{d)} Útlægur skyntaugakvilli felur í sér útlægan skyntaugakvilla og útlægan taugakvilla.	
^{e)} Hækkun lifrarendíma felur í sér hækkun lifrarendíma, hækkun alanínámínótransferasa, hækkun aspartatámínótransferasa, lifrabólgu, of há gildi transamínasa í blóði (hypertransaminasaemia) og óeðlilega lifrarstarfsemi.	

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Útlægur skyntaugakvilli

Í klínískum rannsóknum hafa komið fram tilvik útlægs skyntaugakvilla (1,6%) innan u.þ.b. þriggja vikna frá gjöf Itvisma. Sjúklingar voru með snertiskynsminnkun og náladofa. Í þessum tilvikum var þörf á langvarandi meðhöndlun einkenna og sum einkenni höfðu ekki gengið að fullu til baka við lok rannsóknarinnar (sjá kafla 4.4).

Frávik í niðurstöðum lifrarprófa

Í klínískum rannsóknum fengu allir sjúklingar fyrirbyggjandi meðferð með barksterum. Meirihluti sjúklinga fékk ráðlögðu ónæmistemprandi meðferðaráætlunina sem stóð yfir í að miðgildi u.þ.b. 60 daga (sjá kafla 4.2). Hækkun á ASAT eða ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ kom fram hjá 4,7% sjúklinga í kjölfar Itvisma gjafar. Hækkunir á transamínósum í sermi gengu til baka við meðferð með prednisoloni og sjúklingar náðu sér aftur án klínískra afleiðinga.

Mótefnamyndun

Í klínísku rannsóknunum COAV101B12301 og COAV101B12302, eftir staka inndælingu með Itvisma, kom fram aukning á mótefnatítur gegn AAV9 í sermi miðað við upphafsgildi hjá öllum sjúklingum. Miðgildi mótefnatíturs gegn AAV9 í sermi 12 mánuðum eftir inndælingu með Itvisma voru > 1:800.000 í báðum rannsóknunum. Ekki var hægt að finna skýra tengingu milli magns mótefna gegn AAV9 eftir gjöf og niðurstaðna varðandi öryggi eða taps á verkun hjá rannsóknarþýðinu á eftirfylgnitímabilinu sem stóð yfir í 12 mánuði eftir skammt.

Á 12 mánaða tímabilinu eftir inndælingu Itvisma í rannsóknunum COAV101B12301 og COAV101B12302 komu fram jákvæð mótefni gegn SMN hjá 5/75 (6,7%) og 2/27 (7,4%) sjúklinga sem fengu meðferð með Itvisma, tilgreint í sömu röð. Ekki er hægt að finna skýra tengingu milli jákvæðrar mótefnasvörunar gegn SMN og öryggis eða verkunar Itvisma á eftirfylgnitímabilinu sem stóð yfir í 12 mánuði eftir skammt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum varðandi ofskömmtun Itvisma. Skammturinn af Itvisma er stakur, fastur skammtur og er einungis gefinn einu sinni. Því er ofskömmtun talin ólíkleg.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við sjúkdómum í stoðkerfi, ATC-flokkur: M09AX09

Verkunarháttur

Ónasemnógen abeparvóvek er ætlað til genameðferðar og hannað til þess að færa starfhæft eintak SMN-gensins (*SMN1*) inn í veiruleiddar frumur til þess að vinna á eingena orsök sjúkdómsins mænutaugahrörnnunar (SMA). Með því að veita aðra leið til að tjá SMN-prótein í hreyfitaugungum er búist við að það auki lifun og starfsemi veiruleiddra hreyfitaugunga.

Ónasemnógen abeparvóvek er raðbrigða AAV ferja sem eftirmyndast ekki og notar AAV9 veiruhjúp til þess að veita stöðugt og fyllilega starfhæft aðflutt SMN mannagen. *SMN1* genið sem er að finna í ónasemnógen abeparvóveki er hannað til þess að sitja sem episóm í erfðafni í kjarna veiruleiddra frumna og er í stöðugri tjáningu í frumum sem hafa gengist undir mítósuskiptingu. Aðflutta genið er flutt inn í markfrumurnar sem sjálfsmfallandi tvíþátta sameind. Aðflutta genið er virkjað með samfelldum styrli (β-aktín blendingi úr hænsnum sem efldur er með stórfrumuveiru) sem veldur samfelldri og viðvarandi tjáningu SMN-próteinsins. Staðfesting á verkunarhættinum er fyrst og fremst fengin úr forklínískum rannsóknum.

Verkun og öryggi

COAV101B12301 (STEER) 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mænutaugahrörnun

Þetta er 52 vikna, slembuð, tvíblind, fjölsetra rannsókn með samanburði við sýndarmeðferð (sham-controlled).

Verkun var metin hjá 126 sjúklingum með mænutaugahrörnun á aldrinum 2 ára til < 18 ára sem höfðu ekki áður fengið meðferð og gátu setið en höfðu aldrei getað gengið án stuðnings. Sjúklingar fengu Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) með inndælingu í mænuvökva með mænuástungu (n=75) eða sýndarmeðferð (n=51) samkvæmt slembivali í hlutfallinu 3:2. Slembivalinu var lagskipt eftir aldri og HFMSE skori (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded score) fyrir meðferð, sem mælt var á skimunartímabilinu (at screening). Sjúklingar með hækkaða (hlutfallið > 1:50) sermistitra af mótefnum gegn AAV9 í upphafi voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Aðalendapunkturinn var breytingin á heildarskori HFMSE frá upphafi til loka eftirfylgni, skilgreint sem meðaltalið af matinu sem gert var í viku 48 og viku 52, hjá heildarrannsóknarþýðinu (aldurshópurinn 2 til < 18 ára) fyrir Itvisma samanborin við sýndarmeðferð. Hlutfall sjúklinga sem höfðu náð að minnsta kosti 3-punkta bætingu á heildarskori HFMSE frá upphafi til loka eftirfylgni var aukaendapunktur. HFMSE metur hreyfigetu sjúklinga með mænutaugahrörnun sem eru með takmarkaða rólfærni og samanstendur af 33 þáttum með stiga kvarða og metur hreyfingu sem er allt frá því að geta setið til þess að geta gengið upp stiga. Fyrir hvern þátt er hægt að fá stig á bilinu frá 0 til 2, með heildarskor að hámarki 66. Fleiri stig gefa til kynna betri hreyfigetu. Annar aukaendapunktur var breyting á RULM (revised upper limb module) við lok eftirfylgni. RULM er sérhæft mat á mænutaugahrörnun sem notað er til að meta (nærlæga og fjarlæga) hreyfigetu efri útlíma. RULM samanstendur af 19 þáttum með stiga kvarða (hægt er að gefa 18 þáttum stigin 0 til 2 og 1 þætti stigin 0 til 1) og mest er hægt að ná 37 stigum, þar sem fleiri stig gefa til kynna betri hreyfigetu.

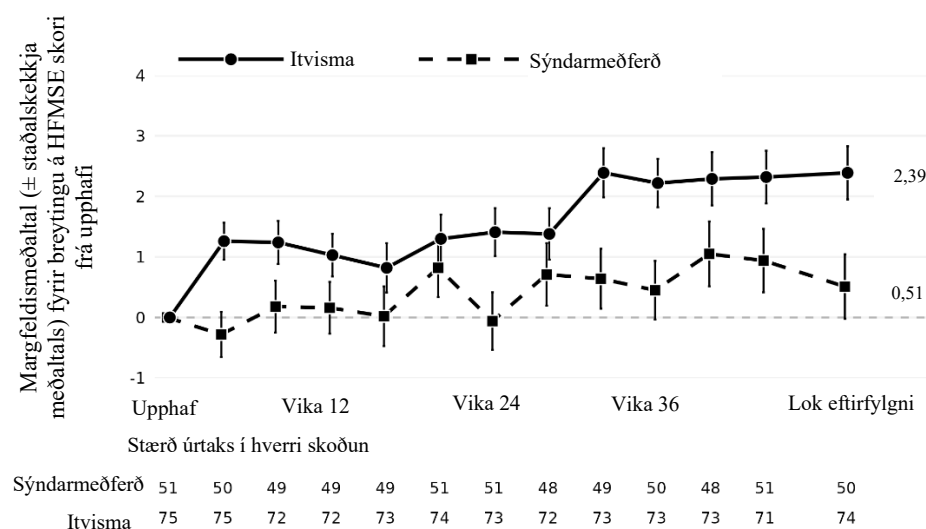
Aldur á skimunartímabili var að miðgildi 4,54 ár (á bilinu: 2,0 til 16,5 ára) og miðgildi tilkynnts aldurs þegar klínísk teikn og einkenni mænutaugahrörnunar komu fyrst fram var 11 mánuðir (á bilinu: 6 til 33 mánaða). Mesti áfangi hreyfigetu sem sjúklingur hafði nokkurn tímann náð var m.a. að geta setið, staðið með eða án stuðnings, eða að geta gengið með stuðningi. Í upphafi var meðalskor HFMSE 17,97 hjá hópnum sem fékk meðferð með Itvisma og 18,17 hjá hópnum sem fékk sýndarmeðferð. Í upphafi var meðalskor RULM 16,52 hjá hópnum sem fékk meðferð með Itvisma og 17,42 hjá samanburðarhópnum sem fékk sýndarmeðferð. Jafnvægi var á lýðfræðilegum einkennum milli Itvisma hópsins og sýndarmeðferðar hópsins.

Greiningin á aðalendapunktinum sýndi tölfræðilega marktæka og klínískt mikilvæga bætingu á HFMSE skori frá upphafi og til loka eftirfylgni fyrir hópinn sem fékk meðferð með Itvisma samanborið við hópinn sem fékk sýndarmeðferð (tafla 3 og mynd 1).

Tafla 3 Aðalendapunktur í rannsókn COAV101B12301

Endapunktur	Sjúklingar sem fengu meðferð með Itvisma (N=75)	Samanburðarhópur sem fékk sýndarmeðferð (N=51)
Meðaltal heildarskors HFMSE í upphafi (staðalfrávik)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Meðaltal heildarskors HFMSE við lok eftirfylgni ¹ (staðalfrávik)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Breyting á heildarskori HFMSE ² frá upphafi og til loka eftirfylgni hjá heildarrannsóknarþýðinu (aldurshópur 2 til < 18 ára) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Mismunur miðað við sýndarmeðferð Mat (95% öryggisbil)	1,88 (0,51 – 3,25)	
¹ Lok eftirfylgni var skilgreint sem meðaltalið af matinu sem gert var í viku 48 og viku 52		
² Mat gert á heildargreiningarþýðinu (FAS), sem innihélt alla þátttakendur sem fengu skammt með Itvisma eða gengust undir sýndarmeðferð		
³ Margfeldismeðaltal (staðalskekkja meðaltals)		
⁴ MMRM (mixed model repeat measure) greiningin ásamt föstum áhrifum fól í sér meðferð, áætlaða skoðun, meðferð út frá íhlutun við skoðun, lagskiptingu og heildarskor HFMSE í upphafi sem skýribreytu.		

Mynd 1 Breyting á HFMSE frá upphafi fyrir sjúklinga á aldrinum 2 til < 18 ára í rannsókn COAV101B12301



Skýring: Niðurstöður sýna margfeldismeðaltal ± staðalskekkju meðaltals; tímapunktur staðsettur mitt á milli eru aðeins lýsandi og hafa ekki verið leiðréttir með tilliti til margfeldni.

Breyting á RULM frá upphafi til loka eftirfylgni var metin fyrir hópinn sem fékk Itvisma og samanburðarhópinn sem fékk sýndarmeðferð. Hækkun margfeldismeðaltals á heildarskori RULM frá upphafi til loka eftirfylgni var 2,44 stig hjá hópnum sem fékk meðferð með Itvisma og 0,92 stig hjá samanburðarhópnum sem fékk sýndarmeðferðina. Meðferðarmunurinn sem var 1,52 stig fyrir hópinn sem fékk meðferð með Itvisma var ekki tölfræðilega marktækur (95% öryggisbil: 0,34; 2,71) með alfa-stigið 0,0025 fyrir hverja endurtekna prófun (multiple testing) í áætlun sem var ákveðin fyrirfram.

Prósenthlutfall sjúklinga sem voru með minnst 3-stiga bætingu á heildarskori HFMSE frá upphafi og til loka eftirfylgni var tölulega hærra fyrir hópinn sem fékk meðferð með Itvisma (39,2%) en samanburðarhópinn sem fékk sýndarmeðferð (26,0%), þó svo að munurinn væri ekki tölfræðilega marktækur (gagnlíkindahlutfall (OR): 2,03; 95% öryggisbil: 0,9; 4,57).

Haldið var áfram að fylgjast með 67 af sjúklingunum 75 úr COAV101B12301 sem fengu Itvisma í 3 mánuði til viðbótar eftir lok eftirfylgni. Yfir samanlagt eftirfylgnitímabil sem var allt að 15 mánuðir eftir gjöf Itvisma, hélt meðalskor HFMSE áfram að hækka, sem sýndi fram á bætta og viðvarandi hreyfigetu.

COAV101B12302 (STRENGTH) 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mænutaugahrörnun sem áður hafa fengið aðrar temprandi meðferðir við mænutaugahrörnun

Þetta er 3. stigs, opin, stakarma, fjölsetra rannsókn með inndælingu Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) í mænuvökva hjá 27 sjúklingum með mænutaugahrörnun á aldrinum 2 ára til < 18 ára (aldur við skimun var að miðgildi: 7,0 ár; á bilinu: 2,3 til 17,6 ára) sem hættu í fyrri meðferð við mænutaugahrörnun (nusinersen $n=21$, risdiplam $n=4$, nusinersen og risdiplam [ekki samhliða] $n=2$). Fyrir meðferðina með Itvisma, höfðu sjúklingar fengið fyrri meðferð með nusinerseni í að meðaltali 4,3 ár (á bilinu: 1,86 til 6,18 ár), og risdiplami í að meðaltali 3,0 ár (á bilinu: 0,39 til 6,28 ár). Allir sjúklingar gátu setið en höfðu aldrei getað gengið án stuðnings. Hreyfigeta sjúklinga í upphafi var m.a. að geta setið, staðið með eða án stuðnings og/eða gengið með stuðningi. Sjúklingar með hækkaða (hlutfallið > 1:50) sermistíttra af mótéfnunum gegn AAV9 í upphafi voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Í viku 52 sýndu sjúklingar að heildarhreyfigeta hætti að versna (overall stabilisation) sem mælt var með HFMSE ($n=21$), með meðalbreytingu (staðalfrávik) frá upphafi sem var 0,17 (2,88), og RULM ($n=21$), með meðalbreytingu (staðalfrávik) frá upphafi sem var 0,29 (2,85). Eftir að búið var að gera leiðréttingu fyrir aldri við upphafi rannsóknar, var leiðrétt meðalbreyting (margfeldismeðaltal) frá upphafi til viku 52 á heildarskori HFMSE 1,05 og á heildarskori RULM 0,59. Meirihluti sjúklinga sýndi að áföngum sem höfðu náðst hvað varðar hreyfigetu frá upphafi rannsóknar var viðhaldið eða að fleiri áföngum var náð í viku 52.

COAV101A12102 (STRONG) 1./2. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mænutaugahrörnun

Þetta er 1./2. stigs opin rannsókn þar sem Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) var gefið sem stök inndæling í mænuvökva hjá 25 sjúklingum á aldrinum 6 mánaða til < 5 ára þegar skömmun fór fram. Í upphafi rannsóknar hafði enginn sjúklingur fengið meðferð áður og allir sjúklingar gátu setið en höfðu aldrei getað staðið eða gengið án stuðnings. Sjúklingar með hækkaðan (hlutfallið > 1:50) sermistíttra af mótéfnunum gegn AAV9 voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Lagskipting var gerð með því að skipta sjúklingum í tvo hópa út frá aldri þegar skömmun fór fram (á aldrinum 6 mánaða til < 2 ára ($N=13$); 2 til < 5 ára ($N=12$)). Aldur þegar skömmun fór fram var að miðgildi 17,7 mánaða (á bilinu: 7 til 23 mánaða) í aldurshópnum 6 mánaða til < 2 ára, og 33,7 mánaða (á bilinu: 26 til 55 mánaða) í aldurshópnum 2 til < 5 ára. Aldur þegar klínísk teikn og einkenni mænutaugahrörnunar komu fyrst fram var að miðgildi 8,0 mánaða í aldurshópnum 6 mánaða til < 2 ára og 8,5 mánaða í aldurshópnum 2 til < 5 ára.

Aðalverkunarendapunkturinn hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 5 ára var breytingin á HFMSE í mánuði 12 frá upphafi eftir inndælingu með Itvisma. Meðalskor HFMSE (staðalfrávik) var 14,8 (9,98) í upphafi og 21,3 (11,94) í mánuði 12. Aðalgreiningin hjá þessum aldurshópi sýndi að breyting margfeldismeðaltals (95% öryggisbil) á HFMSE frá upphafi til mánaðar 12 nam 6,0 (3,7 til 8,3) stigum.

Aðalverkunarendapunkturinn fyrir sjúklinga á aldrinum 6 mánaða til < 2 ára var getan til að standa án stuðnings í að minnsta kosti 3 sekúndur (Bayley kvarði fyrir þroska ung- og smábarna (Bayley-III) – undirpróf fyrir grófhreyfingar þáttur #40), í einhverri skoðun frá því rannsókn hófst og þar til í mánuði 12 eftir inndælingu Itvisma. Aðalendapunkturinn náðist ekki, 1 af 13 sjúklingum náði þessum áfanga í mánuði 12.

Könnunargreiningar hjá sjúklingum á aldrinum 6 mánaða til < 2 ára sýndu bætta hreyfigetu í gróf- og fínhyfingum frá upphafi sem mældar voru með Bayley-III undirprófum gróf- og fínhyfinga. Allir sjúklingarnir 13 sýndu betra heildarskor á undirprófi fyrir gróf- og/eða fínhyfingar frá upphafi rannsóknar til mánaðar 12, með meðalbreytingu (staðalfrávik) frá upphafi sem var 6,7 (6,46) og 12,7 (3,71), tilgreint í sömu röð. Að auki, hækkaði skor HFMSE allra sjúklinga um á bilinu 1 til 14 stig (meðalbreyting ± staðalfrávik: 6,7 ± 4,72) miðað við mat á skori HFMSE í upphafi og til loka mánaðar 7 í undirhópi sjúklinga sem náðu 2 ára aldri meðan á rannsókninni stóð og til voru HFMSE gögn fyrir sem spönnuðu að minnsta kosti sjö mánuði (n=6) frá upphafi rannsóknar. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun hjá aldurshópnum 6 mánaða til < 2 ára.

Tólf af sjúklingunum 25 úr COAV101A12102 voru skráðir í langtíma rannsókn í allt að 7,2 ár. Þann 30. júní 2025 hafði meirihluti sjúklinga viðhaldið eða bætt hreyfigetu sína enn frekar. Níu af sjúklingunum 12 fengu samhliða meðferð með nusinersen eða risdiplam á einhverjum tímapunkti í langtíma rannsókninni. Ástæðan fyrir samhliðameðferðinni með nusinersen eða risdiplam er óþekkt og ekki er hægt að draga ályktun um meðferðaráhrif hjá þeim sjúklingum.

5.2 Lyfjahlvörf

Framkvæmdar voru rannsóknir á útskilnaði veiruferja með ónasemnógen abeparvóveki eftir inndælingu í mænuvökva þar sem lagt var mat á það magn erfðaefnisveiruferja sem hvarf brott úr líkamanum með munnvatni, þvagi, hægðum og seyti úr nefi.

Erfðaeefni veiruferja greindist í útskilnaðarsýnum eftir inndælingu ónasemnógen abeparvóveks í mænuvökva. Útskilnaður (losun) ónasemnógen abeparvóveks fór fyrst og fremst fram með hægðum. Meirihluti erfðaefnis verjuferjunnar (> 90%) var skilinn út innan 2 vikna frá því að skammturinn var gefinn. Hámarksútskilnaður með hægðum var áætlaður á bilinu 0,005% til 0,03% af heildarskammtinum. Hámarksþéttni útskilnaðar með hægðum var ~70 falt lægri eftir gjöf $1,2 \times 10^{14}$ vg í mænuvökva í COAV101B12301 samanborið við gjöf $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg í bláæð (rannsóknir AVXS-101-CL-302 og AVXS-101-CL-303).

Hjá einstaklingum á aldrinum 6 mánaða til < 2 ára eykst rúmmál mænuvökva 1,0 til 1,6 falt. Samkvæmt þessu getur útsetning fyrir ónasemnógen abeparvóveki í mænuvökva hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til < 2 ára verið allt að 1,6 falt meiri en hjá sjúklingum ≥ 2 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lífdreifing

Eftir inndælingu í mænuvökva hjá primötum öðrum en mönnum, dreifðust veiruferjurnar vel með síðari tjáningu aðflutta mRNA gensins. Mesta þéttni erfðaefnis veiruferja greindist í lifrinni, þar á eftir í mænuhnoða og mænu, með minnstu þéttni í kynkirtlum. Mesta þéttni aðflutta mRNA gensins hafði tilhneigingu til að vera í hjartanu, lifur og vöðvum.

Hjá músum sem fengu skammta af ónasemnógen abeparvóveki með lyfjagjöf í bláæð eða í heilahólf á degi 1 eftir got, mældust engar veiruferjur í kímlínufrumum karldýra og kvendýra í viku 3, 8 eða 24 eftir skömmun. Meðferð með scAAV9 veiruferjum hjá ungum primötum öðrum en mönnum, sem notaðar eru fyrir ónasemnógen abeparvóvek en voru hér með flúrljómandi grænu próteini eða mCherry sem aðflutta genið, sást veiruleiðing í eggfrumum (transduce oocytes) hjá kynþroska kvendýrum á aldrinum 13-17 mánaða, en ekki í sáðpíplum eða æxlunarfrumum hjá kynþroska karldýrum, eftir inndælingu í mænuvökva, í hnykils- og mænukylfuhít, eða í bláæð.

Hjá primötum öðrum en mönnum, var ekki sýnt fram á að háir sermistítrar mótefna gegn AAV9 sem voru til staðar (samsvarandi við títra-gildi hjá mönnum allt að 1:25.000) hefðu áhrif á dreifingu erfðaefnis með scAAV9 veiruferju (sem notuð er fyrir ónasemnógen abeparvóvek) í mænu eftir lyfjagjöf í mænuvökva.

Almennar eiturverkanir

Í 12 mánaða rannsókn á eiturverkunum sem gerð var hjá ungum primötum öðrum en mönnum, olli gjöf á stökum skammti af ónasemnógen abeparvóveki í mænuvökva í skömmtunum $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$, og $6,0 \times 10^{13}$ vg/dýr bráðri, lítilsháttar til í meðallagi einkjarna frumubólgu og taugahrörnun í mænuhnoða og þrenndarhnoða sem og öxulhrörnun og/eða tróðfrumnafjölgun í mænu í viku 6 eftir gjöf skammts. Í mánuði 12 höfðu þessi áhrif sem ekki voru ágeng gengið til baka að hluta eða að fullu. Engin klínísk samsvörun var merkjanleg við þessi áhrif hjá primötum öðrum en mönnum því er klínískt vægi fyrir menn ekki þekkt. Áhrif á lifur hjá ungum primötum öðrum en mönnum þ.m.t. hækkuð transamínasagildi og drep í stökum lifrarfrumum höfðu gengið að fullu til baka í mánuði 12. Ekki var hægt að finna gildin fyrir mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) þar sem bólga og hrörnun í miðtaugakerfi/mænuhnoða/þrenndarhnoða kom fram við lægsta skammtinn.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki farið fram með ónasemnógen abeparvóveki.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Í rannsóknum á frjósemi og snemmbroska fóstura (FEED) sem gerðar voru hjá músum sáust engin skaðleg áhrif á frjósemi karldýra eða kvendýra fyrir $1,1 \times 10^{13}$ og $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg skammta af ónasemnógen abeparvóveki sem gefnir voru í bláæð.

Í rannsókn á þroska fósturvísa/fóstura (EFD) hjá músum fengu ungafull dýr annaðhvort $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg eða $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg skammt af ónasemnógen abeparvóveki í bláæð á meðgöngudegi 6. Engin merki um eiturverkanir hjá móður, eiturverkanir hjá fósturi, vanskapandi áhrif eða skertan lífvænleika komu fram. Engin merki um ónasemnógen abeparvóvek erfðaeefni voru greinanleg í fósturveg á meðgöngudegi 18 þrátt fyrir að erfðaeefni veiruferja hafi verið til staðar í fylgju, eggjastokkum og legi.

Gildi fyrir mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) í EFD rannsókninni og FEED rannsóknunum eru $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, samsvarandi við að minnsta kosti 7 faldan ráðlagðan skammt sem byggir á líkamsþyngd gefinn með inndælingu í mænuvökva.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Trómetamín
Magnesíumklóríð
Natríumklóríð
Póloxamer 188
Saltsýra (til pH aðlögunar)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki skal blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Forðast skal að lyfið komist í snertingu við lækningatæki sem gerð eru úr pólývínýlklóríði (PVC), bisfenól-A (BPA), bis(2-etylhexýl) þalati (DEHP) eða latexi.

6.3 Geymslupól

2 ár

Eftir að lyfið hefur þiðnað

Þegar lyfið hefur þiðnað skal ekki frysta það aftur.

Má geyma í kæli við 2 °C til 8 °C í upprunalegu öskjunni í 14 daga. Skrá skal móttökudagsetningu á upprunalegu öskjuna áður en lyfið er geymt í kæli.

Þegar skammturinn hefur verið dreginn upp í sprautuna má geyma hana við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klst., þar með talinn er 5 klst. hámarkstími sem geyma má lyfið utan kælis innan 24 klst. tímabilsins. Farga skal sprautunni með veiruferjunni ef hún er ekki notuð innan þessa tímaramma.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í frysti (≤ -60 °C).

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C) strax og lyfið er móttekið.

Geymið í upprunalegu öskjunni.

Geymsluskilyrði eftir að lyfið hefur þiðnað, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Itvisma er í stakskammta gagnsæju hettuglasi (5 ml hringlaga olefin fjölliða) með tappa (20 mm klóróbútýlgúmmí) og innsigli (ál, smellulok), með lituðu loki (plast). Rúmmál áfyllinga í hverju hettuglasi er 3 ml.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þiðnun

- Látið Itvisma þiðna í kælinum (2 °C til 8 °C) í u.þ.b. 4 klst. eða við stofuhita (20 °C til 25 °C) í u.þ.b. 1 klst.
- Itvisma skal ná stofuhita áður en inndæling í mænuvökva fer fram.
- Itvisma er tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða hvítleit lausn. Ekki nota lyfið ef vart verður við agnir, lyfið er skýjað eða óeðlilegt að lit eftir að frosið lyf hefur þiðnað og áður en lyfjagjöf fer fram.
- Ekki hrista.
- Eftir að lyfið hefur þiðnað má ekki frysta það aftur.
- Eftir að Itvisma hefur þiðnað skal gefa það eins fljótt og auðið er. Þegar skammtarúmmálið hefur verið dregið upp í sprautuna má geyma hana í kæli (2 °C til 8 °C) í allt að 24 klst., þar með talinn er 5 klst. hámarkstími sem geyma má lyfið utan kælis innan 24 klst. tímabilsins. Farga skal sprautunni með veiruferjunni ef hún er ekki notuð innan þessa tímaramma.

Varúðarráðstafanir sem viðhafa skal áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

- Itvisma skal meðhöndla með smitgát í sæfðu umhverfi.
- Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.
- Nota skal hlífðarbúnað (þ.m.t. hanska, hlífðargleraugu, slopp og ermar) meðan á meðhöndlun eða gjöf Itvisma stendur.
- Hettuglasið verður að hafa þiðnað fyrir notkun. Ekki nota Itvisma nema það hafi þiðnað.
- Rétt áður en skammturinn er gefinn skal draga innihaldið upp úr hettuglasinu í sprautuna, fjarlægja loft úr sprautunni, staðfesta að rúmmál skammtsins í sprautunni sé 3 ml, setja lokið á sprautuna og afhenda á staðinn þar sem sjúklingurinn fær inndælinguna.
- Þegar inndælingin er undirbúin verður að tryggja að yfirborð allra íhluta sem koma í snertingu við Itvisma stungulyf innihaldi samrýmanleg efni sem talin eru upp í töflu 4. Íhlutir tækja verða að vera ætlaðir til notkunar í mænuvökva eða utan bast (neuraxial use).

Tafla 4 Efniviður íhluta sem eru samrýmanlegir við Itvisma

Íhlutur	Efniviður
18 til 19 G nál til að draga upp, hámarkslengd 40 mm	Ryðfrítt stál
5 til 10 ml sprauta ^a	Pólýprópýlen
Sprautulok ^a	Pólýprópýlen, pólýetýlen eða metakrílat-akrílónitríl-bútadíen-stýren
22 til 27 G mænustungunál, hámarkslengd 156 mm	Ryðfrítt stál
^a Má ekki framleiða með pólývínýlklóríði (PVC), bisfenól-A (BPA), bis(2-etylhexyl) þalati (DEHP) eða latexi	

Varúðarráðstafanir sem viðhafa skal við förgun og útsetningu fyrir lyfinu fyrir slysni

- Ef Itvisma hellist niður þarf að þurrka það upp með ídrægri grisju og sótthreinsa þarf svæðið sem efnið helltist á með klórlausn og síðan sprittþurrkum. Setja þarf allt efni sem notað var til hreinsunar í tvöfaldan poka og farga því í samræmi við gildandi viðmiðunarreglur um meðhöndlun lífræns úrgangs.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun lífræns úrgangs.
- Farga skal öllu efni sem kann að hafa komist í snertingu við Itvisma (t.d. hettuglasi, öllu efni sem notað er til inndælingar, þ.m.t. sæft skurðstofulín (drape) og nálar) samkvæmt gildandi viðmiðunarreglum um meðhöndlun lífræns úrgangs.
- Forðast skal útsetningu fyrir Itvisma fyrir slysni. Ef húð er útsett fyrir slysni skal hreinsa svæðið vandlega með sæpu og vatni í a.m.k. 15 mínútur. Ef augu eru útsett fyrir slysni skal skola svæðið vandlega með vatni í a.m.k. 15 mínútur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2038/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austurríki

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir notkun Itvisma í hverju aðildarríki þurfa markaðsleyfishafinn og heilbrigðisyfirvöld á hverjum stað að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, fyrirkomulag dreifingar og önnur atriði áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja í þeim aðildarríkjum sem Itvisma er markaðssett að öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem gert er ráð fyrir að ávísi, dreifi og gefi Itvisma verði séð fyrir eftirfarandi upplýsingapakka fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

- SmPC
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn eiga að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Áður en meðferð er hafin:
 - Meta bólusetningaráætlun sjúklings.
 - Upplýsa umönnunaraðila um megináhættu ásamt teiknum og einkennum við notkun Itvisma, þ.m.t. eiturveikun á lifur, blóðflagnafæð, útlægur skyntaugakvilli og segasmáæðakvilli; um nauðsyn reglulegra blóðþróa; um mikilvægi barksteranotkunar.
 - Upplýsa umönnunaraðila um nauðsyn þess að vera vel vakandi með tilliti til fyrirbyggjandi aðgerða, eftirlits og meðferðar sýkinga fyrir og eftir gjöf Itvisma.
 - Prófa sjúklinga fyrir AAV9 mótefnum.
- Meðan á meðferð stendur:
 - Athuga hvort almennt heilsufar sjúklings sé viðunandi fyrir gjöf Itvisma (t.d. að sýkingar hafi gengið til baka) eða hvort rétt sé að fresta lyfjagjöf.
 - Ganga úr skugga um að meðferð með barksterum hafi verið hafin fyrir gjöf Itvisma.
- Eftir meðferð:
 - Meðferð með barksterum á að halda áfram í a.m.k. 2 mánuði og ekki á að draga úr notkun þeirra fyrir en gildi ALAT/ASAT eru lægri en $2 \times \text{ULN}$ og öll önnur matsgildi, t.d. heildargallrauði, ná eðlilegu bili á ný
 - Náð og reglulegt eftirlit (klínískt og rannsóknaniðurstöður) með hverjum sjúklingi í a.m.k. 3 mánuði.
 - Meta fljótt sjúklinga með versnandi lifrarpróf og/eða teikn eða einkenni bráðra veikinda.
 - Ef sjúklingar svara ekki á fullnægjandi hátt meðferð með barksterum eða ef grunur er um lifraskaða á heilbrigðisstarfsmaður að leita ráða hjá sérfræðingi í meltingar- eða lifrarsjúkdómum.
 - Ef grunur er um segasmáæðakvilla á að ráðfæra sig við blóðsjúkdómalækni og/eða nýrnalækni.
- Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um teikn og einkenni útlægs skyntaugakvilla og ráðleggja þeim að láta lækinn strax vita ef slík einkenni koma fram. Ef grunur er um útlægan skyntaugakvilla skal íhuga heildar taugafræðilegt mat og önnur próf og/eða meðhöndlun einkenna í samræmi við klíníska birtingarmynd hjá sjúklingnum.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja í þeim aðildarríkjum sem Itvisma er markaðssett að allir umönnunaraðilar sjúklinga sem fyrirhugað er að fái meðferð með Itvisma eða þeirra sem hafa fengið Itvisma fái upplýsingapakka fyrir sjúkling sem inniheldur:

- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar fyrir umönnunaraðila sjúklings/sjúklinga

Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila sjúklings þurfa að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Upplýsingar um mænutaugahrörnun.
- Upplýsingar um Itvisma og hvernig það verkar.
- Að skilja áhættuna sem fylgir notkun Itvisma.
- Meðferð með Itvisma: Mikilvægar upplýsingar fyrir meðferð, á meðferðardaginn og eftir meðferð, þ.m.t. hvenær á að leita læknishjálp.
- Ráðlagt er að almennt heilsufar sjúklings sé viðunandi (t.d. vökva- og næringarástand og engar sýkingar til staðar) fyrir meðferð með Itvisma, annars þarf hugsanlega að fresta meðferðinni.
- Itvisma getur aukið hættu á óeðlilegri blóðstorknun í litlum blóðæðum (segasmáæðakvilli). Segasmáæðakvilli er alvarlegur og getur leitt til dauða. Láttu lækinn þinn eða barnsins strax vita ef þú tekur eftir einkennum eins og mari, flogum eða minnkuðum þvaglátum. Blóðpróf verða tekin reglulega hjá þér eða barninu til þess að athuga hvort fækkun hafi orðið blóðflögum sem taka þátt í blóðstorknun, að minnsta kosti vikulega fyrsta mánuðinn eftir meðferð. Frekara mat getur verið nauðsynlegt en það fer eftir gildum og öðrum teiknum og einkennum.
- Itvisma getur dregið úr fjölda blóðflagna (blóðflagnafæð). Tilfelli komu yfirleitt upp á fyrstu vikunni eftir að sjúklingnum var gefið Itvisma. Hugsanleg merki um fækkun blóðflagna sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart eftir að þú eða barnið hefur fengið Itvisma eru m.a. óeðlilegt mar og blæðing. Leitaðu til læknisins þíns eða barnsins ef þú sérð einkenni eins og mar eða blæðingu sem varir lengur en venjulega ef þú eða barnið hafið meitt ykkur.
- Itvisma getur leitt til hækkunar ensíma (prótein sem eru til staðar í líkamanum) sem framleidd eru í lifur. Í sumum tilvikum getur Itvisma haft áhrif á lifrarstarfsemi og valdið lifrarskaða. Hugsanleg einkenni sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart eftir að þú eða barnið fær lyfið eru m.a. uppköst, gula (gulnun húðar eða augnhvítu) eða skert árvekni. Láttu lækinn þinn eða barnsins tafarlaust vita ef þú tekur eftir einkennum sem benda til lifrarskaða. Þú eða barnið munið gangast undir blóðrannsókn til að athuga hversu vel lifrin starfar áður en meðferð er hafin með Itvisma. Þú eða barnið munið einnig gangast undir reglulegar blóðrannsóknir í a.m.k. 3 mánuði eftir meðferð til þess að fylgjast með hækkun lifrarsíma. Það fer eftir gildum og öðrum teiknum og einkennum hvort frekara mat sé nauðsynlegt.
- Þú eða barnið fáið barkstera eins og prednisólón fyrir meðferð með Itvisma og í um 2 mánuði eða lengur eftir meðferð með Itvisma. Barksterarnir munu hjálpa til við að hafa stjórn á áhrifum Itvisma eins og hækkun lifrarsíma sem getur orðið hjá þér eða barninu eftir meðferð með Itvisma.
- Láttu lækinn þinn eða barnsins vita um uppköst fyrir eða eftir meðferð með Itvisma til að vera viss um að þú eða barnið missið ekki úr skammt barkstera.
- Fyrir og eftir meðferð með Itvisma er mikilvægt að koma í veg fyrir sýkingar með því að forðast aðstæður sem geta aukið hættu á því að sjúklingurinn fái sýkingar. Umönnunaraðilar og þeir sem eru í nánú samneyti við sjúklinginn eiga að fylgja leiðbeiningum um fyrirbyggjandi aðgerðir gegn sýkingum (t.d. handþvottur, viðteknar venjur við hósta/hnerra, takmörkun snertingar). Láttu lækinn strax vita ef einkennum sem benda til sýkingar koma fram eins og t.d. öndunarferasýking (hósti, þung öndun, hnerri, nefrennsli, særindi í hálsi eða hiti) fyrir gjöf lyfsins þar sem hugsanlega þarf að fresta meðferðinni þar til sýkingin hefur gengið til baka, eða eftir meðferð með Itvisma þar sem það getur leitt til fylgikvilla þar sem tafarlaus læknishjálp getur verið nauðsynleg.
- Láttu lækinn þinn eða barnsins strax vita ef þú eða barnið finnur fyrir dofa, fiðringi, stingjum eða verk í handleggjum, höndum, fótleggjum og/eða fótum eftir að hafa fengið Itvisma. Þetta geta verið einkenni útlægs skyntaugakvilla.
- Aðrar mikilvægar upplýsingar (stuðningsmeðferð, sjúklingasamtök).
- Upplýsingar um hvernig hægt er að ná í lækinn sem ávísaði lyfinu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ ferjuerðamengi stungulyf, lausn
ónasemnógen abeparvóvek

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur ónasemnógen abeparvóvek af tilgreindum styrk sem nemur
 4×10^{13} ferjuerðamengi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig trómetamín, magnesíumklóríð, natríumklóríð, póloxamer 188, saltsýru og vatn fyrir
stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas (3 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í mænuvökva
Aðeins einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Þarf að nota innan 14 daga frá móttöku
Dagsetning móttöku:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í frysti við $\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Geymið í kæli strax og lyfið er mótttekið.
Geymið í upprunalegu öskjunni.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.
Farga skal ónotuðu lyfi eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun lífræns úrgangs.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2038/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ ferjuerfðamengi stungulyf, lausn
ónasemnógen abeparvóvek
Til notkunar í mænuvökva

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ ferjuerfðamengi stungulyf, lausn ónasemnógen abeparvóvek

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Ef þú ert umönnunaraðili barns sem fær meðferð með Itvisma skaltu athuga að þegar „þú“ kemur fyrir í fylgiseðlinum er átt við barnið, nema annað sé tekið fram.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Itvisma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Itvisma
3. Hvernig Itvisma er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig Itvisma er geymt
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Itvisma og við hverju það er notað

Itvisma er tegund lyfs sem kallast genameðferð og inniheldur virka innihaldsefnið ónasemnógen abeparvóvek. Verkun genameðferðarlyfs byggist á því að koma geni inn í líkamann til að leiðrétta erfðagalla. Genið berst inn í frumurnar þar sem þess er þörf með aðstoð breyttrar veiru sem veldur ekki sjúkdómi hjá mönnum.

Itvisma er notað til meðferðar við SMA (5q mænutaugahrörnun) sem er mjög sjaldgæfur, alvarlegur erfðasjúkdómur. Það er notað hjá fullorðnum, unglingum og börnum sem eru 2 ára og eldri með arfgengar stökkbreytingar (breytingar) sem hafa áhrif á gen sem kallast *SMN1*.

SMA kemur fram þegar genið sem er nauðsynlegt til að framleiða mikilvægt prótein, sem nefnist SMN-prótein, skortir eða ef gölluð útgáfa af því er til staðar. Skortur SMN-próteins veldur dauða tauga sem stjórna vöðvum (hreyfitaugungar). Þetta veldur því að vöðvar slappast og rýrna og síðan skorti á hreyfigetu.

Virka innihaldsefnið í Itvisma, ónasemnógen abeparvóvek, virkar þannig að það veitir fyllilega starfhæft eintak af SMN-geninu sem hjálpar líkamanum að framleiða nægilegt magn SMN-próteins til að hreyfitaugungar lifi og viðhaldist.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Itvisma

EKKI má nota Itvisma

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ónasemnógen abeparvóveki eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn mun gera mótefnapróf áður en meðferð hefst til að hjálpa til við að ákveða hvort lyfið henti þér.

Lifrarkvillar

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er gefið ef þú hefur verið með einhverja lifrarkvilla. Lyfið getur leitt til aukins magns ensíma (próteína) sem lifrin framleiðir, sem getur verið merki um lifrarkvilla, eða lifrarskaða. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sem benda til lifrarkvilla, þar með talið:

- uppköst;
- gula (gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar), eða;
- skert árvekni (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Þú munt gangast undir blóðrannsókn til að athuga hversu vel lifrin starfar áður en meðferð er hafin með Itvisma. Þú munt fá lyf sem kallast barksterar (t.d. prednisólón) til að hjálpa til við að meðhöndla hækkun lifrarensíma sem kann að koma fram eftir að þú færð Itvisma (sjá kafla 3 „Hvernig Itvisma er gefið“).

Þú munt einnig gangast undir reglulegar blóðrannsóknir í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð lýkur til þess að fylgjast með breytingum á lifrarstarfsemi. Þessar rannsóknir verða gerðar oftast fyrstu vikurnar eftir gjöf Itvisma og meðan þú ert á barksterameðferð, en sjaldnar eftir það ef lifrargildin eru ásættanleg.

Reglulegar blóðrannsóknir

Lyfið getur fækkað blóðflögum (blóðflagnafæð). Þú þarft að vera á varðbergi gagnvart hugsanlegum merkjum um fækkun blóðflagna eftir að þér er gefið Itvisma, eins og óeðlilegu mari eða blæðingu (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Flest tilvik fækkunar blóðflagna komu fram innan fyrstu þriggja viknanna frá því að sjúklingurinn fékk Itvisma.

Áður en meðferð með Itvisma hefst munt þú gangast undir blóðrannsókn til að athuga fjölda blóðfrumna (þar með talið rauðra blóðfrumna og blóðflagna) í líkamanum. Þú munt einnig gangast undir reglulegar blóðrannsóknir um nokkurt skeið eftir meðferðina til þess að fylgjast með breytingum á gildum blóðflagna.

Taugakvillar sem hafa áhrif á sársauka-, hita- og snertiskyn (útlægur skyntaugakvilli)

Útlægur skyntaugakvilli hefur komið fram við meðferð með Itvisma. Einkenni geta komið fram um það bil þremur vikum eftir að Itvisma er gefið. Hugsanleg einkenni sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart eftir að þú hefur fengið lyfið eru m.a. dofi, fiðringur, stingir eða verkur í handleggjum, höndum, fótleggjum og/eða fótum. Láttu lækinn strax vita ef einhver af þessum einkennum koma fram.

Óeðlileg blóðstorknun í litlum blóðæðum (segasmáæðakvilli)

Segasmáæðakvilli getur komið fram. Segasmáæðakvilli er alvarlegt ástand þar sem örsmáir blóðsegar myndast í minnstu blóðæðunum víðsvegar um líkamann. Hann tengist blóðflagnafæð, sem er fækkun blóðflagna (þættir sem hjálpa blóðinu að storkna) og eyðingu rauðra blóðfrumna. Hann getur verið lífshættulegur ef hann er ekki meðhöndlaður fljótt. Þessir blóðsegar geta haft áhrif á nýrun. Læknirinn gæti viljað fylgjast með blóðflagnafjölda og blóðþrýstingi. Áður en meðferð með Itvisma hefst verður gerð blóðrannsókn til að athuga kreatínínigildi sem gefa til kynna hvernig nýrun starfa. Hugsanleg einkenni sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart eftir að þú færð Itvisma eru meðal annars að mar kemur fram af litlu tilefni, krampar (flog) eða minnkuð þvaglát. Leitið strax lækni aðstoðar ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Hætta á æxlum í tengslum við mögulega innlimun í erfðafefni

Mögulegt er að genameðferðir á borð við Itvisma geti innlimast í erfðafefni frumna í mannslíkamanum. Þar af leiðandi getur Itvisma aukið hættu á æxlum vegna eðlis lyfsins. Þú skalt ræða þetta við lækinn. Ef æxli finnst er hugsanlegt að læknirinn vilji taka sýni til að meta það frekar.

Sýkingar

Sýking (t.d. kvef, flensa eða berkjungabólga) fyrir eða eftir meðferð með Itvisma getur leitt til alvarlegri fylgikvilla. Umönnunaraðilar og aðrir sem þú ert í nánú samneyti við eiga að fylgja leiðbeiningum um sýkingavarnir (t.d. handþvottur, viðtekna venjur við hósta/hnerra, takmörkun snertingar). Þú þarft að vera á varðbergi gagnvart einkennum sýkingar eins og hósta, andþyngslum, hnerra, nefrennsli, hálsbólgu eða hita. Láttu lækinn vita tafarlaust ef vart verður við einhver einkenni sem benda til sýkingar **fyrir** eða **eftir** meðferð með Itvisma. Ef þú ert með sýkingu fyrir meðferð með Itvisma gæti læknirinn frestað meðferðinni þar til sýkingin hefur gengið til baka.

Gjöf á blóði, líffærum, vefjum og frumum

Eftir að þú hefur fengið meðferð með Itvisma getur þú ekki gefið blóð, líffæri, vefi eða frumur. Þetta er vegna þess að Itvisma er genameðferð.

Notkun annarra lyfja samhliða Itvisma

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Bólusetningar

Þar sem barksterar geta haft áhrif á ónæmiskerfi (varnir) líkamans mun læknirinn hugsanlega ákveða að seinka sumum bólusetningum meðan þú færð meðferð með barksterum (sjá kafla 3 „Hvernig Itvisma er gefið“. Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Itvisma á meðgöngu eða við brjóstgjöf. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en meðferð með Itvisma fer fram.

Akstur og notkun véla

Ekki aka eða nota vélar er þú finnur fyrir sundli (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ráðfærðu þig fyrst við lækinn.

Itvisma inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 3 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig Itvisma er gefið

Ráðlagður skammtur af Itvisma er $1,2 \times 10^{14}$ ferjuefðamengi (vg). Itvisma er aðeins gefið EINU SINNI.

Itvisma verður gefið á sjúkrahúsi undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með SMA.

Itvisma er gefið með inndælingu í neðri hluta baks. Þessi inndæling sem kallast mænuástunga er gerð með því að setja nál í rýmið umhverfis mænuna. Þú gætir einnig fengið lyf til að hjálpa þér að slaka á eða sofa meðan á aðgerðinni stendur. Læknirinn mun sjá um eftirmeðferð eftir gjöf Itvisma.

Þú færð einnig prednisólón (eða annan barkstera) um munn, sem byrjað er að gefa 24 klst. áður en þú færð Itvisma. Skammturinn af barksterum fer eftir þyngd þinni. Læknirinn mun reikna út heildarskammtinn sem gefa skal.

Þér verður gefin barksterameðferð daglega í um 2 mánuði eftir skammtinn af Itvisma, eða þar til lifrarensímin lækka aftur niður í viðunandi gildi. Læknirinn mun minnka skammtinn af barksterum smátt og smátt þar til hægt er að stöðva meðferðina alveg. Láttu lækninn vita ef þú kastar upp áður eða eftir að þú tekur barksteraskammtinn. Læknirinn getur þá gengið úr skugga um að þú fáið allan skammtinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leitið tafarlaust til læknis ef þú færð einhverja af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- mar eða blæðing sem varir lengur en venjulega eftir að þú meiðist - þetta geta verið einkenni þess að blóðflögur séu fáar (blóðflagnafæð)
- taugakvillar sem hafa áhrif á sársauka-, hita- eða snertiskyn (útlægur skyntaugakvilli)
- tilfinningar eins og dofi, fiðringur og náladofi
- skert snerti- eða tilfinningaskyn (snertiskynsminnkun)

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð einhverjar aðrar aukaverkanir. Þær kunna m.a. að vera eftirfarandi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýking í nefi og hálsi (efri öndunarfærum)
- hiti
- uppköst
- höfuðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hækkuð gildi lifrarensíma sjást í blóðrannsókn
- sundl

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig Itvisma er geymt

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum sem munu útbúa og gefa lyfið.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á hettuglasinu og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Hettuglasið verður flutt í frysti (við eða undir -60 °C).

Geymið í upprunalegu öskjunni.

Þegar hettuglasið er mótttekið skal setja það tafarlaust í kæli við 2 °C til 8 °C í upprunalegu öskjunni. Hefja skal meðferð með Itvisma innan 14 daga eftir að hettuglasið er mótttekið.

Þegar lyfið hefur þiðnað skal ekki frysta það aftur og geyma má það í kæli við 2 °C til 8 °C í upprunalegu öskjunni í 14 daga.

Þegar skammturinn hefur verið dreginn upp í sprautuna má geyma hana við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klst., þar með talinn er 5 klst. hámarkstími sem geyma má lyfið utan kælis innan 24 klst. tímabilsins.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun lífræns úrgangs. Þar sem lyfið er gefið af lækni er læknirinn ábyrgur fyrir réttri förgun lyfsins. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Itvisma inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ónasemnógen abeparvóvek. Hvert hettuglas inniheldur $1,2 \times 10^{14}$ ferjuefðamengi (vg) af ónasemnógen abeparvóveki í 3 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru trómetamín, magnesíumklóríð, natríumklóríð, póloxamer 188, saltsýra (til að stilla sýrustig) og vatn fyrir stungulyf (sjá einnig kafla 2 „Itvisma inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Itvisma og pakkingastærðir

Itvisma er tært eða örlítið ógegnsætt, litlaust eða hvítleitt stungulyf, lausn.

Itvisma er í öskju með einu hettuglasi sem inniheldur heildarrúmmál sem nemur 3 ml. Hvert hettuglas er aðeins einnota.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austurríki

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt: Lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir notkun.

Hvert hettuglas er aðeins einnota.

Meðhöndlun

- Itvisma skal meðhöndla með smitgát í sæfðu umhverfi.
- Itvisma skal ná stofuhita áður en inndæling í mænuvökva fer fram. Látið Itvisma þiðna í kælinum (2 °C til 8 °C) í u.þ.b. 4 klst. eða við stofuhita (20 °C til 25 °C) í u.þ.b. 1 klst.
- Itvisma er tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða hvítleit lausn. Ekki nota lyfið ef vart verður við agnir, lyfið er skýjað eða óeðlilegt að lit eftir að frosið lyf hefur þiðnað og áður en lyfjagjöf fer fram.
- Ekki hrista.
- Eftir að lyfið hefur þiðnað má ekki frysta það aftur.
- Eftir að Itvisma hefur þiðnað skal gefa það eins fljótt og auðið er. Þegar skammtarúmmálið hefur verið dregið upp í sprautuna má geyma hana í kæli (2 °C til 8 °C) í allt að 24 klst., þar með talinn er 5 klst. hámarkstími sem geyma má lyfið utan kælis innan 24 klst. tímabilsins. Farga skal sprautunni með veiruferjunni ef hún er ekki notuð innan þessa tímaramma.

Undirbúningur

- Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.
- Nota skal hlífðarbúnað (þ.m.t. hanska, hlífðargleraugu, slopp og ermar) meðan á meðhöndlun eða gjöf Itvisma stendur.
- Þegar inndælingin er undirbúin verður að tryggja að yfirborð allra íhluta sem koma í snertingu við Itvisma stungulyf innihaldi samrýmanleg efni sem talin eru upp í töflunni hér fyrir neðan. Íhlutir tækja verða að vera ætlaðir til notkunar í mænuvökva eða utan bast (neuraxial use).

Efniviður íhluta sem eru samrýmanlegir við Itvisma

Íhlutur	Efniviður
18 til 19 G nál til að draga upp, hámarkslengd 40 mm	Ryðfrítt stál
5 til 10 ml sprauta ^a	Pólýprópýlen
Sprautulok ^a	Pólýprópýlen, pólýetýlen eða metakrílat-akrílónítríl-bútadíen-stýren
22 til 27 G mænustungunál, hámarkslengd 156 mm	Ryðfrítt stál
^a Má ekki framleiða með pólývínýlklóríði (PVC), bisfenól-A (BPA), bis(2-etylhexyl) þalati (DEHP) eða latexi	

Lyfjagjöf

Til notkunar í mænuvökva. Gefa skal meðferð í mænuvökva með mænuástungu sem framkvæmd er af heilbrigðisstarfsmanni með reynslu af framkvæmd mænuástungna.

- Rétt áður en skammturinn er gefinn skal draga innihaldið upp úr hettuglasinu í sprautuna, fjarlægja loft úr sprautunni, staðfesta að rúmmál skammtsins í sprautunni sé 3 ml, setja lokið á sprautuna og afhenda á staðinn þar sem sjúklingurinn fær inndælinguna.
- Ef klínískt ástand sjúklingsins gefur ástæðu til skal íhuga að gefa róandi lyf.
- Íhuga má að nota myndgreiningartækni til að aðstoða við inndælingu í mænuvökva.

- Meta skal sjúklinginn fyrir og eftir inndælingu í mænuvökva með tilliti til hugsanlegs ástands sem tengist mænuástungu, til að koma í veg fyrir alvarlega fylgikvilla aðgerðar.
- Fyrir gjöf skal fjarlægja 3 ml af mænuvökva með mænustungunál.
- Itvisma er gefið sem stök inndæling í mænuvökva á u.þ.b. 1 til 2 mínútum.
- Eftir inndælingu í mænuvökva er ráðlagt að setja sjúklinginn í Trendelenburg legustellingu (háð klínísku ástandi sjúklings).

Útsetning fyrir slysn

Forðast skal útsetningu fyrir Itvisma fyrir slysn.

Ef húð er útsett fyrir slysn skal hreinsa svæðið vandlega með sápu og vatni í a.m.k. 15 mínútur. Ef augu eru útsett fyrir slysn skal skola svæðið vandlega með vatni í a.m.k. 15 mínútur.

Ef Itvisma hellist niður þarf að þurrka það upp með ídrægri grisju og sótthreinsa þarf svæðið sem efnið helltist á með klórlausn og síðan sprittþurrkum. Setja þarf allt efni sem notað var til hreinsunar í tvöfaldan poka og farga því í samræmi við gildandi viðmiðunarreglur um meðhöndlun lífræns úrgangs.

Förgun

Farga skal öllu efni sem kann að hafa komist í snertingu við Itvisma (t.d. hettuglasi, öllu efni sem notað er til inndælingar, þ.m.t. sæft skurðstofulín (drape) og nálar) samkvæmt gildandi viðmiðunarreglum um meðhöndlun lífræns úrgangs.