

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomi vettoriali soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Onasemnogene abeparvovec è un medicinale per terapia genica che esprime la proteina umana di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN). È un vettore basato su un virus adeno-associato di sierotipo 9 (AAV9) ricombinante, non replicante, contenente il cDNA per il gene umano SMN posto sotto il controllo dell'enhancer del citomegalovirus/promotore ibrido della β -actina di pollo.

Onasemnogene abeparvovec è prodotto in cellule di rene embrionale umano mediante tecnologia del DNA ricombinante.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni flaconcino monodose contiene $1,2 \times 10^{14}$ genomi vettoriali (vg) di onasemnogene abeparvovec in 3 mL di soluzione. Onasemnogene abeparvovec iniezione intratecale ha una concentrazione nominale di 4×10^{13} vg/mL, e ogni flaconcino contiene un volume estraibile non inferiore a 3 mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Una soluzione da trasparente a leggermente opaca, da incolore a bianco pallido con un pH compreso tra 7,7 e 8,3 e un'osmolalità compresa tra 390 e 430 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Itvisma è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene *SMN1* in pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e somministrato in centri clinici e supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti con SMA.

Prima di somministrare Itvisma, occorre effettuare esami di laboratorio al basale che comprendono, ma non si limitano a:

- test degli anticorpi AAV9 mediante un test appropriatamente validato (vedere paragrafo 4.4),
- funzionalità epatica: alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e bilirubina totale (vedere paragrafo 4.4),
- creatinina, e
- emocromo completo (inclusi emoglobina e conta piastrinica) (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda che i pazienti siano clinicamente stabili nel loro stato di salute generale prima dell'iniezione (vedere paragrafo 4.4). Il profilo beneficio-rischio di Itvisma nei pazienti con insufficienza respiratoria, sottoposti a ventilazione permanente e/o incapaci di deglutire non è stato stabilito.

Poiché il trattamento persiste nelle cellule non in divisione, i pazienti precedentemente trattati con onasemnogene abeparvovec (qualsiasi via di somministrazione) non devono essere trattati con Itvisma (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

Itvisma viene somministrato in una dose singola da $1,2 \times 10^{14}$ vg.

Regime immunomodulante

Per attenuare una risposta immunitaria, si raccomanda l'immunomodulazione con corticosteroidi. Dopo il trattamento possono verificarsi aumenti delle aminotransferasi epatiche o una diminuzione della conta piastrinica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Laddove possibile, la schedula vaccinale del paziente deve essere aggiustata in funzione della somministrazione concomitante di corticosteroidi prima e dopo l'iniezione di Itvisma (vedere paragrafo 4.5).

La tabella 1 mostra il regime immunomodulante raccomandato prima e dopo l'iniezione.

Tabella 1 Regime immunomodulante raccomandato pre- e post-iniezione

Pre-iniezione	24 ore prima dell'iniezione di Itvisma	Prednisolone per via orale 1 mg/kg/die (o equivalente)
Post-iniezione	30 giorni (incluso il giorno di somministrazione di Itvisma)	Prednisolone per via orale 1 mg/kg/die (o equivalente)
	Seguito da 28 giorni: <i>Per pazienti con risultati nella norma (esame clinico e bilirubina totale nella norma e con valori di ALT e AST entrambi inferiori a $2 \times$ il limite superiore della norma (ULN)) al termine del periodo di 30 giorni:</i> oppure <i>Per pazienti con anomalie della funzionalità epatica al termine del periodo di 30 giorni: continuare fino a portare i valori di AST e ALT al di sotto di $2 \times$ ULN e tutte le altre valutazioni (ad es. bilirubina totale) nel range della norma, con successiva riduzione a scalare nell'arco di 28 giorni o più se necessario.</i>	I corticosteroidi per via sistemica devono essere ridotti gradualmente a scalare. Ridurre gradualmente il prednisolone (o equivalente se si usa un altro corticosteroide), ad esempio con decrementi di 0,20 mg/kg/die a settimana per almeno 4 settimane per il prednisolone orale Corticosteroidi per via sistemica (equivalenti a 1 mg/kg/die di prednisolone orale) I corticosteroidi per via sistemica devono essere ridotti gradualmente a scalare.

Se in qualsiasi momento i pazienti non rispondono adeguatamente all'equivalente di 1 mg/kg/die di prednisolone per via orale, in base al decorso clinico del paziente, si possono prendere in considerazione il consulto tempestivo con un gastroenterologo o un epatologo e l'adeguamento del regime immunomodulante raccomandato, compreso un aumento della dose, durata maggiore o il prolungamento della riduzione graduale dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Se la terapia con corticosteroidi per via orale non è tollerata o non efficace, può essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi per via endovenosa secondo indicazione clinica.

Se il medico usa un corticosteroide diverso da prednisolone, vanno adottate considerazioni ed un approccio simili per ridurre correttamente la dose del corticosteroide dopo 30 giorni.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di Itvisma in pazienti con compromissione renale non sono state stabilite. Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose.

Compromissione epatica

La terapia con Itvisma deve essere valutata attentamente nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4). Non vanno presi in considerazione aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Itvisma nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.1 ma non è possibile formulare alcuna raccomandazione sulla posologia per i bambini di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni. Non ci sono dati disponibili per i bambini di età < 6 mesi.

Popolazione adulta

Non sono disponibili dati di studi clinici su pazienti di età pari o superiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Per uso intratecale. Il trattamento deve essere somministrato per via intratecale mediante puntura lombare da parte di operatori sanitari esperti nell'esecuzione di punture lombari.

- Immediatamente prima della somministrazione, aspirare il contenuto del flaconcino nella siringa, eliminare l'aria dalla siringa, confermare il volume della dose di 3 mL nella siringa,appare la siringa e iniettare nel sito di iniezione del paziente.
- Se indicato dalle condizioni cliniche del paziente, si deve prendere in considerazione la sedazione.
- Si può prendere in considerazione l'utilizzo di tecniche di imaging per guidare l'iniezione intratecale.
- Il paziente deve essere valutato prima e dopo l'iniezione intratecale per la presenza di potenziali condizioni correlate alla puntura lombare, al fine di evitare gravi complicazioni procedurali.
- Prima della somministrazione, prelevare 3 mL di liquido cerebrospinale (CSF) utilizzando un ago per puntura lombare.
- Itvisma viene somministrato come iniezione intratecale in bolo monodose della durata di circa 1-2 minuti.
- Dopo l'iniezione intratecale, a seconda dello stato clinico del paziente, si raccomanda il posizionamento in posizione di Trendelenburg.

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, manipolazione, esposizione accidentale e smaltimento del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Motivo per rimandare il trattamento

A causa del rischio di grave risposta immunitaria, si raccomanda che i pazienti siano clinicamente stabili nel loro stato di salute generale (ad es. stato di idratazione e nutrizione, assenza di infezione, stato respiratorio) prima dell'iniezione. La somministrazione di Itvisma deve essere posticipata nei pazienti con infezione, acuta (ad es. respiratoria) o cronica non controllata, fino alla risoluzione dell'infezione e alla stabilizzazione clinica del paziente. Al momento dell'iniezione non devono essere evidenti segni o sintomi clinici di infezione.

Immunità preesistente contro AAV9

Negli studi clinici su Itvisma, i pazienti dovevano avere titoli anticorpali anti-AAV9 sierici basali $\leq 1:50$. La sicurezza e l'efficacia di Itvisma nei pazienti con titoli anticorpali anti-AAV9 elevati non sono state valutate nell'uomo.

Epatotossicità

Con l'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec si è verificata epatotossicità, che generalmente si è manifestata con livelli elevati di ALT e/o AST (vedere paragrafo 4.8). Per mitigare i potenziali aumenti delle aminotransferasi, a tutti i pazienti deve essere somministrato un corticosteroide sistemico prima e dopo l'iniezione intratecale. L'epatotossicità immuno-mediata può richiedere un aggiustamento del regime immunomodulatore, inclusa una durata più lunga, un aumento della dose o un prolungamento della riduzione graduale del corticosteroide (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con compromissione epatica preesistente o infezione virale epatica acuta possono essere a maggior rischio di danno epatico. I pazienti con test di funzionalità epatica elevati non sono stati studiati negli studi clinici con iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec.

Prima dell'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec, occorre valutare la funzionalità epatica di tutti i pazienti tramite un esame clinico e test di laboratorio. La funzionalità epatica deve essere monitorata per almeno 3 mesi dopo l'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec e in altri momenti secondo indicazione clinica. I valori di AST, ALT e bilirubina totale devono essere valutati settimanalmente per il primo mese dopo l'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec e durante il periodo di riduzione graduale del corticosteroide. Se il paziente è clinicamente stabile con risultati irrilevanti alla fine del periodo di riduzione graduale del corticosteroide, la funzionalità epatica deve continuare ad essere monitorata ogni due settimane per un altro mese. La riduzione graduale del corticosteroide sistemico non deve essere presa in considerazione fino a quando i livelli di AST/ALT non sono inferiori a $2 \times \text{ULN}$ (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con peggioramento dei risultati dei test di funzionalità epatica e/o segni o sintomi di malattia acuta devono essere prontamente valutati clinicamente e monitorati attentamente. Nel caso in cui si sospetti un danno epatico, si raccomandano ulteriori test (ad es. albumina, tempo di protrombina, PTT e INR). Se necessario, si raccomanda un consulto tempestivo con un gastroenterologo o un epatologo.

Trombocitopenia

Riduzioni transitorie della conta piastrinica sono state in genere osservate entro la prima settimana dopo la somministrazione dell'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec. Nella maggior parte dei casi, la conta piastrinica era $> 75 \times 10^9/\text{L}$ e tornava ai valori basali due settimane dopo l'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec.

La conta piastrinica deve essere determinata prima dell'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec e a seguire deve essere monitorata su base regolare, almeno ogni settimana per il primo mese e secondo indicazione clinica fino a quando la conta piastrinica ritorna al valore basale.

Microangiopatia trombotica

Può verificarsi microangiopatia trombotica (TMA). La TMA è caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica e danno renale acuto. L'attivazione concomitante del sistema immunitario (ad esempio infezioni, vaccinazioni) può essere un fattore contribuyente.

Si consiglia di prestare attenzione tempestiva ai segni e ai sintomi della TMA, poiché la TMA può avere esiti potenzialmente fatali o fatali.

La trombocitopenia è una caratteristica chiave della TMA, pertanto la conta piastrinica deve essere monitorata regolarmente dopo l'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec, così come i segni e i sintomi della TMA, come ipertensione, facilità alla formazione di lividi, convulsioni o riduzione della diuresi. Nel caso in cui questi segni e sintomi si manifestino in presenza di trombocitopenia, deve essere immediatamente intrapresa un'ulteriore valutazione diagnostica per anemia emolitica e disfunzione renale. Se si verificano segni clinici, sintomi e/o risultati di laboratorio compatibili con la TMA, è necessario consultare immediatamente un ematologo e/o un nefrologo per gestire la TMA secondo indicazione clinica. I pazienti e coloro che si prendono cura di essi devono essere informati sui segni e sintomi della TMA e devono essere istruiti a chiedere assistenza medica urgente se si verificano tali sintomi.

Neuropatia sensitiva periferica

Si è verificata neuropatia sensitiva periferica con l'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec. La somministrazione di onasemnogene abeparvovec per via intratecale può causare sintomi sensitivi (ad es. intorpidimento, formicolio, pizzicore o dolore a braccia, mani, gambe e/o piedi), con insorgenza osservata negli studi clinici circa tre settimane dopo l'iniezione. I sintomi che richiedono la gestione con terapie aggiuntive possono persistere, ma possono anche migliorare gradualmente nel tempo (vedere paragrafo 4.8). Sintomi sensitivi suggestivi di neuropatia sensitiva periferica possono anche verificarsi come parte del decorso naturale della SMA.

Si deve prendere in considerazione una valutazione neurologica completa e altri esami e/o la gestione dei sintomi in base alla presentazione clinica del paziente. I pazienti e coloro che si prendono cura di essi devono essere informati sui segni e sintomi della neuropatia sensitiva periferica e devono essere invitati a informare tempestivamente il proprio medico se tali sintomi si verificano.

Rischio di tumorigenicità a seguito dell'integrazione del vettore

Esiste un rischio teorico di tumorigenicità dovuto alla potenziale integrazione del DNA del vettore AAV di onasemnogene abeparvovec nel genoma dell'ospite.

L'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec è composta da un vettore AAV9 non replicante il cui DNA persiste in gran parte in forma episomiale. È stata segnalata l'integrazione casuale del DNA del vettore AAV ricombinante nel DNA umano con le terapie geniche AAV. La rilevanza clinica dei singoli eventi di integrazione non è nota, ma è riconosciuto che i singoli eventi di integrazione potrebbero potenzialmente contribuire a un rischio di tumorigenicità.

Ad oggi non sono stati segnalati casi di tumori maligni associati al trattamento con l'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec. In caso di tumore, si deve contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ricevere indicazioni sulla raccolta dei campioni del paziente per i test.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con l'iniezione intravitale di onasemnogene non devono donare sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 3 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vaccinazioni

Laddove possibile, la schedula vaccinale del paziente deve essere aggiustata in funzione della concomitante somministrazione di corticosteroidi prima e dopo l'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec. Si raccomanda la profilassi stagionale per il virus respiratorio sinciziale stagionale (RSV). I vaccini vivi, come quelli contro morbillo, parotite e rosolia (MMR) e il vaccino della varicella, non devono essere somministrati a pazienti in terapia con steroidi a dosi immunosoppressive (ovvero 20 mg o 2 mg/kg di peso corporeo di prednisolone o equivalente su base giornaliera per ≥ 2 settimane).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di onasemnogene abeparvovec in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se onasemnogene abeparvovec possa essere trasferito al feto nell'uomo. Pertanto, le donne in gravidanza o che potrebbero iniziare una gravidanza devono essere trattate con Itvisma solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio.

Allattamento

Non sono disponibili informazioni sulla presenza di onasemnogene abeparvovec nel latte materno, sugli effetti sul neonato allattato al seno o sugli effetti sulla produzione di latte. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sull'effetto di onasemnogene abeparvovec sulla fertilità umana. Negli studi sulla fertilità animale, onasemnogene abeparvovec non ha avuto alcun impatto sulla fertilità nei topi maschi o femmine a dosi fino a $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg somministrate per via endovenosa (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onasemnogene abeparvovec iniezione intratecale può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano vertigini (vedere paragrafo 4.8) devono evitare di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza descritti in questa sezione provengono da 127 pazienti degli studi COAV101B12301, COAV101B12302 e COAV101A12102 durante un periodo di follow-up di 52 settimane (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse più frequentemente segnalate dopo la somministrazione di Itvisma sono state infezione delle vie respiratorie superiori (41,7%), piressia (36,2%), vomito (28,3%), cefalea (13,4%) e aumento degli enzimi epatici (9,4%). Le reazioni avverse gravi più frequentemente riportate sono state vomito (2,4%), aumento degli enzimi epatici (1,6%), cefalea (1,6%) e piressia (1,6%). Le reazioni avverse segnalate sono state simili nei diversi studi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse individuate con Itvisma in pazienti trattati con iniezione intratecale alla dose raccomandata sono presentate nella Tabella 2. Le reazioni avverse sono state raggruppate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza si basano sulle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto rara ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Tabella delle reazioni avverse a Itvisma

Reazioni avverse per SOC/PT MedDRA e frequenza	
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori ^{a)}
Patologie del Sistema emolinfopoietico	
Comune	Trombocitopenia ^{b)}
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea ^{c)}
Comune	Capogiri ^{c)}
Comune	Neuropatia sensitiva periferica ^{d)}
Comune	Ipoestesia
Comune	Parestesia
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Vomito
Patologie epatobiliari	
Comune	Enzimi epatici aumentati ^{e)}
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia
^{a)} Infezione delle vie respiratorie superiori include infezione delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, rinite, e dolore orofaringeo.	
^{b)} Trombocitopenia include trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.	
^{c)} Reazioni avverse considerate correlate alla procedura di puntura lombare.	
^{d)} Neuropatia sensitiva periferica include neuropatia sensitiva periferica e neuropatia periferica.	
^{e)} Enzimi epatici aumentati include enzimi epatici aumentati, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, epatite, ipertransaminasemia e funzione epatica anormale.	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neuropatia sensitiva periferica

Negli studi clinici, sono stati osservati casi di neuropatia sensitiva periferica (1,6%) entro circa tre settimane dalla somministrazione di Itvisma. I pazienti presentavano ipoestesia e parestesia. Questi casi hanno richiesto una gestione prolungata dei sintomi e alcuni sintomi non si erano completamente risolti alla fine dello studio (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie epatiche di laboratorio

Negli studi clinici, tutti i pazienti hanno ricevuto una profilassi con corticosteroidi. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il regime immunomodulante raccomandato con una durata media di circa 60 giorni (vedere paragrafo 4.2). Aumenti di AST o ALT $> 3 \times \text{ULN}$ sono stati osservati nel 4,7% dei pazienti dopo la somministrazione di Itvisma. Gli aumenti delle transaminasi sieriche si sono risolti con il trattamento con prednisolone e i pazienti si sono ripresi senza sequele cliniche.

Immunogenicità

Negli studi clinici COAV101B12301 e COAV101B12302, dopo una singola iniezione di Itvisma, si sono verificati aumenti rispetto al basale dei titoli anticorpali sierici anti-AAV9 in tutti i pazienti. I titoli anticorpali sierici AAV9 mediani a 12 mesi dall'iniezione di Itvisma erano $> 1:800\,000$ in entrambi gli studi. Non è stata osservata alcuna chiara associazione tra il livello di anticorpi anti-AAV9 post-somministrazione e i risultati relativi alla sicurezza o alla perdita di efficacia nella popolazione studiata durante il periodo di follow-up di 12 mesi dalla somministrazione.

Durante il periodo di 12 mesi successivo all'iniezione di Itvisma negli studi COAV101B12301 e COAV101B12302, sono stati osservati anticorpi anti-SMN positivi rispettivamente in 5/75 (6,7%) e 2/27 (7,4%) pazienti trattati con Itvisma. Non è possibile stabilire una chiara associazione tra una risposta anticorpale anti-SMN positiva e la sicurezza o l'efficacia di Itvisma nel periodo di follow-up di 12 mesi dopo la somministrazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati di studi clinici sul sovradosaggio di Itvisma. La dose di Itvisma è una dose singola, fissa e viene somministrata una sola volta, pertanto il sovradosaggio è considerato improbabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per patologie del sistema muscoloscheletrico, codice ATC: M09AX09

Meccanismo d'azione

Onasemnogene abeparvovec è una terapia genica progettata per introdurre una copia funzionale del gene di sopravvivenza dei motoneuroni (*SMN1*) nelle cellule trasdotte al fine di intervenire sulla causa monogenica all'origine dell'atrofia muscolare spinale (SMA). Fornendo una fonte alternativa di espressione della proteina SMN nei motoneuroni, si prevede che promuova la sopravvivenza e la funzionalità dei motoneuroni trasdotti.

Onasemnogene abeparvovec è un vettore AAV ricombinante, non-replicante che usa un capside AAV9 per veicolare un transgene *SMN* umano stabile, pienamente funzionante. Il gene *SMN1* presente in onasemnogene abeparvovec è progettato per risiedere, sotto forma di DNA episomiale, nel nucleo delle cellule trasdotte ed è espresso stabilmente nelle cellule post-mitotiche. Il transgene viene introdotto nelle cellule bersaglio come molecola a doppio filamento, autocomplementare. L'espressione del transgene è indotta da un promotore costitutivo (ibrido β -actina di pollo potenziata da citomegalovirus), che determina l'espressione continua e sostenuta delle proteine SMN. Il meccanismo d'azione è stato dimostrato principalmente in studi non clinici.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio di fase III COAV101B12301 (STEER) in pazienti con SMA

Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, della durata di 52 settimane.

L'efficacia è stata valutata in 126 pazienti affetti da SMA di età compresa tra 2 e < 18 anni, naïve al trattamento e in grado di sedersi, ma mai in grado di camminare autonomamente. I pazienti sono stati randomizzati 3:2 e hanno ricevuto Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) tramite iniezione intratecale lombare (n=75) o placebo (n=51). La randomizzazione è stata stratificata in base all'età e al punteggio pre-trattamento della Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) allo screening. I pazienti con titolo anticorpale sierico anti-AAV9 basale elevato (riferimento a > 1:50) sono stati esclusi.

L'endpoint primario era la variazione rispetto al basale del punteggio totale HFMSE al termine del follow-up, definito come la media delle valutazioni della settimana 48 e della settimana 52 nella popolazione complessiva dello studio (fascia di età compresa tra 2 e < 18 anni) con Itvisma rispetto al trattamento con placebo. Un endpoint secondario era la percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno 3 punti rispetto al basale del punteggio totale HFMSE al termine del follow-up. L'HFMSE valuta la funzionalità motoria nei pazienti con SMA che presentano una deambulazione limitata, comprendendo 33 item graduati che valutano movimenti che vanno dalla posizione seduta all'uso delle scale. Ogni item ha un punteggio da 0 a 2, con un punteggio totale massimo di 66. Punteggi più elevati indicano una migliore funzionalità motoria. Un altro endpoint secondario era la variazione rispetto al basale del Revised Upper Limb Module (RULM) al termine del follow-up. La RULM è una valutazione specifica per la SMA utilizzata per valutare la funzionalità motoria degli arti superiori (prossimale e distale). La RULM contiene 19 item graduati (18 con punteggio da 0 a 2 e 1 con punteggio da 0 a 1) e il punteggio massimo raggiungibile è 37, dove punteggi più alti indicano una maggiore funzionalità motoria.

L'età media allo screening era di 4,54 anni (intervallo: da 2,0 a 16,5 anni) e l'età media di insorgenza dei segni e sintomi clinici di SMA riportata era di 11 mesi (intervallo: da 6 a 33 mesi). Le tappe motorie più elevate mai raggiunte dai pazienti includevano la capacità di stare seduti, in piedi con o senza supporto, o di camminare con supporto. Al basale, il punteggio HFMSE medio era rispettivamente di 17,97 e 18,17 nel gruppo trattato con Itvisma e nel gruppo di controllo con placebo. Il punteggio RULM medio al basale era di 16,52 nel gruppo trattato con Itvisma e di 17,42 nel gruppo di controllo con placebo. Le caratteristiche demografiche al basale erano bilanciate tra i gruppi Itvisma e placebo.

L'analisi dell'endpoint primario ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante nei punteggi HFMSE rispetto al basale alla fine del follow-up nel gruppo trattato con Itvisma rispetto al gruppo di controllo con placebo (Tabella 3 e Figura 1).

Tabella 3 Endpoint Primario nello studio COAV101B12301

Endpoint	Pazienti trattati con Itvisma (N=75)	Pazienti nel gruppo di controllo con placebo (N=51)
Punteggio HFMSE totale medio al basale (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Punteggio HFMSE totale medio alla fine del follow-up ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
Variazione rispetto al basale nel punteggio totale HFMSE ² alla fine del follow-up nella popolazione complessiva dello studio (fascia di età compresa tra 2 e < 18 anni) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Differenza dal placebo Stima (95% CI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = deviazione standard

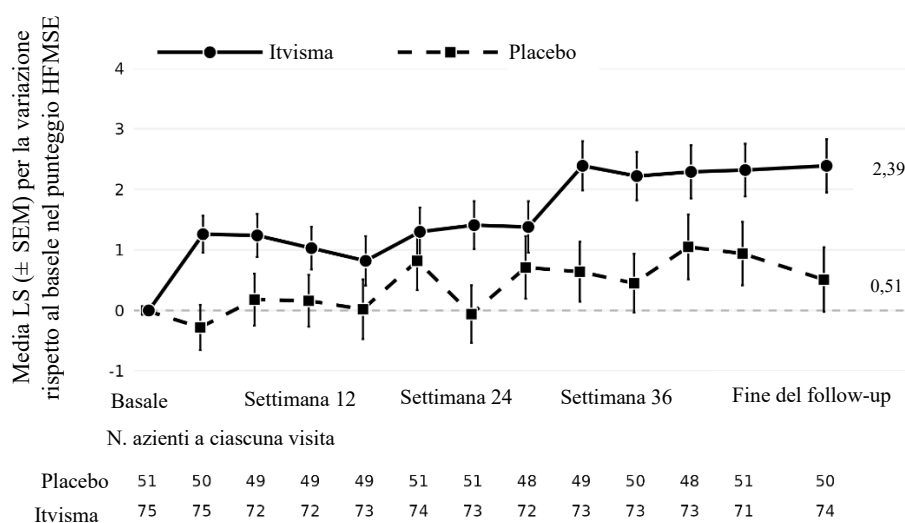
¹ La fine del periodo di follow-up è stata definita come la media delle valutazioni effettuate alla settimana 48 e alla settimana 52.

² Valutato utilizzando la popolazione Full Analysis Set (FAS), che includeva tutti i partecipanti a cui era stato somministrato Itvisma o che erano stati sottoposti a procedura con placebo.

³ Media dei minimi quadrati - Least squares (LS) mean (errore standard della media [SEM]).

⁴ L'analisi MMRM (Mixed Model Repeated Measure) con effetti fissi includeva il trattamento, la visita programmata, l'interazione trattamento-visita, gli strati e il punteggio totale HFMSE basale come covariata.

Figura 1 Variazione rispetto al basale nell'HFMSE per i pazienti di età compresa tra 2 e < 18 anni nello studio COAV101B12301



Nota: I dati rappresentano la media LS $\pm$ SEM; I punti temporali intermedi sono solo descrittivi e non controllati per molteplicità.

La variazione rispetto al basale del punteggio RULM alla fine del follow-up è stata valutata nei gruppi trattati con Itvisma e di controllo con placebo. L'aumento medio dei minimi quadrati (LS) del punteggio totale RULM dal basale alla fine del follow-up è stato di 2,44 punti nel gruppo trattato con Itvisma e di 0,92 punti nel gruppo di controllo con placebo. La differenza di trattamento di 1,52 punti a favore del gruppo trattato con Itvisma non ha raggiunto la significatività statistica (IC al 95%: 0,34, 2,71) con un livello alfa di 0,0025, secondo la strategia pre-pianificata di test multipli.

La percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno 3 punti nel punteggio totale HFMSE dal basale alla fine del follow-up è stata numericamente più alta nel gruppo trattato con Itvisma (39,2%) rispetto al gruppo di controllo simulato (26,0%), sebbene la differenza non abbia raggiunto la significatività statistica (odds ratio (OR): 2,03; IC 95%: 0,9, 4,57).

Dei 75 pazienti dello studio COAV101B12301 trattati con Itvisma, 67 sono stati seguiti per ulteriori 3 mesi dopo la fine del periodo di follow-up. Durante il periodo di follow-up complessivo, fino a 15 mesi dopo la somministrazione di Itvisma, i punteggi medi dell'HFMSE hanno continuato ad aumentare, dimostrando un miglioramento e un mantenimento della funzione motoria.

Studio di fase III COAV101B12302 (STRENGTH) in pazienti affetti da SMA precedentemente trattati con altre terapie modificanti la SMA

Si tratta di uno studio di fase III, in aperto, a braccio singolo, multicentrico, sulla somministrazione intratecale di Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) in 27 pazienti con SMA di età compresa tra 2 e < 18 anni (età media allo screening: 7,0 anni; intervallo: da 2,3 a 17,6 anni) che avevano interrotto il precedente trattamento per la SMA (nusinersen n=21, risdiplam n=4, nusinersen e risdiplam [non concomitanti] n=2). Prima del trattamento con Itvisma, i pazienti avevano precedentemente ricevuto nusinersen per una durata media di 4,3 anni (intervallo: da 1,86 a 6,18 anni) e risdiplam per una durata media di 3,0 anni (intervallo: da 0,39 a 6,28 anni). Tutti i pazienti erano in grado di sedersi, ma non erano mai stati in grado di camminare autonomamente. La funzione motoria basale dei pazienti includeva la posizione seduta, eretta con o senza supporto e/o deambulazione con supporto. Sono stati esclusi i pazienti con titolo anticorpale sierico anti-AAV9 basale elevato (riferimento a > 1:50).

Alla settimana 52, i pazienti hanno mostrato una stabilizzazione complessiva della funzione motoria, misurata tramite HFMSE (n=21), con una variazione media (DS) rispetto al basale di 0,17 (2,88), e RULM (n=21), con una variazione media (DS) rispetto al basale di 0,29 (2,85). Dopo aggiustamento per fascia d'età al basale, la variazione media aggiustata (media LS) dal basale alla settimana 52 nel punteggio totale HFMSE e RULM è stata rispettivamente di 1,05 e 0,59. La maggior parte dei pazienti ha dimostrato il mantenimento delle tappe motorie al basale o il raggiungimento di tappe motorie più elevate alla settimana 52.

Studio di fase I/II COAV101A12102 (STRONG) in pazienti affetti da SMA

Si tratta di uno studio di fase I/II, in aperto, in cui Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) è stato somministrato come singola iniezione intratecale a 25 pazienti di età compresa tra 6 mesi e < 5 anni al momento della somministrazione. Tutti i pazienti erano naive al trattamento e in grado di sedersi, ma non erano mai stati in grado di stare in piedi o camminare autonomamente al basale. I pazienti con titolo anticorpale sierico anti-AAV9 elevato (riferimento a > 1:50) al basale sono stati esclusi. I pazienti sono stati stratificati in due gruppi in base all'età al momento della somministrazione (da 6 mesi a < 2 anni di età (N=13); da 2 a < 5 anni di età (N=12)). L'età media al momento della somministrazione era di 17,7 mesi (intervallo: da 7 a 23 mesi) nella fascia di età da 6 mesi a < 2 anni e di 33,7 mesi (intervallo: da 26 a 55 mesi) nella fascia di età da 2 a < 5 anni. L'età media di insorgenza dei segni e sintomi clinici dell'SMA era rispettivamente di 8,0 mesi e 8,5 mesi nel gruppo da 6 mesi a < 2 anni e nel gruppo da 2 a < 5 anni.

L'endpoint primario di efficacia per i pazienti di età compresa tra 2 e < 5 anni è stata la variazione rispetto al basale dell'HFMSE a 12 mesi dall'iniezione di Itvisma. Il punteggio HFMSE medio (SD) era 14,8 (9,98) al basale e 21,3 (11,94) al mese 12. L'analisi primaria in questa fascia d'età ha mostrato una variazione media LS (95% CI) dell'HFMSE dal basale al mese 12 di 6,0 (3,7, 8,3) punti.

L'endpoint primario di efficacia per i pazienti di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni era la capacità di stare in piedi da soli per almeno 3 secondi (Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III) – Gross Motor (GM) Subtest Item #40), in qualsiasi visita post-basale fino a 12 mesi dopo l'iniezione di Itvisma. L'endpoint primario non è stato raggiunto; 1 dei 13 pazienti ha raggiunto questo traguardo al mese 12.

Analisi esplorative in pazienti di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni mostrano miglioramenti rispetto al basale nelle capacità motorie grossolane e fini, misurate dai subtest di Bayley-III Gross and Fine Motor. Tutti i 13 pazienti hanno mostrato miglioramenti rispetto al basale fino al mese 12 nei punteggi totali dei subtest di motricità grossolana e/o fine, con una variazione media (DS) rispetto al basale rispettivamente di 6,7 (6,46) e 12,7 (3,71). Inoltre, in un sottogruppo di pazienti che hanno raggiunto i 2 anni di età durante lo studio e che avevano dati HFMSE almeno sette mesi dopo il basale (n=6), tutti i pazienti hanno mostrato aumenti nel punteggio HFMSE compresi tra 1 e 14 punti (variazione media $\pm$ DS: 6,7 $\pm$ 4,72) dalla valutazione iniziale dell'HFMSE alla fine del mese 7. L'efficacia non è stata stabilita nella fascia di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni.

Dodici dei 25 pazienti dello studio COAV101A12102 sono stati arruolati in uno studio a lungo termine della durata massima di 7,2 anni. Al 30 giugno 2025, la maggior parte dei pazienti ha mantenuto o ulteriormente migliorato la propria funzione motoria. Nove dei 12 pazienti hanno ricevuto un trattamento concomitante con nusinersen o risdiplam in qualche momento durante lo studio a lungo termine. Il motivo della somministrazione concomitante di nusinersen o risdiplam non è noto e non è possibile trarre conclusioni sull'effetto del trattamento in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati effettuati studi di eliminazione del vettore onasemnogene abeparvovec che valutano la quantità di DNA vettoriale eliminate dall'organismo attraverso saliva, urine, feci e secrezioni nasali, dopo la somministrazione intratecale.

Il DNA vettoriale è risultato rilevabile nei campioni eliminati dopo l'iniezione intratecale di onasemnogene abeparvovec. L'eliminazione (escrezione) di onasemnogene abeparvovec avviene principalmente attraverso le feci. La maggior parte del DNA vettoriale (> 90%) viene escreta entro 2 settimane dalla somministrazione della dose. Il picco di eliminazione nelle feci è stato stimato tra lo 0,005% e lo 0,03% della dose totale. La concentrazione massima di eliminazione nelle feci è risultata ~70 volte inferiore in seguito alla somministrazione intratecale di $1,2 \times 10^{14}$ vg nello studio COAV101B12301 rispetto alla somministrazione endovenosa di $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (studi AVXS-101-CL-302 e AVXS-101-CL-303).

Nei soggetti di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni, il volume del CSF aumenta da 1,0 a 1,6 volte. Sulla base di ciò, l'esposizione a onasemnogene abeparvovec nel CSF nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni può essere fino a 1,6 volte superiore rispetto ai pazienti di età $\geq$ 2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Biodistribuzione

Dopo somministrazione intratecale in primati non umani, il vettore si è ampiamente distribuito con successiva espressione dell'mRNA del transgene. La più alta concentrazione di DNA vettoriale è stata rilevata nel fegato, seguita dai gangli delle radici dorsali (DRG) e dal midollo spinale, con la concentrazione più bassa nelle gonadi. La più alta concentrazione di mRNA del transgene tendeva a verificarsi nel cuore, nel fegato e nei muscoli.

Nei topi trattati con onasemnogene abeparvovec per via endovenosa o intracerebroventricolare al PND1 (giorno postnatale 1), il vettore virale non è stato rilevato nelle cellule germinali di maschi e femmine alla settimana 3, 8 o 24 dopo la somministrazione. Nei primati non umani giovani trattati con un vettore virale scAAV9, che è utilizzato in onasemnogene abeparvovec ma che in questo caso trasportava la proteina fluorescente verde (GFP) o mCherry come transgene, è stato dimostrato che questo trasduceva gli ovociti di femmine in ciclo di età compresa tra 13 e 17 mesi, ma non i tubuli seminiferi o le cellule germinali nei maschi sessualmente maturi, dopo somministrazione intratecale, intracisterna magna ed endovenosa.

Nei primati non umani, non è stato dimostrato che titoli elevati preesistenti di anticorpi anti-AAV9 nel siero (corrispondenti a valori di titolo umani fino a circa 1:25 000) influenzino la distribuzione del DNA del vettore scAAV9 (utilizzato in onasemnogene abeparvovec) nel midollo spinale dopo somministrazione intratecale.

Tossicità generale

In uno studio di tossicità di 12 mesi condotto su primati non umani giovani, la somministrazione intratecale di una singola dose di onasemnogene abeparvovec a dosi di $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ o $6,0 \times 10^{13}$ vg/animale, ha determinato, a 6 settimane dalla somministrazione, un'inflammatione acuta, da minima a moderata, delle cellule mononucleate e una degenerazione neuronale nei gangli della radice dorsale (DRG) e nei gangli del trigemino (TG), nonché degenerazione assonale e/o gliosi nel midollo spinale. A 12 mesi, questi riscontri non progressivi sono risultati in una risoluzione parziale o completa. Questi riscontri nei primati non umani non avevano un correlato clinico, pertanto la rilevanza clinica nell'uomo non è nota. I riscontri epatici nei primati non umani giovani, inclusi livelli elevati di transaminasi e necrosi monocellulare degli epatociti, hanno dimostrato una completa reversibilità a 12 mesi. Non è stato possibile identificare un NOAEL (livello senza effetti avversi osservati) a causa dell'inflammatione e della degenerazione del SNC/DRG/TG già alla dose più bassa.

Genotossicità e cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di genotossicità e cancerogenicità con onasemnogene abeparvovec.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Negli studi sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce (FEED) condotti sui topi, non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile con onasemnogene abeparvovec a dosi di $1,1 \times 10^{13}$ o $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg somministrato per via endovenosa.

In uno studio sullo sviluppo embrionofetale (EFD) nei topi, le femmine gravide hanno ricevuto una dose endovenosa di $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg o $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg di onasemnogene abeparvovec al GD6 (giorno di gestazione 6). Non sono state riscontrate evidenze di tossicità materna, tossicità embrionofetale, teratogenicità o riduzione della vitalità. Non è stato rilevato DNA di onasemnogene abeparvovec in alcun tessuto fetale al GD18, nonostante la presenza di DNA del vettore nella placenta, nelle ovaie e nell'utero.

Il NOAEL per lo studio EFD e gli studi FEED è di $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, corrispondente ad almeno 7 volte la dose intratecale clinica raccomandata in base al peso corporeo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamina
Cloruro di magnesio
Cloruro di sodio
Poloxamer 188
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

È necessario evitare il contatto del medicinale con dispositivi medici realizzati in polivinilcloruro (PVC), bisfenolo-A (BPA), bis(2-etilesil) ftalato (DEHP) o lattice.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo lo scongelamento

Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ri-congelato.

Può essere conservato in frigorifero alla temperatura di 2 °C - 8 °C nella scatola originale per 14 giorni. La data del ricevimento deve essere annotata sulla scatola originale prima di conservare il prodotto in frigorifero.

Una volta aspirata la dose nella siringa, questa può essere conservata a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 24 ore, con un tempo massimo di conservazione fuori dal frigorifero di 5 ore nell'arco delle 24 ore. La siringa contenente il vettore deve essere gettata via se non utilizzata entro questo periodo di tempo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in congelatore (≤ -60 °C).

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C) immediatamente al ricevimento.

Conservare nella scatola originale.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Itvisma è fornito in un flaconcino trasparente monodose (5 mL di polimero di olefine cicliche) con tappo (gomma clorobutilica da 20 mm) e sigillo (alluminio, flip-off) con capsula di chiusura colorata (plastica). Ogni flaconcino ha un volume di riempimento di 3 mL.

Ogni scatola contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Scongellamento

- Scongellare Itvisma in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per circa 4 ore, o a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C) per circa 1 ora.
- Prima dell'iniezione intratecale, Itvisma deve essere portato a temperatura ambiente.
- Itvisma è una soluzione da trasparente a leggermente opaca, da incolore a bianco pallido. Non usare questo medicinale se si nota la presenza di particelle, torbidità, o alterazioni di colore dopo lo scongelamento e prima della somministrazione.
- Non agitare.
- Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ricongelato.
- Dopo lo scongelamento, Itvisma deve essere somministrato quanto prima. Dopo aver aspirato nella siringa il volume della dose, questa può essere conservata nel frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per un massimo di 24 ore, con un tempo massimo di conservazione fuori dal frigorifero di 5 ore nell'arco delle 24 ore. Gettare la siringa contenente il vettore se non utilizzata entro questo periodo di tempo.

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

- Itvisma deve essere manipolato in asepsi in condizioni sterili.
- Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (OGM).
- Si devono indossare dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio con maniche) durante la manipolazione o la somministrazione di Itvisma.
- Il flaconcino deve essere scongelato prima dell'uso. Non utilizzare Itvisma se non è scongelato.
- Immediatamente prima della somministrazione, aspirare il contenuto del flaconcino nella siringa, eliminare l'aria dalla siringa, confermare il volume della dose di 3 mL nella siringa, tappare la siringa e iniettare nel sito di iniezione del paziente.
- Durante la preparazione dell'iniezione, è necessario assicurarsi che la superficie dei componenti a contatto con la soluzione di Itvisma sia costituita dai materiali compatibili elencati nella Tabella 4. I componenti devono essere indicati per l'uso intratecale o neuroassiale.

Tabella 4 Materiali dei componenti compatibili con Itvisma

Componente	Materiale di costruzione
Ago da 18 a 19 G per prelievo, lunghezza massima 40 mm	Acciaio inossidabile
Siringa da 5 a 10 mL ^a	Polipropilene
Tappo della siringa ^a	Polipropilene, polietilene o metacrilato-acrilonitrile-butadiene-stirene
Ago spinale da 22 a 27 G, lunghezza massima 156 mm	Acciaio inossidabile
^a Non deve essere prodotto con polivinilcloruro (PVC), bisfenolo-A (BPA), bis(2-etilestil) ftalato (DEHP) o lattice	

Precauzioni da adottare per lo smaltimento ed esposizione accidentale al medicinale

- Pulire tutti gli sversamenti di Itvisma con garza assorbente e disinfettare l'area con una soluzione a base di candeggina, seguita da salviette imbevute d'alcol. Tutti i materiali utilizzati per ripulire devono essere riposti in doppia busta e smaltiti in conformità con le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione dei rifiuti biologici.
- Tutti i materiali entrati potenzialmente a contatto con Itvisma (ad esempio, flaconcino, tutti i materiali utilizzati per l'iniezione, inclusi telini sterili e aghi) devono essere smaltiti in conformità con le linee guida per la gestione dei rifiuti biologici.
- Evitare l'esposizione accidentale a Itvisma. In caso di esposizione accidentale cutanea, l'area interessata deve essere pulita accuratamente con acqua e sapone per almeno 15 minuti. In caso di esposizione accidentale oculare, l'area interessata deve essere sciacquata accuratamente con acqua per almeno 15 minuti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO)

EU/1/26/2038/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima dell'uso di Itvisma il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ciascuno Stato Membro deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che, in ciascuno Stato Membro in cui Itvisma è commercializzato, tutti i professionisti sanitari (HCP) che possono prescrivere, dispensare e somministrare Itvisma abbiano ricevuto il seguente pacchetto informativo per i professionisti sanitari:

- RCP
- Guida per il professionista sanitario

La guida per il professionista deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Prima che inizi il trattamento:
 - Valutare il programma di vaccinazione del paziente;
 - Informare le persone che si prendono cura del paziente sui principali rischi associati a Itvisma e sui relativi segni e sintomi, tra cui epatotossicità, trombocitopenia, neuropatia sensitiva periferica e TMA; sulla necessità di regolari prelievi di sangue; sull'importanza dei farmaci corticosteroidi;
 - Informare le persone che si prendono cura del paziente della necessità di una maggiore supervisione nella prevenzione, nel monitoraggio e nella gestione dell'infezione prima e dopo la somministrazione di Itvisma;
 - I pazienti devono essere testati per la presenza di anticorpi AAV9.
- Al momento del trattamento:
 - Verificare se lo stato di salute generale del paziente è idoneo alla somministrazione di Itvisma (ad es. risoluzione delle infezioni) o se è giustificato un rinvio;
 - Verificare che il trattamento con corticosteroidi sia stato avviato prima della somministrazione di Itvisma.

- Dopo il trattamento:
 - Il trattamento con corticosteroidi deve continuare per almeno 2 mesi e non essere ridotto fino a quando AST/ALT non sono inferiori a $2 \times \text{ULN}$, e tutte le altre valutazioni, ad es. bilirubina totale, non tornano al range normale;
 - Deve essere eseguito un attento e regolare monitoraggio (clinico e di laboratorio) del decorso del singolo paziente per almeno 3 mesi;
 - Valutazione tempestiva dei pazienti con peggioramento dei test di funzionalità epatica e/o segni o sintomi di malattia acuta;
 - Se i pazienti non rispondono adeguatamente ai corticosteroidi o si sospetta un danno epatico, il professionista sanitario deve consultare un gastroenterologo o un epatologo;
 - Se si sospetta TMA, è necessario consultare un ematologo e/o nefrologo.
- I pazienti e le persone che si prendono cura del paziente devono essere informati sui segni e sintomi della neuropatia sensitiva periferica e invitati a informare tempestivamente il proprio medico qualora tali sintomi si manifestino. In caso di sospetta neuropatia sensitiva periferica, si deve prendere in considerazione una valutazione neurologica completa e altri esami e/o la gestione dei sintomi in base al quadro clinico del paziente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che, in ciascuno Stato Membro in cui Itvisma è commercializzato, tutte le persone che si prendono cura dei pazienti per i quali è pianificato il trattamento con Itvisma o che hanno ricevuto Itvisma abbiano ricevuto il seguente pacchetto informativo per il paziente:

- Foglio Illustrativo
- Guida informativa per il paziente/la persona che si prende cura del paziente

La guida informativa per il paziente/la persona che si prende cura del paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Che cos'è la SMA.
- Che cos'è Itvisma e come funziona.
- Comprendere i rischi di Itvisma.
- Il trattamento con Itvisma: informazioni importanti prima del trattamento, il giorno del trattamento e dopo il trattamento, incluso quando rivolgersi a un medico.
- Si raccomanda che i pazienti presentino uno stato di salute generale adeguato (ad es. idratazione e stato nutrizionale, assenza di infezione) prima del trattamento con Itvisma, altrimenti potrebbe essere necessario posticipare il trattamento.
- Itvisma può aumentare il rischio di coagulazione anormale del sangue nei piccoli vasi sanguigni (microangiopatia trombotica). La microangiopatia trombotica è grave e può portare alla morte. Informi immediatamente il suo medico o quello del bambino se nota segni e sintomi come lividi, convulsioni o diminuzione della produzione di urina. Lei o il bambino sarà sottoposto a regolari esami del sangue per verificare l'eventuale diminuzione delle piastrine, le cellule responsabili della coagulazione, almeno settimanalmente per il primo mese dopo il trattamento. A seconda dei valori e di altri segni e sintomi, potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni.
- Itvisma può abbassare la conta piastrinica (trombocitopenia). I casi si sono generalmente verificati entro la prima settimana dopo che al paziente è stato somministrato Itvisma. Possibili segni di un basso numero di piastrine a cui deve prestare attenzione dopo la somministrazione di Itvisma a lei o al bambino includono lividi o sanguinamento anomali. Parli con il suo medico o quello del bambino se vede segni come lividi o sanguinamento di durata più lunga del solito se lei o il bambino si è fatto male.

- Itvisma può portare ad un aumento degli enzimi (proteine presenti nel corpo) prodotti dal fegato. In alcuni casi, Itvisma può influenzare la funzione del fegato e causare danni al fegato. Possibili segni a cui prestare attenzione dopo che lei o il bambino ha assunto questo medicinale includono vomito, ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi) o vigilanza ridotta. Informi immediatamente il suo medico o il medico del bambino se nota sintomi indicativi di danno al fegato. Lei o il bambino dovrà sottoporsi a un esame del sangue per verificare il corretto funzionamento del fegato prima di iniziare il trattamento con Itvisma. Lei o il bambino dovrà inoltre sottoporsi a regolari esami del sangue per almeno 3 mesi dopo il trattamento per monitorare l'aumento degli enzimi epatici. A seconda dei valori e di altri segni e sintomi, potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni.
- A lei o al bambino verrà somministrato un medicinale corticosteroide come il prednisolone prima del trattamento con Itvisma, e per circa 2 mesi o più dopo il trattamento con Itvisma. Il medicinale corticosteroide aiuterà a gestire gli effetti di Itvisma come l'aumento degli enzimi epatici che lei o il bambino potrebbe manifestare dopo il trattamento con Itvisma.
- Informi il suo medico o quello del bambino in caso di vomito prima o dopo il trattamento con Itvisma, per assicurarsi che lei o il bambino non salti la somministrazione di corticosteroidi.
- Prima e dopo il trattamento con Itvisma è importante prevenire le infezioni evitando situazioni che possono aumentare il rischio che il paziente contragga infezioni. Le persone che si prendono cura del paziente e i contatti stretti devono seguire le pratiche di prevenzione delle infezioni (ad es. igiene delle mani, norme di comportamento in caso di tosse/starnuti, limitazione dei potenziali contatti). Informi immediatamente il medico in caso di segni e sintomi indicativi di infezione, come infezioni respiratorie (tosse, respiro sibilante, starnuti, naso che cola, mal di gola o febbre) prima della somministrazione poiché potrebbe essere necessario ritardare la somministrazione fino alla risoluzione dell'infezione o dopo il trattamento con Itvisma poiché può portare a complicazioni mediche che possono richiedere cure mediche urgenti.
- Informi immediatamente il suo medico o quello del bambino se lei o il bambino avvertite intorpidimento, formicolio, pizzicore o dolore alle braccia, alle mani, alle gambe e/o ai piedi dopo la somministrazione di Itvisma. Questi potrebbero essere segni di neuropatia sensitiva periferica.
- Ulteriori informazioni utili (assistenza, associazioni locali).
- Contatti del medico/prescrittore.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomi vettoriali soluzione iniettabile
onasemnogene abeparvovec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL contiene onasemnogene abeparvovec con una concentrazione nominale di 4×10^{13} genomi vettoriali.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche trometamina, cloruro di magnesio, cloruro di sodio, poloxamer 188, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino (3 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso intratecale
Solo monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare entro 14 giorni dal ricevimento
Data di ricevimento:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare e trasportare in congelatore a $\leq -60^{\circ}\text{C}$.
Conservare in frigorifero immediatamente al ricevimento.
Conservare nella scatola originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.
Il medicinale non utilizzato o i rifiuti devono essere smaltiti conformemente alle linee guida locali sulla gestione dei rifiuti biologici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/26/2038/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomi vettoriali soluzione iniettabile
onasemnogene abeparvovec
Per uso intratecale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ genomi vettoriali soluzione iniettabile onasemnogene abeparvovec

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato da lei o il suo bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Se lei si prende cura di un bambino che riceverà Itvisma, tenga presente che quando "lei" appare nel foglio illustrativo, si riferisce al bambino, salvo dove diversamente specificato.

Legga attentamente questo foglio prima che questo medicinale sia somministrato perché contiene importanti informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Itvisma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Itvisma le sia somministrato
3. Come viene somministrato Itvisma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come viene conservato Itvisma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Itvisma e a cosa serve

Itvisma è un tipo di medicinale chiamato terapia genica e contiene il principio attivo onasemnogene abeparvovec. Un prodotto di terapia genica funziona immettendo un gene nell'organismo per correggere un difetto genetico. Il gene viene trasportato nelle cellule dove la sua presenza è necessaria, usando un virus modificato che non causa malattie nell'uomo.

Itvisma si usa per trattare l'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q, una rara, grave malattia ereditaria. È utilizzato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni con mutazioni ereditarie (cambiamenti) che colpiscono un gene chiamato SMN1.

La SMA si verifica quando risulta mancante o anormale la versione di un gene necessario per produrre una proteina essenziale nota come proteina di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN). La mancanza di proteina SMN provoca la morte dei nervi che controllano i muscoli (motoneuroni). Ciò causa indebolimento e deperimento muscolare, con conseguente perdita di movimento.

Il principio attivo in Itvisma è onasemnogene abeparvovec, agisce fornendo una copia perfettamente funzionante del gene SMN che successivamente aiuta l'organismo a produrre una quantità sufficiente di proteina SMN per la sopravvivenza e il mantenimento dei motoneuroni.

2. Cosa deve sapere prima che Itvisma le sia somministrato

NON usi Itvisma

- se è allergico a onasemnogene abeparvovec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Il medico eseguirà un test per verificare la presenza di anticorpi prima del trattamento per aiutarla a decidere se questo medicinale è adatto a lei.

Problemi al fegato

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato questo medicinale, se ha avuto problemi al fegato. Questo medicinale può determinare un aumento degli enzimi (proteine) prodotti dal fegato, che può essere il segno di un problema al fegato, o danno al fegato. Informi immediatamente il suo medico se nota sintomi indicativi di problemi al fegato, tra cui:

- vomito;
- ittero (ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi), o;
- vigilanza ridotta (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati” per maggiori informazioni).

Lei effettuerà esami del sangue per controllare se il fegato funziona bene prima di iniziare il trattamento con Itvisma. Le verrà somministrato un tipo di medicinale chiamato corticosteroide (ad esempio, prednisolone) per aiutarla a gestire qualsiasi aumento degli enzimi epatici che potrebbe svilupparsi dopo la somministrazione di Itvisma (vedere paragrafo 3 “Come viene somministrato Itvisma”).

Lei effettuerà inoltre esami del sangue regolari per almeno 3 mesi dopo il trattamento per monitorare eventuali cambiamenti nel funzionamento del fegato. Questi esami verranno eseguiti più spesso durante le prime settimane dopo la somministrazione di Itvisma e durante il trattamento con corticosteroidi, e meno spesso in seguito, se i test epatici sono a un livello accettabile.

Esami del sangue regolari

Questo medicinale può abbassare il livello delle piastrine nel sangue (trombocitopenia). Deve prestare attenzione a possibili segni di una bassa conta piastrinica dopo che le viene somministrato Itvisma, come lividi o sanguinamento anomali (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”). La maggior parte dei casi di bassi livelli di piastrine si è verificata entro la prima settimana dopo la somministrazione di Itvisma.

Prima di iniziare il trattamento con Itvisma, lei effettuerà esami del sangue per controllare la quantità delle cellule del sangue (compresi globuli rossi e piastrine) nel corpo. Effettuerà anche regolari esami del sangue per un certo periodo di tempo dopo il trattamento per monitorare eventuali variazioni nei livelli delle piastrine.

Problemi nervosi che influenzano la sensibilità al dolore, alla temperatura e al tatto (neuropatia sensitiva periferica)

Si è verificata neuropatia sensitiva periferica con Itvisma. I sintomi possono manifestarsi circa tre settimane dopo la somministrazione di Itvisma. Possibili segni a cui prestare attenzione dopo la somministrazione di questo medicinale includono intorpidimento, formicolio, pizzicore o dolore a braccia, mani, gambe e/o piedi. Informi immediatamente il medico se sviluppa uno qualsiasi di questi segni.

Coagulazione anormale del sangue nei piccoli vasi sanguigni (microangiopatia trombotica)

Può verificarsi microangiopatia trombotica. La microangiopatia trombotica è una condizione grave in cui si formano minuscoli coaguli di sangue nei vasi sanguigni più piccoli di tutto il corpo. È associata a trombocitopenia, una diminuzione delle piastrine (componenti che aiutano la coagulazione del sangue) e distruzione dei globuli rossi. Può essere pericoloso per la vita se non trattato tempestivamente. Questi coaguli di sangue potrebbero danneggiare i reni. Il suo medico potrebbe voler controllare i livelli delle piastrine e la pressione sanguigna. Prima di iniziare il trattamento con Itvisma, verrà sottoposto a un esame del sangue per controllare il livello di creatinina, che è un indicatore di come funzionano i reni. I possibili segni ai quali è necessario prestare attenzione dopo che le è stato somministrato Itvisma includono facilità a manifestare lividi, crisi convulsive (attacchi) o diminuzione della produzione di urina. Chieda assistenza medica urgente se sviluppa uno qualsiasi di questi segni.

Rischio di tumori associati al potenziale inserimento nel DNA

Esiste la possibilità che terapie geniche come Itvisma possano inserirsi nel DNA delle cellule del corpo umano. Di conseguenza, Itvisma potrebbe contribuire al rischio di tumori a causa della natura del medicinale. Ne discuta con il suo medico. In caso di tumore, il suo medico può prelevare un campione per un'ulteriore valutazione.

Infezione

Un'infezione (per esempio, raffreddore, influenza o bronchiolite) prima o dopo il trattamento con Itvisma, può portare a complicanze più gravi. Le persone che si prendono cura del paziente e altre persone con cui è in stretto contatto devono seguire le pratiche di prevenzione delle infezioni (ad es. igiene delle mani, norme di comportamento in caso di tosse/starnuti, limitazione dei potenziali contatti). Deve prestare attenzione a segni di un'infezione come tosse, respiro sibilante, starnuti, naso gocciolante, mal di gola o febbre. Informi immediatamente il medico se nota un qualsiasi sintomo indicativo di infezione **prima o dopo** il trattamento con Itvisma. Se prima del trattamento con Itvisma si manifesta un'infezione, il medico potrebbe ritardare il trattamento fino alla risoluzione dell'infezione.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

Dopo che verrà trattato con Itvisma, non le sarà più possibile donare sangue, organi, tessuti o cellule per il trapianto. Questo perché Itvisma è un prodotto di terapia genica.

Altri medicinali e Itvisma

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Vaccinazioni

Poiché i corticosteroidi possono avere un effetto sul sistema immunitario (di difesa) dell'organismo, il medico potrà decidere di posticipare alcune vaccinazioni nel periodo in cui riceve un trattamento con corticosteroidi (vedere paragrafo 3, "Come viene somministrato Itvisma"). Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.

Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili informazioni sull'uso di Itvisma in donne in gravidanza o in allattamento. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di sottoporsi al trattamento con Itvisma.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o utilizzi macchinari se avverte vertigini (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"). Parli prima con il suo medico.

Itvisma contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 3 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato Itvisma

La dose raccomandata di Itvisma è $1,2 \times 10^{14}$ genomi vettoriali (vg). Itvisma sarà somministrato solo UNA VOLTA.

Itvisma sarà somministrato in ambiente ospedaliero sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da SMA.

Itvisma viene somministrato tramite iniezione nella parte bassa della schiena. Questa iniezione, chiamata puntura lombare, viene eseguita inserendo un ago nello spazio intorno al midollo spinale. Potrebbe anche esserle somministrato un farmaco per rilassarsi o dormire durante la procedura. L'assistenza dopo la somministrazione di Itvisma sarà fornita dal medico.

Lei riceverà anche prednisolone (o un altro corticosteroide) per via orale, a partire da 24 ore prima della somministrazione di Itvisma. La dose di corticosteroide dipenderà dal suo peso. Il medico stabilirà la dose totale da somministrare.

Lei riceverà il trattamento corticosteroide ogni giorno per circa 2 mesi dopo la dose di Itvisma, o fino a quando gli enzimi epatici diminuiranno a un livello accettabile. Il medico ridurrà lentamente la dose di corticosteroide fino a che sarà possibile interrompere completamente la somministrazione. Informi il medico se vomita prima o dopo l'assunzione della dose di corticosteroidi; il medico potrà di conseguenza assicurarsi che stia ricevendo la dose completa.

Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Chieda assistenza medica urgente se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- lividi o sanguinamento di durata più lunga del solito se si è fatto male - potrebbero essere segni di una bassa conta piastrinica (trombocitopenia)
- problemi nervosi che influenzano la sensazione del dolore, della temperatura, del tatto (neuropatia sensitiva periferica)
- sensazioni come intorpidimento, formicolio (parestesia)
- ridotto senso del tatto o delle sensazioni (ipoestesia)

Se sviluppa qualunque altro effetto indesiderato, si rivolga al suo medico o infermiere. Tali effetti indesiderati possono includere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Infezione del naso e della gola (tratto respiratorio superiore)
- febbre
- vomito
- cefalea

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- aumenti degli enzimi del fegato osservati agli esami del sangue
- capogiro

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come viene conservato Itvisma

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le seguenti informazioni sono per gli operatori sanitari che prepareranno e somministreranno il medicinale.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "EXP/Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il flaconcino sarà trasportato in congelatore (temperatura uguale o inferiore a -60 °C).

Conservare nella scatola originale.

Al ricevimento il flaconcino deve essere riposto immediatamente in frigorifero alla temperatura di 2 °C – 8 °C, e tenuto nella scatola originale. La terapia con Itvisma deve essere iniziata entro 14 giorni dal ricevimento dei flaconcini.

Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ricongelato e può essere conservato in frigorifero alla temperatura di 2 °C – 8 °C nella scatola originale per 14 giorni.

Una volta aspirata la dose nella siringa, è possibile mantenerla alla temperatura di 2 °C – 8 °C per un massimo di 24 ore, compreso un tempo massimo fuori dal frigorifero di 5 ore entro il periodo di 24 ore.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti devono essere smaltiti conformemente alle linee guida locali sulla gestione dei rifiuti biologici. Poiché questo medicinale verrà somministrato da un medico, il medico è responsabile del corretto smaltimento del prodotto. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Itvisma

- Il principio attivo è onasemnogene abeparvovec. Ogni flaconcino contiene $1,2 \times 10^{14}$ genomi vettoriali di onasemnogene abeparvovec in 3 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono trometamina, cloruro di magnesio, cloruro di sodio, poloxamer 188, acido cloridrico (per la regolazione del pH) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere anche paragrafo 2 "Itvisma contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di Itvisma e contenuto della confezione

Itvisma è una soluzione iniettabile da trasparente a leggermente opaca, da incolore a bianco pallido.

Itvisma è fornito in una scatola di un flaconcino con volume di riempimento nominale di 3 mL. Ogni flaconcino è solo monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: prima di usare il medicinale, consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Ogni flaconcino è solo monouso.

Manipolazione

- Itvisma deve essere manipolato in asepsi in condizioni sterili.
- Prima dell'iniezione intratecale, Itvisma deve essere portato a temperatura ambiente. Scongellare Itvisma in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per circa 4 ore, o a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C) per circa 1 ora.
- Itvisma è una soluzione da trasparente a leggermente opaca, da incolore a bianco pallido. Non usare questo medicinale se si nota la presenza di particelle, torbidità, o alterazioni di colore dopo lo scongelamento e prima della somministrazione.
- Non agitare.
- Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ricongelato.
- Dopo lo scongelamento, Itvisma deve essere somministrato quanto prima. Dopo aver aspirato nella siringa il volume della dose, questa può essere conservata nel frigorifero (da 2 °C a 8 °C) per un massimo di 24 ore, con un tempo massimo di conservazione fuori dal frigorifero di 5 ore nell'arco delle 24 ore. Gettare la siringa contenente il vettore se non utilizzata entro questo periodo di tempo.

Preparazione

- Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (OGM).
- Durante la manipolazione o la somministrazione di Itvisma si devono indossare dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio con maniche).
- Durante la preparazione dell'iniezione, è necessario assicurarsi che la superficie dei componenti a contatto con la soluzione di Itvisma sia costituita dai materiali compatibili elencati nella tabella seguente. I componenti devono essere indicati per l'uso intratecale o neuroassiale.

Materiali dei component compatibili con Itvisma

Componente	Materiale di costruzione
Ago da 18 a 19 G per prelievo, lunghezza massima 40 mm	Acciaio inossidabile
Siringa da 5 a 10 mL ^a	Polipropilene
Tappo della siringa ^a	Polipropilene, polietilene o metacrilato-acrilonitrile-butadiene-stirene
Ago spinale da 22 a 27 G, lunghezza massima 156 mm	Acciaio inossidabile
^a Non deve essere prodotto con polivinilcloruro (PVC), bisfenolo-A (BPA), bis(2-etilesil) ftalato (DEHP) o lattice	

Somministrazione

Per uso intratecale. Il trattamento deve essere somministrato per via intratecale mediante puntura lombare da parte di operatori sanitari esperti nell'esecuzione di punture lombari.

- Immediatamente prima della somministrazione, aspirare il contenuto del flaconcino nella siringa, eliminare l'aria dalla siringa, confermare il volume della dose di 3 mL nella siringa,appare la siringa e iniettare nel sito di iniezione del paziente.
- Se indicato dalle condizioni cliniche del paziente, si deve prendere in considerazione la sedazione.
- Si può prendere in considerazione l'utilizzo di tecniche di imaging per guidare l'iniezione intratecale.
- Il paziente deve essere valutato prima e dopo l'iniezione intratecale per la presenza di potenziali condizioni correlate alla puntura lombare, al fine di evitare gravi complicazioni procedurali.
- Prima della somministrazione, prelevare 3 mL di liquido cerebrospinale (CSF) utilizzando un ago per puntura lombare.
- Itvisma viene somministrato come iniezione intratecale in bolo monodose della durata di circa 1-2 minuti.
- Dopo l'iniezione intratecale, a seconda dello stato clinico del paziente, si raccomanda il posizionamento in posizione di Trendelenburg.

Esposizione accidentale

Evitare l'esposizione accidentale a Itvisma.

In caso di esposizione accidentale cutanea, l'area interessata deve essere pulita accuratamente con acqua e sapone per almeno 15 minuti. In caso di esposizione accidentale oculare, l'area interessata deve essere sciacquata accuratamente con acqua per almeno 15 minuti.

Pulire tutti gli sversamenti di Itvisma con garza assorbente e disinfettare l'area con una soluzione a base di candeggina, seguita da salviette imbevute d'alcol. Tutti i materiali utilizzati per ripulire devono essere riposti in doppia busta e smaltiti in conformità con le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici.

Smaltimento

Tutti i materiali entrati potenzialmente a contatto con Itvisma (ad esempio, flaconcino, tutti i materiali utilizzati per l'iniezione, inclusi telini sterili e aghi) devono essere smaltiti in conformità con le linee guida per la gestione dei rifiuti biologici.