

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektoriaus genomų injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Onasemnogenas abeparvovekas yra genų terapijos vaistinis preparatas, kuris ekspresuoja žmogaus motoneurono išgyvenamumo (SMN) baltymą. Tai nereplikuojamas rekombinantinis, adeno asocijuoto viruso serotipo 9 (AAV9) pagrindo vektorius, turintis žmogaus SMN geno cDNR, kuri kontroliuoja citomegaloviruso stiprintojo ir viščiukų β aktino hibrido promotorius.

Onasemnogenas abeparvovekas yra gaminamas žmogaus embrioninėse inkstų ląstelėse taikant rekombinantinės DNR technologiją.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename vienadoziame flakone yra $1,2 \times 10^{14}$ onasemnogeno abeparvoveko vektoriaus genomų (vg) 3 ml tirpalo. Onasemnogeno abeparvoveko injekcinio tirpalo, skirto vartoti į povoratinklinę ertmę, nominalioji koncentracija yra 4×10^{13} vg/ml, o kiekviename flakone yra ne mažiau kaip 3 ml ištraukiamo tūrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus ar šiek tiek drumstas, bespalvis arba balkšvas tirpalas, kurio pH yra nuo 7,7 iki 8,3, o osmolališkumas – nuo 390 iki 430 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Itvisma skirtas 2 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems 5q spinaline raumenų atrofija (SRA), esant geno SMN1 bialelinei mutacijai, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėtas ir taikomas atitinkamuose klinikiniuose centruose ir jį turi prižiūrėti gydytojas, turintis patirties su SRA sergančiais pacientais.

Prieš skiriant Itvisma, reikia atlikti pradinio įvertinimo laboratorinius tyrimus, įskaitant toliau nurodytus (tačiau neapsiribojant tik šiais):

- AAV9 antikūnų tyrimą, naudojant tinkamai patvirtintą metodą (žr. 4.4 skyrių),
- kepenų funkcijos tyrimus: alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo ir bendrojo bilirubino kiekio tyrimus (žr. 4.4 skyrių),
- kreatinino kiekio tyrimą ir
- bendrą kraujo tyrimą (įskaitant hemoglobino koncentraciją ir trombocitų skaičių) (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama, kad prieš suleidžiant injekcinį tirpalą bendroji pacientų sveikatos būklė būtų kliniškai stabili (žr. 4.4 skyrių). Itvisma naudos ir rizikos santykis pacientams, kuriems yra kvėpavimo nepakankamumas, kuriems taikoma nuolatinė ventiliacija ir (arba) kuriems sutrikęs rijimas, nenustatytas.

Nesidalijančiose ląstelėse išlieka gydomas poveikis, todėl pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas onasemnogenu abeparvoveku (bet kuriuo vartojimo metodu), negalima skirti gydymo Itvisma (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Itvisma skiriama, kaip vienkartinė $1,2 \times 10^{14}$ vg dozė.

Imunomoduliacinis gydymas

Norint slopinti imuninį atsaką, rekomenduojama atlikti imunomoduliaciją kortikosteroidais. Po skirto gydymo gali padidėti kepenų aminotransferazių aktyvumas arba sumažėti trombocitų skaičius (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Jei įmanoma, paciento skiepavimo grafikas turi būti pakoreguotas atsižvelgiant į kartu vartojamus kortikosteroidus prieš ir po Itvisma injekcijos (žr. 4.5 skyrių).

1 lentelėje nurodytos imunomoduliacinio gydymo schemos prieš ir po injekcijos.

1 lentelė. Rekomenduojama imunomoduliacinio gydymo schema prieš injekciją ir po jos

Prieš injekciją	24 val. prieš Itvisma injekciją	Geriamasis prednizolonas 1 mg/kg per parą (arba ekvivalentas)
Po injekcijos	30 dienų (įskaitant Itvisma suleidimo dieną)	Geriamasis prednizolonas 1 mg/kg per parą (arba ekvivalentas)
	Po to seka 28 dienos: <i>Pacientams, kurių rodiklių nuokrypiai nežymūs (normalūs klinikinio ištyrimo duomenys, bendras bilirubinas ir abu rodikliai – ALT ir AST – neviršija 2 x viršutinės normos ribos (VNR)) 30 dienų laikotarpio pabaigoje:</i> arba <i>Pacientams, kurių kepenų funkcijos nukrypimai išlieka 30 dienų laikotarpio pabaigoje: tęsti gydymą, kol AST ir ALT rodikliai bus mažesni nei $2 \times VNR$, o visi kiti rodikliai (pvz., bendrojo bilirubino kiekio) normalizuosis, po to dozę laipsniškai mažinti per 28 dienas ar prireikus per ilgesnį laikotarpį.</i>	Sisteminio poveikio kortikosteroidų dozę reikia mažinti laipsniškai. Nuoseklus prednizolono (ar ekvivalento, jei vartojamas kitas kortikosteroidas) dozės mažinimas, pvz., geriamojo prednizolono dozės mažinimas po 0,20 mg/kg per parą kas savaitę mažiausiai 4 savaites. Sisteminio poveikio kortikosteroidai (atitinkantys 1 mg/kg per parą geriamojo prednizolono dozę). Sisteminio poveikio kortikosteroidų dozę reikia mažinti laipsniškai.

Jeigu bet kuriuo metu pacientas tinkamai nereaguoja į 1 mg/kg kūno svorio per parą geriamojo prednizolono ar ekvivalentinės dozės skyrimą, atsižvelgiant į klinikinę paciento ligos eigą galima apsvarstyti skubios gastroenterologo ar kepenų ligų specialisto konsultacijos poreikį ir galimybę koreguoti rekomenduojamą imunomoduliacinį gydymą, įskaitant kortikosteroido dozės didinimą, ilgesnį vartojimą ar ilgesnį dozės mažinimo laikotarpį (žr. 4.4 skyrių). Jeigu pacientas netoleruoja per burną vartojamo kortikosteroido arba jis yra neveiksmingas, galima apsvarstyti į veną leidžiamo kortikosteroido skyrimą, jei kliniškai reikalinga.

Jei gydytojas vietoje prednizolono skiria kitą kortikosteroidą, laikomasi panašios taktikos, jei reikia, kortikosteroido dozė laipsniškai mažinama ir nutraukiama per 30 dienų.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Itvisma saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neištirti. Dozės koregavimas neturėtų būti svarstomas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą Itvisma reikia atidžiai apsvarstyti (žr. 4.4 skyrių). Dozės koregavimas neturėtų būti svarstomas.

Vaikų populiacija

Itvisma saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų nuo 6 mėnesių iki < 2 metų vaikams pateikti negalima. Duomenų apie < 6 mėnesių amžiaus vaikus nėra.

Suaugusiųjų populiacija

Klinikinių tyrimų duomenų apie 18 metų ir vyresnius pacientus nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į povoratinklinę ertmę. Šį vaistinį preparatą reikia suleisti į povoratinklinę ertmę atliekant juosmeninės punkcijos procedūrą. Tai turi padaryti juosmeninių punkcijų atlikimo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas.

- Prieš pat vaistinio preparato suleidimą visą flakono turinį reikia įtraukti į švirkštą, pašalinti iš švirkšto orą, patikrinti, ar švirkšte yra reikiamas 3 ml dozės tūris, uždengti švirkštą dangteliu ir jį nunešti į injekcijos suleidimui skirtą vietą.
- Atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, reikia apsvarstyti sedacijos poreikį.
- Galima apsvarstyti vaizdinimo metodų taikymą, siekiant tiksliai atlikti injekciją į povoratinklinę ertmę.
- Paciento būklę reikia įvertinti prieš ir po injekcijos į povoratinklinę ertmę, siekiant nustatyti, galimas su juosmenine punkcija susijusias būklės, kad būtų išvengta sunkių su procedūra susijusių komplikacijų.
- Prieš vartojimą, reikia pašalinti 3 ml smegenų skysčio naudojant juosmeninės punkcijos adatą.
- Itvisma leidžiamas kaip vienkartinė injekcija į povoratinklinę ertmę (*bolus*) per maždaug 1–2 minutes.
- Po injekcijos į povoratinklinę ertmę rekomenduojama pacientą paguldyti į Trendelenburgo padėtį (atsižvelgiant į jo klinikinę būklę).

Išsamios šio vaistinio preparato ruošimo, tvarkymo, atsitiktinio poveikio ir atliekų šalinimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Priežastys atidėti gydymą

Kadangi yra padidėjusi rizika pasireikšti sunkiam imuniniam atsakui, rekomenduojama, kad prieš injekciją bendroji pacientų sveikatos būklė būtų kliniškai stabili (pvz., būtų pakankamos hidratacija ir mitybos būklė, nebūtų infekcijų, būtų pakankama kvėpavimo būklė). Pacientams, kuriems pasireiškia infekcija, tiek ūminė (pvz., kvėpavimo takų), tiek ir nekontroliuojama lėtinė, gydymą Itvisma reikia atidėti, kol infekcija išnyks ir klinikinė paciento būklė bus stabili. Injekcijos metu pacientui neturi būti klinikinių infekcijos požymių ar simptomų.

Anksčiau susiformavęs imunitetas prieš AAV9

Iki įtraukimo į Itvisma klinikinius tyrimus pacientams nustatyti pradiniai anti-AAV9 antikūnų titrai serume turėjo būti $\leq 1:50$. Itvisma saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems nustatyti padidėję anti-AAV9 antikūnų titrai, neištirti.

Toksinis poveikis kepenims

Po onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę buvo nustatyta toksinio poveikio kepenims atvejų, kurie paprastai pasireiškė padidėjusiu ALT ir (arba) AST aktyvumu (žr. 4.8 skyrių). Siekiant sumažinti galimą aminortransferazių aktyvumo padidėjimo riziką, visiems pacientams prieš injekciją į povoratinklinę ertmę ir po jos reikia skirti sisteminio poveikio kortikosteroido. Pasireiškus imuninės kilmės toksiniam poveikiui kepenims gali prireikti koreguoti imunomoduliacinį gydymą, įskaitant kortikosteroido dozės didinimą, ilgesnį vartojimą ar ilgesnį dozės mažinimo laikotarpį (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų ar pasireiškė ūminė virusinė kepenų infekcija, gali būti didesnė kepenų pažeidos rizika. Pacientai, kuriems buvo padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, nebuvo įtraukiami į onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę klinikinius tyrimus.

Prieš suleidžiant onasemnogeno abeparvoveko injekciją į povoratinklinę ertmę reikia įvertinti visų pacientų kepenų funkciją atliekant klinikinį ištyrimą ir laboratorinius tyrimus. Kepenų funkciją reikia tirti reguliariais intervalais mažiausiai 3 mėnesius po onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę ir kitu metu, jei kliniškai reikalinga. AST ir ALT aktyvumo bei bendrojo bilirubino kiekio rodiklius reikia tirti kas savaitę pirmąjį mėnesį po onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę suleidimo ir visu kortikosteroido vartojimo nutraukimo laikotarpiu. Jeigu nutraukus kortikosteroido skyrimą klinikinė paciento būklė yra stabili, o tyrimų rodmenys reikšmingai nenukrypę, kepenų funkciją reikia ir toliau tirti kitą mėnesį kas dvi savaites. Nereikėtų pradėti mažinti sisteminio poveikio kortikosteroido dozės, kol AST ir ALT aktyvumas nesumažėja iki mažesnių kaip $2 \times \text{VNR}$ reikšmių (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kuriems blogėja kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ir (arba) pasireiškia ūminės ligos požymių ar simptomų, būklę reikia nedelsiant kliniškai ištirti bei atidžiai stebėti. Įtarus kepenų pažeidimą, rekomenduojama toliau tirti kepenų funkciją (pvz., albumino kiekį, protrombino laiką, DTL ir TNS). Prireikus rekomenduojama pacientą nusiųsti skubiai gastroenterologo ar kepenų ligų specialisto konsultacijai.

Trombocitopenija

Po onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę per pirmąją savaitę paprastai buvo stebimas laikinas trombocitų skaičiaus sumažėjimas. Daugeliu atvejų trombocitų skaičius išliko $> 75 \times 10^9/l$ ir grįžo į pradinės reikšmės po dviejų savaitių nuo onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę.

Trombocitų skaičiaus tyrimą reikia atlikti prieš onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę, o po to šį rodiklį reguliariai tirti, pirmąjį mėnesį – mažiausiai kartą per savaitę ir kai kliniškai reikalinga, kol trombocitų skaičius sugrįš į pradinį lygį.

Trombinė mikroangiopatija

Pacientams gali pasireikšti trombinės mikroangiopatijos (TMA) atvejų. TMA būdinga trombocitopenija, mikroangiopatinė hemolizinė anemija ir ūminė inkstų pažeida. Kartu pasireiškiantis imuninės sistemos suaktyvėjimas (pvz., po infekcijų, skiepijimo) gali būti skatinantis veiksnys.

Rekomenduojama nedelsiant atkreipti dėmesį į TMA požymius ir simptomus, nes TMA gali sukelti gyvybei pavojingas ar mirtinas pasekmes.

Trombocitopenija yra pagrindinis TMA požymis, todėl po onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę reikia reguliariai tirti trombocitų skaičių, o taip pat stebėti dėl TMA požymių ir simptomų, tokių kaip hipertenzija, lengviau nei įprastai susidarančios kraujosruvos, traukuliai ar sumažėjęs išskiriamas šlapimo kiekis, pasireiškimo. Jeigu kartu su nustatyta trombocitopenija pasireiškia šių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant atlikti diagnostinius hemolizinės anemijos ir inkstų funkcijos sutrikimo tyrimus. Jei pacientams nustatoma klinikinių požymių, simptomų ir (arba) laboratorinių tyrimų rezultatų, atitinkančių TMA, reikia nedelsiant kreiptis į hematologą ir (arba) nefrologą, kurie padės valdyti TMA, kaip kliniškai reikalinga. Pacientai ir jų globėjai turi būti informuoti apie TMA požymius ir simptomus, taip pat, atsiradus tokiems simptomams, jiems turi būti nurodyta kreiptis skubios medicininės pagalbos.

Periferinė sensorinė neuropatija

Po onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę nustatyta periferinės sensorinės neuropatijos atvejų. Suleidus onasemnogeno abeparvoveko injekcinį tirpalą į povoratinklinę ertmę gali pasireikšti jutimo sutrikimo simptomų (pvz., tirpimo, dilgčiojimo, badymo ar skausmo pojūtis rankose, plaštakose kojose ir (arba) pėdose), kurie klinikinių tyrimų metu pasireiškė pradėjus maždaug trims savaitėms po injekcijos. Šie simptomai, kuriems gydyti reikia papildomų gydymųjų priemonių, gali išlikti, tačiau ilgai gali palaipsniui pagerėti (žr. 4.8 skyrių). Jutimo sutrikimo simptomų, primenančių periferinę sensorinę neuropatiją, taip pat gali pasireikšti kaip natūrali SRA eiga.

Remiantis paciento klinicine būkle, reikėtų apsvarstyti išsamų neurologinį įvertinimą bei kitų tyrimų atlikimą ir (arba) simptomų gydymą. Pacientai ir jų globėjai turi būti informuoti apie periferinės sensorinės neuropatijos požymius ir simptomus, taip pat, atsiradus tokiems simptomams, jiems turi būti nurodyta apie tai nedelsiant pranešti gydytojui.

Navikų susidarymo rizika dėl vektoriaus integravimosi

Yra teorinė navikų susidarymo rizika dėl galimo onasemnogeno abeparvoveko AAV vektoriaus DNR integravimosi į šeimininko genomą.

Injekcinės į povoratinklinę ertmę formos onasemnogenas abeparvovekas sudarytas iš nereplikuojamo AAV9 vektoriaus, kurio DNR daugiausia yra episominės formos. Skiriant AAV genų terapijos vaistinius preparatus, nustatyta atsitiktinio rekombinantinio AAV vektoriaus DNR integravimosi į žmogaus DNR atvejų. Pavienių integravimosi atvejų klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau reikia atsižvelgti, kad atskiri integravimosi atvejai gali prisidėti prie navikų susidarymo rizikos.

Iki šiol nebuvo nustatyta navikų susidarymo atvejų, susijusių su gydymu onasemnogeno abeparvoveko injekcijomis į povoratinklinę ertmę. Pacientui nustačius naviką, reikia kreiptis į registruotoją dėl rekomendacijų paciento mėginių paėmimui tyrimams atlikti.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Onasemnogeno abeparvoveko injekcijomis į povoratinklinę ertmę gydomi pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donorais transplantacijai.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato 3 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vakcinacijos

Jeigu įmanoma, paciento vakcinacijos kalendorių reikia pakoreguoti taip, kad būtų galima pritaikyti kartu skiriamus kortikosteroidus prieš onasemnogeno abeparvoveko injekciją į povoratinklinę ertmę ir po jos. Rekomenduojama sezoninė respiracinio sincitinio viruso (RSV) profilaktika. Gyvųjų vakcinų, tokių kaip nuo tymų, kiaulytės, raudonukės (MMR) ir vėjaraupių, negalima skirti pacientams, vartojantiems imunosupresinę steroidų dozę (t. y. ≥ 2 savaites 20 mg arba 2 mg/kg kūno masės prednizolono arba ekvivalento dozę per parą).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie onasemnogeno abeparvoveko vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar žmonėms skirtas onasemnogeno abeparvoveko gali patekti į vaisiaus organizmą. Todėl nėščioms arba galinčioms pastoti moterims Itvisma turi būti skiriama tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar onasemnogeno abeparvoveko išsiskiria į gydomų moterų pieną, apie poveikį žindomam kūdikiui ar poveikį pieno gaminimuisi. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą.

Vaisingumas

Duomenų apie onasemnogeno abeparvoveko poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atliktų poveikio vislumui tyrimų duomenimis, onasemnogenas abeparvovekas neįtakuoja pelių patinų ir patelių vislumo, kai į veną buvo leidžiamos iki $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg jo dozės (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Onasemnogeno abeparvoveko injekcija į povoratinklinę ertmę gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams, kuriems pasireiškia svaigulys (žr. 4.8 skyrių), reikėtų vengti vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje nurodyti saugumo savybių duomenys gauti iš 127 pacientų, kurie dalyvavo COAV101B12301, COAV101B12302 ir COAV101A12102 tyrimuose per 52 savaitių stebėjimo laikotarpį (žr. 5.1 skyrių). Dažniausiai po Itvisma suleidimo stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (41,7 %), karščiavimas (36,2 %), vėmimas (28,3 %), galvos skausmas (13,4 %) ir padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (9,4 %). Dažniausiai stebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo vėmimas (2,4 %), padidėjęs kepenų fermentų kiekis (1,6 %), galvos skausmas (1,6 %) ir karščiavimas (1,6 %). Visuose tyrimuose nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos pacientams, kurie buvo gydyti rekomenduojamomis Itvisma injekcijos į povoratinklinę ertmę dozėmis, pateikiamos 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Itvisma sukeltų nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sistemų klasę /pirmenybinį terminą ir dažnį	
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^{a)}
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Trombocitopenija ^{b)}
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas ^{c)}
Dažnas	Svaigulys ^{c)}
Dažnas	Periferinė sensorinė neuropatija ^{d)}
Dažnas	Hipestezija
Dažnas	Parestezija
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Vėmimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ^{e)}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Karščiavimas
^{a)} Viršutinių kvėpavimo takų infekcija apima: viršutinių kvėpavimo takų infekciją, virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją, rinitą ir burnos ertmės bei gerklės skausmą.	
^{b)} Trombocitopenija, įskaitant trombocitopeniją ir sumažėjusį trombocitų skaičių.	
^{c)} Nepageidaujamos reakcijos sietinos su juosmeninės punkcijos procedūra.	
^{d)} Periferinė sensorinė neuropatija, įskaitant periferinę sensorinę neuropatiją ir periferinę neuropatiją.	
^{e)} Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas apima: padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą, padidėjusį alanino aminotransferazės aktyvumą, padidėjusį aspartato aminotransferazės aktyvumą, hepatitą, hipertransaminazemiją ir pakitusius kepenų funkcijos tyrimų rodmenis.	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Periferinė sensorinė neuropatija

Klinikinių tyrimų metu periferinės sensorinės neuropatijos atvejų (1,6 %) nustatyta pradėjus maždaug trims savaitėms po Itvisma suleidimo. Pacientams pasireiškė hipestezija ir parestezija. Šiais atvejais prireikė ilgalaikių simptomų valdymo priemonių, nes kai kurie simptomai tyrimo pabaigoje dar nebuvo visiškai išnykę (žr. 4.4 skyrių).

Pakitę kepenų laboratorinių tyrimų rodmenys

Klinikinių tyrimų metu visiems pacientams buvo skiriamas profilaktinis gydymas kortikosteroidais. Daugumai pacientų buvo skirta rekomenduojama imunomoduliacinio gydymo schema, kurios trukmės mediana buvo maždaug 60 dienų (žr. 4.2 skyrių). Po Itvisma suleidimo AST ar ALT aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}$ buvo stebėtas 4,7 % pacientų. Padidėjęs transaminazių aktyvumas serume išnyko paskyrus gydymą prednizolonu, o pacientai pasveiko be klinikinių pasekmių.

Imunogeniškumas

COAV101B12301 ir COAV101B12302 klinikinių tyrimų duomenimis, visiems pacientams po vienkartinės Itvisma injekcijos nustatyti padidėję anti-AAV9 antikūnų titrai serume, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Abejų šių tyrimų duomenimis anti-AAV9 antikūnų titrų mediana serume, nustatyta praėjus 12 mėnesių nuo Itvisma injekcijos, buvo $> 1:800\ 000$. Tiriamojoje populiacijoje per 12 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpį aiškios sąsajos tarp nustatytų anti-AAV9 antikūnų po vaistinio preparato dozės suleidimo ir saugumo rodiklių ar veiksmingumo sumažėjimo nepastebėta.

COAV101B12301 ir COAV101B12302 tyrimų duomenimis, per 12 mėnesių trukmės laikotarpį po Itvisma injekcijos anti-SMN antikūnų nustatyta atitinkamai 5 iš 75 (6,7 %) ir 2 iš 27 (7,4 %) Itvisma gydytų pacientų. Per šį 12 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpį po vaistinio preparato dozės suleidimo nebuvo galima nustatyti aiškaus ryškio tarp anti-SMN antikūnų susidarymo ir Itvisma saugumo ar veiksmingumo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra klinikinių tyrimų metu gautų duomenų apie Itvisma perdozavimą. Skiriama viena fiksuota Itvisma dozė, kuri suleidžiama vienkartinai, todėl perdozavimas mažai tikėtinas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistiniai preparatai, skirti skeleto ir raumenų sutrikimų gydymui, ATC kodas – M09AX09

Veikimo mechanizmas

Onasemnogenas abeparvovekas yra genų terapijos preparatas, sukurtas siekiant į transdukuotas ląsteles įvesti motoneurono išgyvenamumo geno (angl. *survival motor neuron gene*, SMN1) funkcionuojančią kopiją, tokiu būdu veikiant į pagrindinį monogeninę ligą – spinalinę raumenų atrofiją (SRA) – sukeliantį faktorių. Pateikus alternatyvų šaltinį motoneuronuose pasireiškiančiai SMN baltymo ekspresijai tikimasi pagerinti transdukuotų motorinių neuronų išgyvenamumą ir funkcijas.

Onasemnogenas abeparvovekas yra nesireplikuojantis rekombinantinis AAV vektorius, kuris panaudoja AAV9 kapsidę ir pateikia stabilų, pilnai funkcionuojantį žmogaus SMN transgeną. Onasemnogeno abeparvoveko sudėtyje esantis SMN1 genas yra sumodeliuotas taip, kad gali DNR episomo pavidalu įsikurti transdukuotų ląstelių branduolyje ir yra stabiliai ekspresuojamas pomitozinėse ląstelėse. Transgenas yra įvedamas į ląsteles taikinius kaip sau komplementari dvigrandinė molekulė. Transgeną aktyvuoja nepertraukiamai veikiantis promotorius (citomegalovirusu sustiprinto viščiukų β aktino hibridas), todėl vyksta nepertraukiama ir nuolatinė SMN baltymo ekspresija. Veikimo mechanizmas daugiausia buvo patvirtintas ikiklinikinių tyrimų duomenimis.

COAV101B12301 (STEER) III fazės tyrimas su SRA sergančiais pacientais

Tai yra 52 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, maskuotos procedūros daugiacentris tyrimas.

Veiksmingumas buvo įvertintas 126 pacientams, kurie sirgo SRA, kurių amžius buvo nuo 2 metų iki < 18 metų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas bei kurie galėjo sėdėti, bet niekada negalėjo savarankiškai vaikščioti. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 3:2 buvo suskirstyti į grupes, ir jiems juosmeninės punkcijos metu į povoratinklinę ertmę buvo suleistas arba Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) ($n = 75$), arba buvo atlikta netikra procedūra ($n = 51$). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal amžių ir pagal iki įtraukimo į tyrimą atrankos metu nustatytą Hammersmith išplėstinės funkcinės motorikos skalės (angl. *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HFMSE*) įvertinimo balą. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas padidėjęs (atitinkantis > 1:50) anti-AAV9 antikūnų titras serume.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrojo HFMSE balo pokytis nuo pradinių reikšmių iki stebėjimo laikotarpio pabaigoje nustatytų reikšmių apibrėžiamas, kaip 48-osios ir 52-osios savaičių įvertinimų vidurkis bendrojoje tyrimo populiacijoje (nuo 2 iki < 18 metų amžiaus grupėje), lyginant Itvisma poveikį su atlikta netikra procedūra. Antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems nustatytas būklės pagerėjimas bent 3 balais HFMSE skalėje nuo pradinių reikšmių iki stebėjimo laikotarpio pabaigoje nustatytų reikšmių. HFMSE skalė vertina SRA sergančių pacientų motorikos funkciją, kai jiems yra ribota judėjimo funkcija. Skalę sudaro 33 vertinamieji elementai, rodantys judėjimo funkciją nuo sėdėjimo iki galimybės lipti laiptais. Kiekvienas elementas vertinamas balais nuo 0 iki 2, o didžiausias bendrasis balas yra 66. Didesnis įvertinimo balas rodo geresnę motorikos funkciją. Kita antrinė vertinamoji baigtis buvo Patikslinto viršutinės galūnės funkcijos modulio (angl. *Revised Upper Limb Module, RULM*) įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių iki stebėjimo laikotarpio pabaigoje nustatytų reikšmių. RULM skalė yra SRA specifinė vertinimo skalė, skirta įvertinti viršutinės galūnės motorikos funkciją (proksimaliai ir distaliai). RULM skalę sudaro 19 vertinamųjų elementų (18 iš jų vertinami balais nuo 0 iki 2, o 1 elementas vertinamas balais nuo 0 iki 1), o didžiausias galimas balas yra 37, kai didesnis įvertinimo balas rodo geresnę motorikos funkciją.

Atrankos į tyrimą metu pacientų amžiaus mediana buvo 4,54 metų (intervalas: 2,0–16,5 metų), o nurodyta klinikinių SRA požymių ir simptomų pasireiškimo pradžios amžiaus mediana buvo 11 mėnesių (intervalas: 6–33 mėnesiai). Didžiausi pacientų kada nors pasiekti motorikos vystymosi etapai buvo sėdėjimas, stovėjimas su pagalba ar be jos arba vaikščiojimas su pagalba. Tyrimo pradžioje vidutinis HFMSE skalės įvertinimo balas buvo atitinkamai 17,97 ir 18,17 Itvisma gydytų pacientų grupėje ir kontrolinėje netikros procedūros grupėje. Vidutinis pradinis RULM skalės įvertinimo balas buvo 16,52 Itvisma gydytų pacientų grupėje ir 17,42 kontrolinėje netikros procedūros grupėje. Pradiniai demografiniai duomenys Itvisma gydytų ir netikros procedūros grupėse buvo panašūs.

Pirminė vertinamosios baigties duomenų analizė parodė statistiškai patikimą ir kliniškai reikšmingą HFMSE skalės įvertinimo balo pagerėjimą nuo pradinių reikšmių iki stebėjimo laikotarpio pabaigoje nustatytų reikšmių Itvisma gydytų pacientų grupėje, lyginant su nustatytuoju kontrolinėje netikros procedūros grupėje (žr. 3 lentelę ir 1 pav.).

3 lentelė. Pagrindinė COAV101B12301 tyrimo vertinamoji baigtis

Vertinamoji baigtis	Itvisma gydyti pacientai (N = 75)	Kontrolinės netikros procedūros grupės pacientai (N = 51)
Vidutinis bendras HFMSE skalės įvertinimo balas pradinio įvertinimo metu (SD)	17,97 (10,110)	18,17 (9,756)
Vidutinis bendras HFMSE skalės įvertinimo balas stebėjimo laikotarpio pabaigoje ¹ (SD)	20,49 (11,356)	19,05 (10,132)
HFMSE skalės įvertinimo balo ² pokytis nuo pradinių reikšmių iki stebėjimo laikotarpio pabaigoje nustatytų reikšmių bendrojoje tyrimo populiacijoje (nuo 2 iki < 18 metų amžiaus grupėje) ^{1, 2, 3, 4}	2,39 (0,439)	0,51 (0,532)
Skirtumas nuo netikros procedūros Apskaičiuotoji reikšmė (95 % PI)	1,88 (0,51 – 3,25)	

SD = Standartinis nuokrypis

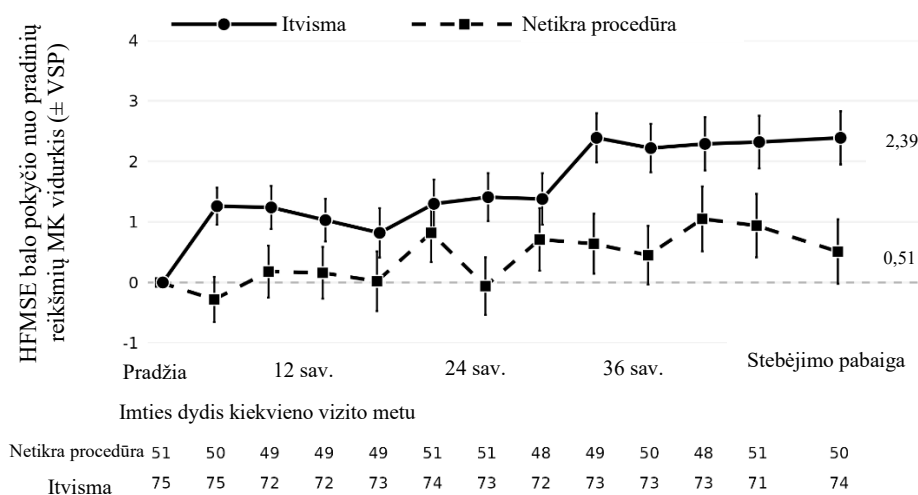
¹ Stebėjimo pabaiga buvo apibrėžta kaip 48-ąją ir 52-ąją savaitę atliktų vertinimų vidurkis.

² Vertinti visos analizuotosios populiacijos (angl. *Full Analysis Set, FAS*) duomenys, į kurią buvo įtraukti visi tiriamieji asmenys, kuriems buvo suleistas Itvisma arba kuriems buvo atlikta netikra procedūra.

³ Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkis (vidurkio standartinė paklaida).

⁴ Naudota Mišraus modelio pakartotinio vertinimo (angl. *Mixed Model Repeated Measure, MMRM*) analizė, kai fiksuoto poveikio rodmenys buvo gydymas, suplanuotas vizitas, gydymo ir vizito sąveika, stratifikavimo veiksnys, o pradinis bendrasis HFMSE skalės balas buvo kovariantinis veiksnys.

1 pav. HFMSE balo pokytis nuo pradinių reikšmių pacientams nuo 2 iki < 18 metų COAV101B12301 tyrimo duomenimis



Pastaba: Duomenys rodo MK vidurkį ± VSP; tarpiniai laikotarpiai yra tik aprašomojo pobūdžio ir nėra kontroliuojami pagal daugialypius duomenis.

RULM įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių iki stebėjimo laikotarpio pabaigoje nustatytų reikšmių buvo įvertintas Itvisma gydytų pacientų ir kontrolinėje netikros procedūros grupėje. RULM bendrojo balo mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkio padidėjimas nuo pradinių reikšmių iki stebėjimo laikotarpio pabaigoje nustatytų reikšmių buvo 2,44 balo Itvisma gydytų pacientų grupėje ir 0,92 balo kontrolinėje netikros procedūros grupėje. Gydomojo poveikio 1,52 balo skirtumas, nustatytas Itvisma poveikio naudai, nebuvo statistiškai patikimas (95 % PI: 0,34; 2,71), kai iš anksto numatytoje daugialypio testavimo strategijoje alfa lygmuo buvo 0,0025.

Pacientų procentinė dalis, kuriems nustatytas būklės pagerėjimas bent 3 balais HFMSE skalėje nuo pradinių reikšmių iki stebėjimo laikotarpio pabaigoje nustatytų reikšmių, skaitine reikšme buvo didesnė Itvisma gydytų pacientų grupėje (39,2 %) nei kontrolinėje netikros procedūros grupėje (26,0 %), nors šis skirtumas nebuvo statistiškai patikimas (šansų santykis [ŠS]: 2,03; 95 % PI: 0,9; 4,57).

Iš 75 COAV101B12301 tyrimo pacientų, vartojusių Itvisma, 67 pacientai buvo toliau stebimi dar 3 mėnesius po pagrindinio stebėjimo laikotarpio pabaigos. Per bendrą iki 15 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpį po Itvisma vartojimo, nustatytas vidutinis HFMSE skalės balų padidėjimas, o tai rodo, kad motorinė funkcija pagerėjo ir išliko stabili.

COAV101B12302 (STRENGTH) III fazės tyrimas su SRA sergančiais pacientais, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas kitais SRA modifikuojančiais vaistinėmis preparatais

Tai yra III fazės, atvirasis, vienos grupės, daugiacentris tyrimas, kurio metu buvo vertinamas į povoratinklinę ertmę leidžiamo Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) poveikis 27 pacientams, kurie sirgo SRA, kurių amžius buvo nuo 2 metų iki < 18 metų (atrankos į tyrimą metu pacientų amžiaus mediana: 7,0 metų; intervalas: 2,3–17,6 metų) bei kurie nutraukė ankstesnio gydymo nuo SRA vartojimą (nusinerseną n = 21, risdiplamą n = 4, nusinerseną ir risdiplamą [šių skiriant ne kartu] n = 2). Prieš paskiriant gydymą Itvisma, pacientams anksčiau buvo skiriamas nusinersenas, kurio vidutinė vartojimo trukmė buvo 4,3 metų (intervalas: 1,86–6,18 metų), arba risdiplamas, kurio vidutinė vartojimo trukmė buvo 3,0 metų (intervalas: 0,39–6,28 metų). Visi pacientai galėjo sėdėti, bet niekada negalėjo savarankiškai vaikščioti. Pacientų tyrimo pradžioje pasiekti motorikos funkcijos vystymosi etapai buvo sėdėjimas, stovėjimas su pagalba ar be jos ir (arba) vaikščiojimas su pagalba. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas padidėjęs (atitinkantis > 1:50) anti-AAV9 antikūnų titras serume.

Po 52 savaičių pacientams buvo nustatytas bendrasis jų motorikos funkcijos stabilizavimasis, įvertintas HFMSE skalėje (n = 21), kai įvertinimo balo pokyčio nuo radinių reikšmių vidurkis (SN) buvo 0,17 (2,88), bei RULM skalėje (n = 21), kai įvertinimo balo pokyčio nuo radinių reikšmių vidurkis (SN) buvo 0,29 (2,85). Duomenis koregavus pagal amžiaus tyrimo pradžioje stratifikavimo veiksmus, koreguotasis bendrojo įvertinimo balo pokyčio nuo radinių reikšmių iki 52 savaitę nustatytų reikšmių vidurkis (MK vidurkis) HFMSE ir RULM skalėse buvo atitinkamai 1,05 ir 0,59 balo. Po 52 savaičių daugeliui pacientų išliko tyrimo pradžioje nustatyti motorikos vystymosi etapai arba buvo nustatyti pasiekti didesni motorikos etapai.

COAV101A12102 (STRONG) I/II fazių tyrimas su SRA sergančiais pacientais

Tai yra I/II fazių, atvirasis tyrimas, kurio metu Itvisma ($1,2 \times 10^{14}$ vg) buvo suleistas kaip vienkartinė injekcija į povoratinklinę ertmę 25 pacientams, kurių amžius vaistinio preparato suleidimo metu buvo nuo 6 mėnesių iki < 5 metų. Visi pacientai anksčiau nebuvo gydyti, o tyrimo pradžioje jie galėjo sėdėti, bet niekada negalėjo atsistoti ir savarankiškai vaikščioti. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas padidėjęs (atitinkantis > 1:50) anti-AAV9 antikūnų titras serume. Pacientai buvo stratifikuojami į dvi grupes pagal jų amžių vaistinio preparato suleidimo metu (nuo 6 mėnesių iki < 2 metų amžiaus [N = 13]; nuo 2 iki < 5 metų amžiaus [N = 12]). Amžiaus mediana vaistinio preparato suleidimo metu buvo 17,7 mėnesio (intervalas: 7–23 mėnesiai) nuo 6 mėnesių iki < 2 metų amžiaus grupėje bei 33,7 mėnesio (intervalas: 26–55 mėnesiai) nuo 2 iki < 5 metų amžiaus grupėje. Klinikinių SRA požymių ir simptomų pasireiškimo pradžios amžiaus mediana buvo atitinkamai 8,0 mėnesio ir 8,5 mėnesio nuo 6 mėnesių iki < 2 metų amžiaus grupėje bei nuo 2 iki < 5 metų amžiaus grupėje.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis nuo 2 iki < 5 metų amžiaus grupės pacientams buvo po 12 mėnesių nuo Itvisma suleidimo nustatytas HFMSE skalės balo pokytis nuo pradinių reikšmių. Vidutinis HFMSE skalės balas (SD) tyrimo pradžioje buvo 14,8 (9,98), o po 12 mėnesių – 21,3 (11,94). Pirminė duomenų analizė šioje amžiaus grupėje parodė, kad HFMSE balo MK vidurkio pokytis (95 % PI) nuo pradinių reikšmių iki 12-ąjį mėnesį nustatytų reikšmių buvo 6,0 (3,7; 8,3) balo.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis nuo 6 mėnesių iki < 2 metų amžiaus grupės pacientams buvo gebėjimas stovėti be pagalbos bent 3 sekundes (vertinant Bayley kūdikių ir pradėjusių vaikščioti vaikų vystymosi skalėje [angl. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Bayley-III*] – didžiosios motorikos poskalės #40 punktą) bet kuriuo tyrimo vizito metu iki 12 mėnesių po Itvisma suleidimo. Ši pagrindinė vertinamoji baigtis nebuvo pasiekta; tik 1 iš 13 pacientų buvo nustatytas šis motorikos pasiekimas po 12 mėnesių.

Žvalgomosios analizės nuo 6 mėnesių iki < 2 metų amžiaus grupės pacientams parodė didžiosios ir smulkiosios motorikos įgūdžių pagerėjimą nuo pradinių reikšmių, vertinant pagal Bayley-III didžiosios ir smulkiosios motorikos skales. Visiems 13 pacientų buvo nustatytas didžiosios ir (arba) smulkiosios motorikos įgūdžių vertinimo balų pagerėjimas nuo pradinių reikšmių iki 12-ąjį mėnesį nustatytų reikšmių, o pokyčio vidurkis (SN) nuo pradinių reikšmių buvo atitinkamai 6,7 (6,46) ir 12,7 (3,71) balo. Be to, tų pacientų pogrupyje, kurie tyrimo atlikimo laikotarpiu pasiekė 2 metų amžių ir kuriems buvo įvertinti bent septynių mėnesių trukmės nuo tyrimo pradžios HFMSE duomenys (n = 6), visiems pacientams nustatytas HFMSE skalės balų padidėjimas 1–14 balų intervale (pokyčio vidurkis $\pm$ SN: $6,7 \pm 4,72$), lyginant pradinio įvertinimo HFMSE balą su 7-ojo mėnesio pabaigoje nustatytą balą. Veiksmingumas nuo 6 mėnesių iki < 2 metų amžiaus grupėje nenustatytas.

Dvylika iš 25 COAV101A12102 tyrimo pacientų, buvo įtraukti į ilgalaikio stebėjimo tyrimą, trukusį iki 7,2 metų. 2025 m. birželio 30 d. duomenimis, daugumos pacientų motorinė funkcija išliko stabili arba toliau gerėjo. Devyni iš 12 pacientų kuriuo nors ilgalaikio tyrimo laikotarpiu buvo papildomai gydomi nusinersenu arba risdiplamu. Nusinerseno ar risdiplamo skyrimo priežastis nežinoma, todėl pateikti išvadą apie gydymo poveikį šiems pacientams negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Buvo atlikti onasemnogeno abeparvoveko vektoriaus išsiskyrimo tyrimai, kuriuose buvo vertinamas vektoriaus DNR pašalinimas iš organizmo su seilėmis, šlapimu, išmatomis ir nosies sekretu, po vaistinio preparato suleidimo į povoratinklinę ertmę.

Vektoriaus DNR buvo aptinkama po onasemnogeno abeparvoveko injekcijos į povoratinklinę ertmę paimtuose išsiskyrimo mėginiuose. Visų pirma onasemnogenas abeparvovekas buvo išskiriamas (šalinamas) su išmatomis. Didžioji vektoriaus DNR dalis (> 90 %) pašalinoma per 2 savaites po dozės suleidimo. Apskaičiuota, kad didžiausias išsiskyrimas su išmatomis buvo tarp 0,005 % ir 0,03 % bendrosios dozės. Maksimali su išmatomis išskiriama koncentracija buvo ~ 70 kartų mažesnė po $1,2 \times 10^{14}$ vg/kg dozės suleidimo į povoratinklinę ertmę (COAV101B12301 tyrimas), lyginant su $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg į veną skiriama doze (AVXS-101-CL-302 ir AVXS-101-CL-303 tyrimai).

Tiriamiesiems nuo 6 mėnesių iki < 2 metų CSF tūris padidėja nuo 1,0 iki 1,6 karto. Remiantis šiais duomenimis, onasemnogeno abeparvoveko ekspozicija smegenų skystyje nuo 6 mėnesių iki < 2 metų amžiaus vaikams gali būti iki 1,6 karto didesnė, palyginti su ≥ 2 metų amžiaus pacientais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Biologinis pasiskirstymas

Po vaistinio preparato suleidimo į povoratinklinę ertmę nežmoginiams primatams, vektorius plačiai pasiskirstė visame organizme, o vėliau buvo aptinkama transgeno mRNR ekspresija. Didžiausia vektoriaus DNR koncentracija buvo nustatoma kepenyse, kiek mažesnė užpakalinių šaknelių branduoliuose ir nugaros smegenyse, o mažiausia koncentracija nustatyta lytinėse liaukose. Didžiausia transgeno mRNR koncentracija turėjo tendenciją susidaryti širdyje, kepenyse ir raumenyse.

Po onasemnogeno abeparvoveko skyrimo 1-ąją postnatalinę dieną pelėms į veną arba į galvos smegenų skilvelius, praėjus 3, 8 ar 24 savaitėms po preparato suleidimo viruso vektoriaus nebuvo aptinkama patinų ir patelių lytinėse ląstelėse. Nežmoginių primatų jaunikliams į povoratinklinę ertmę, į didžiąją smegenų cisterną ir į veną suleidus scAAV9 viruso vektoriaus, kuris įeina į onasemnogeno abeparvoveko struktūrą, tačiau šiuo atveju pernešė žalios spalvos fluorescentinį baltymą arba mCherry baltymą kaip transgeną, šio vektoriaus buvo nustatyta transdukuotose lytiškai subrendusių 13–17 mėnesių amžiaus patelių kiaušialąstėse, tačiau jo nebuvo aptinkama lytiškai subrendusių patinų sėkliniuose latakuose ar lytinėse ląstelėse.

Tyrimų su nežmoginiais primatais, kai jiems vaistinio preparato buvo suleista į povoratinklinę ertmę, duomenimis nustatyta, kad dideli pradiniai anti-AAV9 antikūnų titrai serume (atitinkantys žmonėms nustatomų titrų reikšmes, lygias maždaug iki 1:25 000) neįtakoją scAAV9 vektoriaus (įeinančio į onasemnogeno abeparvoveko struktūrą) DNR pasiskirstymo nugaros smegenyse.

Bendras toksiškumas

12 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimo su nežmoginių primatų jaunikliais duomenimis, į povoratinklinę ertmę suleidus vienkartinės onasemnogeno abeparvoveko $1,20 \times 10^{13}$, $3,0 \times 10^{13}$ arba $6,0 \times 10^{13}$ vg/gyvūnui dozes, po 6 savaičių nuo vaistinio preparato suleidimo užpakalinių šaknelių branduoliuose ir trišakio nervo branduoliuose buvo nustatytas ūminis, minimalus ar vidutinis mononuklearų sukeltas uždegimas ir neuronų degeneracija, o taip pat aksonų degeneracija ir (arba) gliozė nugaros smegenyse. Po 12 mėnesių šie neprogresuojantys radiniai iš dalies arba visiškai išnyko. Šie nežmoginiams primatams pastebėti radiniai nekoreliavo su klinikiniais stebėjimais, todėl jų klinikinė reikšmė žmonėms nežinoma. Nežmoginių primatų jaunikliams nustatyta kepenų pažaida, įskaitant padidėjusį transaminazių aktyvumą ir pavienių hepatocitų nekrozę, po 12 mėnesių visiškai išnyko. Vaistinio preparato koncentracija, kai nepasireiškia nepageidaujamo poveikio (angl. *No observed adverse affect level, NOAEL*), negalėjo būti nustatyta, kadangi CNS, užpakalinių šaknelių branduolių ir trišakio nervo branduolių uždegiminė reakcija bei degeneracija nustatyta jau skiriant mažiausią dozę.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Su onasemnogenu abeparvoveku nebuvo atlikta genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimų.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Su pelėmis atliktų poveikio vislumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi (VAEV) tyrimų duomenimis, nebuvo nustatyta nepageidaujamo onasemnogeno abeparvoveko poveikio patinų ar patelių vislumui, kai į veną buvo leidžiamos $1,1 \times 10^{13}$ arba $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg dozės.

Poveikio pelių embrionų ir vaisių vystymuisi (EFV) tyrimo metu vaikingoms patelėms 6-ąją gestacijos dieną į veną buvo suleista arba $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg, arba $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogeno abeparvoveko dozė. Nebuvo nustatyta toksinio poveikio patelėms, toksinio poveikio embrionams ir vaisiams, teratogeninio poveikio ar sumažėjusio jauniklių gyvybingumo. 18-ąją gestacijos dieną jokiuose vaisiaus audiniuose nebuvo nustatyta onasemnogeno abeparvoveko DNR, nepaisant to, kad vektoriaus DNR buvo aptinkama placentoje, kiaušidėse ir gimdoje.

EFV ir VAEV tyrimuose NOAEL rodmuo yra $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, o tai atitinka bent 7 kartus didesnę dozę nei rekomenduojama žmonėms į povoratinklinę ertmę skiriama dozė, atsižvelgiant į kūno svorį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trometaminas
Magnio chloridas
Natrio chloridas
Poloksameras 188
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Būtina vengti vaistinio preparato sąlyčio su medicinos prietaisais, pagamintais iš polivinilchlorido (PVC), bisfenolio A (BPA), bis(2-etilheksil) ftalato (DEHP) arba latekso.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Po atšildymo

Atšildyto vaistinio preparato pakartotinai užšaldyti negalima.

Vaistinį preparatą galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje gamintojo dėžutėje ne ilgiau kaip 14 dienų. Prieš laikant vaistinį preparatą šaldytuve, ant gamintojo dėžutės reikia pažymėti gavimo datą.

Įtraukus vaistinio preparato dozę į švirkštą, ją galima laikyti 2 °C - 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, įskaitant ne ilgesnį kaip 5 valandų laikotarpį, kai vaistinį preparatą galima laikyti ne šaldytuve per šį 24 valandų laikotarpį. Jeigu per šį laikotarpį vaistinis preparatas nesuvartojamas, švirkštą su vektoriumi reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (≤ -60 °C).

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C) iškart gavus vaistinį preparatą.

Laikyti gamintojo dėžutėje.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Itvisma tiekiamas vienadoziame skaidriame flakone (5 ml ciklinio olefino polimero) su kamščiu (20 mm chlorobutilo gumos) ir sandarikliu (aliuminio, nuplėšiamu) su spalvotu dangteliu (plastiko). Kiekvieno flakono užpildymo tūris yra 3 ml.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atšildymas

- Itvisma reikia atšildyti laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje) maždaug 4 valandas arba kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) maždaug 1 valandą.
- Prieš leidžiant į povoratinklinę ertmę, Itvisma reikia sušildyti iki kambario temperatūros.
- Itvisma yra skaidrus ar šiek tiek drumstas, bespalvis arba balkšvas tirpalas. Šio vaistinio preparato vartoti negalima, jeigu atšildžius užšaldytą vaistinį preparatą ir prieš vartojimą tirpale matomos dalelės, tirpalas yra drumstas arba pakitusi jo spalva.
- Negalima purtyti.
- Atšildyto vaistinio preparato pakartotinai užšaldyti negalima.
- Atšildžius, Itvisma reikia kuo greičiau suleisti. Įtraukus visą dozės tūrį į švirkštą, jį galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje) ne ilgiau kaip 24 valandas, įskaitant ne ilgesnį kaip 5 valandų laikotarpį, kai vaistinį preparatą galima laikyti ne šaldytuve per šį 24 valandų laikotarpį. Jeigu per šį laikotarpį vaistinis preparatas nesuvartojamas, švirkštą su vektoriumi reikia išmesti.

Atsargumo priemonės, kurių reikia laikytis ruošiant ar suleidžiant vaistinį preparatą

- Itvisma reikia tvarkyti aseptiškai steriliomis sąlygomis.
- Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).
- Ruošiant arba suleidžiant Itvisma reikia dėvėti asmens apsaugos priemonės (įskaitant pirštines, apsauginius akinius, laboratorinį chalātą ir rankoves).
- Prieš vartojimą flakoną būtina atšildyti. Neatšildyto Itvisma vartoti negalima.
- Prieš pat dozės suleidimą visą flakono turinį reikia įtraukti į švirkštą, pašalinti iš švirkšto orą, patikrinti, ar švirkšte yra reikiamas 3 ml dozės tūris, uždengti švirkštą dangteliu ir jį nunešti į injekcijos suleidimui skirtą vietą.
- Ruošiantis suleisti šį vaistinį preparatą, būtina užtikrinti, kad su Itvisma tirpalu besiliečiančių komponentų paviršiai būtų pagaminti iš 4 lentelėje išvardytų suderinamų medžiagų. Prietaiso komponentai turi būti skirti naudoti į povoratinklinę ertmę arba į stuburo kanalą.

4 lentelė. Injekcijos komponentų medžiagos, suderinamos su Itvisma

Komponentas	Gamybai naudojamos medžiagos
18–19 G dydžio adata vaistinio preparato įtraukimui, daugiausia 40 mm ilgio	Nerūdijantis plienas
5–10 ml švirkštas ^a	Polipropilenas
Švirkšto dangtelis ^a	Polipropilenas, polietilenas arba metakrilato-akrilonitrilo-butadieno-stirenas
22–27 G dydžio spinalinė adata, daugiausia 156 mm ilgio	Nerūdijantis plienas
^a Neturi būti pagaminti iš polivinilchlorido (PVC), bisfenolio-A (BPA), bis(2-etilheksil) ftalato (DEHP) ar latekso.	

Atsargumo priemonės, kurių reikia laikytis tvarkant vaistinį preparatą ir vengiant atsitiktinio jo poveikio

- Visą išsiliejusi Itvisma vaistinį preparatą reikia nuvalyti sugeriančiu marlės tamponu, o išsiliejimo vietą pirmiausia reikia dezinfekuoti baliklio tirpalu, o po to – alkoholinėmis servetėlėmis. Visas valymui naudotas medžiagas reikia sudėti į dvigubus maišelius ir tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo reikalavimų.
- Nesuvalytą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo reikalavimų.
- Visas medžiagas, kurios galėjo liestis su Itvisma (pvz., flakoną, visas injekcijai naudojamas medžiagas, įskaitant sterilius apdangalus ir adatas), reikia tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo reikalavimų.
- Reikia vengti atsitiktinio Itvisma poveikio. Patekus ant odos, paveiktą vietą reikia kruopščiai plauti muilu ir vandeniu mažiausiai 15 minučių. Patekus į akis, paveiktą vietą reikia kruopščiai praplauti vandeniu mažiausiai 15 minučių.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2038/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJU**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdamas teikti Itvisma kiekvienos valstybės narės rinkai registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, tiekimo būdus bei kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai bus tiekiamas Itvisma, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, tikėtina, išrašys, išduos ir paskirs gydymą Itvisma, bus pateikta tokia Sveikatos priežiūros specialisto informacinė pakuotė:

- Preparato charakteristikų santrauka (PCS);
- Sveikatos priežiūros specialisto vadovas.

Sveikatos priežiūros specialisto vadove turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- Prieš gydymo pradžią:
 - reikia įvertinti paciento vakcinacijos kalendorių;
 - reikia informuoti paciento globėjus apie svarbiausias gydymo Itvisma keliamas rizikas bei jų požymius ir simptomus, įskaitant toksinio poveikio kepenims, trombocitopenijos, periferinės sensorinės neuropatijos ir TMA pasireiškimą; apie poreikį reguliariai atlikti kraujo tyrimus; apie kortikosteroidų vartojimo svarbą;
 - reikia informuoti paciento globėjus apie būtinybę prieš pradedant skirti Itvisma ir po jos imtis atidžių infekcijų prevencijos priemonių, jas stebėti ir gydyti;
 - pacientus reikia ištirti dėl AAV9 antikūnų.
- Gydymo metu:
 - reikia įvertinti, ar bendroji paciento sveikatos būklė leidžia skirti Itvisma injekciją (pvz., ar išnyko infekcijos), ar reikėtų gydymą atidėti;
 - reikia įsitikinti, kad prieš pradedant leisti Itvisma buvo pradėtas gydymas kortikosteroidais.
- Po gydymo:
 - gydymą kortikosteroidais reikia tęsti mažiausiai 2 mėnesius; nereikėtų pradėti mažinti kortikosteroidų dozės, kol AST ir ALT aktyvumas nesumažėja iki mažesnių kaip $2 \times \text{VNR}$ reikšmių bei visi kiti rodmenys (pvz., bendrojo bilirubino kiekis) negrįžta iki normalių reikšmių;
 - reikia atidžiai ir reguliariai mažiausiai 3 mėnesius stebėti kiekvieno paciento būklę (atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus);
 - reikia nedelsiant ištirti pacientų, kuriems blogėja kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ir (arba) pasireiškia ūminės ligos požymių ar simptomų, būklę;
 - jeigu nestebima tinkamo atsako skiriant kortikosteroidų arba jeigu pacientui įtariama kepenų pažeida, sveikatos priežiūros specialistas turi nusiųsti pacientą gastroenterologo ar kepenų ligų specialisto konsultacijai;
 - įtarus TMA pasireiškimą, reikia kreiptis į hematologą ir (arba) nefrologą.
- Pacientai ir juos prižiūrintys asmenys turi būti informuoti apie periferinės jutiminės neuropatijos požymius ir simptomus bei įspėti nedelsiant pranešti gydytojui, jei pasireiškia tokie simptomai. Jei įtariama periferinė jutiminė neuropatija, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, reikia apsvarstyti galimybę atlikti išsamų neurologinį tyrimą ir kitus tyrimus ir (arba) imtis simptomų gydymo priemonių.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visose valstybėse narėse, kurių rinkai bus tiekiamas Itvisma, visiems pacientų, kuriems planuojama paskirti gydymą Itvisma arba kurie jau gavo šį gydymą, globėjams būtų pateikta tokia Paciento informacinė pakuotė:

- Pakuotės lapelis;
- Paciento ar jo globėjo informacinis vadovas.

Paciento ir (arba) paciento globėjo informaciniame vadove turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- Kas yra SRA.
- Kas yra Itvisma ir kaip jis veikia.
- Itvisma keliamos rizikos supratimas.
- Gydymas Itvisma: svarbi informacija prieš paskiriant gydymą, gydymo dieną ir po gydymo, įskaitant nurodymus, kada reikia kreiptis medicininės pagalbos.
- Rekomenduojama, kad prieš pradėdant skirti gydymą Itvisma bendroji pacientų sveikatos būklė būtų kliniškai stabili (pvz., būtų pakankamos hidratacija ir mitybos būklė, nebūtų infekcijų); priešingu atveju gydymą gali reikėti atidėti.
- Itvisma gali didinti nenormalių kraujo krešulių susidarymo smulkiose kraujagyslėse (trombinės mikroangiopatijos pasireiškimo) riziką. Trombinė mikroangiopatija yra sunki būklė ir gali lemti mirtį. Nedelsdami kreipkitės į savo arba savo vaiko gydytoją, jeigu pastebėtumėte tokių požymių ir simptomų kaip kraujosruvos, traukuliai ar sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis. Jums arba Jūsų vaikui bent kas savaitę per pirmąjį mėnesį po gydymo reguliariai bus atliekami kraujo tyrimai, kad būtų nustatyta, ar nemažėja už kraujo krešėjimą atsakingų ląstelių (trombocitų) kiekis. Priklausomai nuo šių tyrimų rodmenų bei kitų požymių ir simptomų, gali reikėti atlikti ir kitus tyrimus.
- Skiriant Itvisma gali sumažėti trombocitų kiekis kraujyje (pasireikšti trombocitopenija). Tokių atvejų paprastai pasireiškė per pirmąją savaitę po Itvisma suleidimo. Galimi sumažėjusio trombocitų kiekio kraujyje požymiai, į kuriuos turėtumėte atkreipti dėmesį po to, kai Jums arba Jūsų vaikui buvo suleistas Itvisma, yra tokie: nenormalus kraujosruvų susidarymas ar kraujavimo pasireiškimas. Kreipkitės į savo arba savo vaiko gydytoją, jeigu Jums arba Jūsų vaikui susižeidus pastebite tokius požymius, kaip greitesnis kraujosruvų susidarymas ar ilgesnis kraujavimas nei įprastai.
- Vartojant Itvisma gali padidėti kepenyse gaminamų fermentų (organizme aptinkamų baltymų) aktyvumas kraujyje. Kai kuriais atvejais Itvisma gali paveikti kepenų veiklą ir sukelti kepenų pažeidimą. Galimi jos požymiai, kuriuos turėtumėte stebėti po to, kai Jums arba Jūsų vaikui buvo suleista šio vaisto, yra tokie: vėmimas, gelta (odos ar akių obuolių pageltimas) ar sumažėjęs budrumo lygis. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kokių nors simptomų, rodančių kepenų pažeidimą. Prieš pradėdant gydymą Itvisma Jums arba Jūsų vaikui bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant patikrinti kepenų veiklą. Jums arba Jūsų vaikui taip pat bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai mažiausiai 3 mėnesius po gydymo pabaigos kepenų fermentų aktyvumo padidėjimui stebėti. Priklausomai nuo šių tyrimų rodmenų bei kitų požymių ir simptomų, gali reikėti atlikti ir kitus tyrimus.
- Prieš pradėdant gydymą Itvisma ir maždaug 2 mėnesius ar ilgiau po gydymo šiuo vaistu Jums arba Jūsų vaikui bus skiriama kortikosteroidų, pavyzdžiui, prednizolono. Kortikosteroidais vadinami vaistai padės suvaldyti šalutinį Itvisma poveikį, pavyzdžiui, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, kuris gali pasireikšti Jums arba Jūsų vaikui po gydymo Itvisma.
- Pasakykite savo arba savo vaiko gydytojui, jeigu prieš paskiriant gydymą Itvisma arba po gydymo pasireiškia vėmimas, kad užtikrintumėte, jog Jūs arba Jūsų vaikas tinkamai suvartojo kortikosteroidų dozę.

- Prieš skiriant gydymą Itvisma arba po gydymo svarbu saugotis nuo infekcijų ir vengti tokių situacijų, kurios didina riziką pacientui susirgti infekcinėmis ligomis. Paciento globėjai ir artimieji turi laikytis apsaugos nuo infekcijos perdavimo priemonių (pvz., rankų higienos, kosėjimo ir čiaudėjimo etiketo, riboti galimus kontaktus). Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu prieš suleidžiant vaisto pasireiškė įtariamų infekcijos (pavyzdžiui, kvėpavimo infekcijos) požymių ar simptomų, tokių kaip kosulys, švokštimas, čiaudulys, sloga, gerklės skausmas ar karščiavimas, kadangi tokiu atveju vaisto leidimą gali reikėti atidėti, kol infekcijos požymiai neišnyks. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu tokių požymių ar simptomų pasireiškė po gydymo Itvisma, kadangi tai gali sukelti medicininių komplikacijų, dėl kurių gali reikėti imtis neatidėliotinų medicininių priemonių.
- Nedelsdami pasakykite savo arba savo vaiko gydytojui, jei po Itvisma vartojimo Jums arba Jūsų vaikui pasireiškia rankų, plaštakų, kojų ir (arba) pėdų tirpimas, dilgčiojimas, perštėjimas ar skausmas. Tai gali būti periferinės sensorinės neuropatijos požymiai.
- Kita svarbi informacija (paramos grupės, vietinės asociacijos).
- Gydytojo kontaktiniai duomenys.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektoriaus genomų injekcinis tirpalas
onasemnogenas abeparvovekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra onasemnogeno abeparvoveko, kurio nominalioji koncentracija yra 4×10^{13} vektoriaus genomų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra trometamino, magnio chlorido, natrio chlorido, poloksamero 188, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas (3 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į povoratinklinę ertmę
Tik vienkartiniam vartojimui

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Privaloma suvartoti per 14 dienų po gavimo
Gavimo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą at ≤ -60 °C temperatūroje.

Laikyti šaldytuve iškart gavus vaistą.

Laikyti gamintojo dėžutėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Nesunaudotus vaistus ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2038/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektoriaus genomų injekcinis tirpalas
onasemnogenas abeparvovekas
Leisti į povoratinklinę ertmę

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Itvisma $1,2 \times 10^{14}$ vektoriaus genomų injekcinis tirpalas onasemnogenas abeparvovekas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums arba Jūsų vaikui pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Jei esate vaiko, kuriam bus skiriamas Itvisma, globėjas, atkreipkite dėmesį, kad pakuotės lapelyje esantis žodis „Jūs“ reiškia vaiką, išskyrus atvejus, kai nurodyta kitaip.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šį vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Itvisma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Itvisma
3. Kaip skiriamas Itvisma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikomas Itvisma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Itvisma ir kam jis vartojamas

Itvisma yra vaistų, vadinamų genų terapija, rūšis ir, kurios sudėtyje yra veiklioji medžiaga onasemnogenas abeparvovekas. Genų terapijos vaistas veikia į organizmą įvedant geną, siekiant ištaisyti genetinį defektą. Genas patenka į ląsteles, kur jo reikia, naudojant modifikuotą virusą, nesukeliantį ligos žmonėms.

Itvisma vartojamas retai, sunkiai paveldimai ligai 5q spinalinei raumenų atrofijai (SRA) gydyti. Jis skiriamas suaugusiems, paaugliams ir vaikams nuo 2 metų, esant geno SMN1 paveldimoms mutacijoms (pokyčiams).

SRA pasireiškia, kai trūksta geno, kurio reikia būtinam baltymui, vadinamam motoneurono išgyvenamumo (angl. *survival motor neuron*, SMN) baltymu, pagaminti arba kai šio geno versija yra nenormali. Dėl SMN baltymo trūkumo žūsta raumenis kontroliuojantys nervai (motoneuronai). Todėl silpnėja ir nyksta raumenys, kol, galiausiai, prarandamas gebėjimas judėti.

Itvisma veiklioji medžiaga yra onasemnogenas abeparvovekas, kuris veikia tiekdamas visiškai funkcionuojančią SMN geno kopiją, kuri vėliau padeda organizmui gaminti pakankamai SMN baltymo motorinių neuronų išlikimui ir palaikymui.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Itvisma

Itvisma vartoti DRAUDŽIAMA

- jeigu yra alergija onasemnogenui abeparvovekui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš paskirdamas gydymą gydytojas nurodys atlikti tyrimą, kad patikrintų antikūnų kiekį Jūsų kraujyje. Tai padės nuspręsti, ar šis vaistas Jums tinkamas.

Kepenų ligos

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš skiriant šio vaisto, jeigu sergate kokioms nors kepenų ligomis. Vartojant šio vaisto gali padidėti kepenų gaminamų fermentų (baltymų) aktyvumas, kuris gali būti kepenų sutrikimo požymis arba pasireikšti kepenų pažaida. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bet kokių kepenų sutrikimo požymių, įskaitant:

- vėmimą;
- geltą (odos ar akių obuolių pageltimą) arba;
- sumažėjusį budrumo lygį (daugiau informacijos žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Prieš pradėdant gydymą Itvisma Jums bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant patikrinti kepenų veiklą. Jums bus paskirtas vaistas, vadinamas kortikosteroidu (pavyzdžiui, prednizolonas), kuris padės kontroliuoti bet kokių kepenų fermentų padidėjimą, kuris gali atsirasti po Itvisma vartojimo (žr. 3 skyrių „Kaip skiriamas Itvisma“).

Jums taip pat bus reguliariai atliekami kraujo tyrimai mažiausiai 3 mėnesius po gydymo pabaigos kepenų veiklos pokyčiams stebėti. Šie tyrimai bus atliekami dažniau pirmosiomis savaitėmis po Itvisma vartojimo, bei gydymo kortikosteroidais laikotarpiu, o vėliau – rečiau, jei Jūsų kepenų tyrimų rodikliai bus normos ribose.

Reguliarūs kraujo tyrimai

Vartojant šio vaisto gali sumažėti trombocitų kiekis kraujyje (trombocitopenija). Po to, kai Jums bus suleistas Itvisma, Jūs turite stebėti dėl galimų sumažėjusio trombocitų kiekio kraujyje požymių pasireiškimo, pavyzdžiui, stebėti, ar neatsiranda neįprastų kraujosruvų arba kraujavimo (žr. 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“). Dauguma sumažėjusio trombocitų kiekio atvejų pasireiškė per pirmąją savaitę po to, kai pacientui buvo suleistas Itvisma.

Prieš pradėdant gydymą Itvisma Jums bus atliekamas kraujo tyrimas, kuriuo bus nustatomas kraujo ląstelių (įskaitant raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų) kiekis Jūsų organizme. Jums taip pat bus atliekami reguliarūs kraujo tyrimai tam tikrą laiką po gydymo pabaigos trombocitų kiekiui stebėti.

Nervų sutrikimai, trikdančys skausmo, temperatūros ir lietimą pojūčius (periferinė sensorinė neuropatija)

Skiriant Itvisma buvo nustatyta periferinės sensorinės neuropatijos atvejų. Simptomai gali pasireikšti maždaug po trijų savaitių nuo Itvisma vartojimo. Galimi jos požymiai, į kuriuos turėtumėte atkreipti dėmesį po to, kai Jums buvo suleista šio vaisto, yra tokie: tirpimo, dilgčiojimo, badymo ar skausmo pojūtis rankose, plaštakose kojose ir (arba) pėdose. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kurių nors iš šių požymių.

Nenormalus kraujo krešulių susidarymas mažose kraujagyslėse (trombinė mikroangiopatija)

Gali pasireikšti trombinės mikroangiopatijos atvejų. Trombinė mikroangiopatija yra sunki būklė, kai mažiausiose kūno kraujagyslėse susidaro mažyčiai kraujo krešuliai. Tai susiję su trombocitopenija, kraujo trombocitų (kraujo krešėjime dalyvaujančių ląstelių) skaičiaus sumažėjimu ir raudonųjų kraujo ląstelių irimu. Jei laiku nesuteikiama pagalba, tai gali kelti pavojų gyvybei. Šie kraujo krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Gydytojas gali nurodyti patikrinti Jūsų kraują, ištirti trombocitų kiekį ir kraujospūdį. Prieš pradėdant gydymą Itvisma Jums bus atliekamas kraujo tyrimas, kuriuo bus nustatomas kreatinino kiekis kraujyje – tai rodiklis, parodantis, kaip veikia Jūsų inkstai. Galimi požymiai, į kuriuos turite atkreipti dėmesį po to, kai Jums buvo suleista Itvisma, yra lengvai atsirandanti kraujosruvos, traukuliai (priepuoliai) ar sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis. Kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškia bet kuris iš šių požymių.

Navikų susidarymo rizika dėl galimo vaisto įsiterpimo į DNR

Kai kurie genetiniai vaistai, tokie kaip Itvisma, gali įsiterpti į žmogaus organizmo ląstelių DNR. Dėl Itvisma poveikio pobūdžio šis vaistas gali prisidėti prie padidėjusios navikų susidarymo rizikos. Turėtumėte tai aptarti su gydytoju. Jums nustatius naviką, gydytojas gali paimti mėginių tolesniam ištyrimui.

Infekcijos

Prieš arba po gydymo Itvisma pasireiškianti infekcija (pvz., peršalimas, gripas arba bronchiolitas) gali sukelti sunkesnių komplikacijų. Paciento globėjai ir kiti artimai bendraujantys asmenys turi laikytis apsaugos nuo infekcijos perdavimo priemonių (pvz., rankų higienos, kosėjimo ir čiaudėjimo etiketo, riboti galimus kontaktus). Jūs turite stebėti dėl galimų infekcijos požymių pasireiškimo, pavyzdžiui, stebėti, ar neatsiranda kosėjimas, švokštimas, čiaudėjimas, sloga, gerklės skausmas arba karščiavimas. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu **prieš** gydymą Itvisma arba **po jo** pastebėtumėte kokių nors pasireiškiančią infekciją rodančių simptomų. Jei prieš gydymą Itvisma sergate infekcija, gydytojas gali atidėti gydymą, kol infekcija išnyks.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Po to, kai Jums paskiriamas gydymas Itvisma, Jūs negalėsite būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donoru. Taip yra todėl, kad Itvisma yra genų terapijos vaistas.

Kiti vaistai ir Itvisma

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Skiepijimai

Kortikosteroidai gali paveikti organizmo imuninę (apsaugos) sistemą, todėl gydytojas gali nuspręsti atidėti kai kuriuos skiepijimus, kol Jums skiriamas gydymas kortikosteroidais (žr. 3 skyrių „Kaip skiriamas Itvisma“). Jeigu turite kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėra duomenų apie Itvisma vartojimą nėščioms ar žindančioms moterims. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdami gydymą Itvisma pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei jaučiate svaigulį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Pirmiausia pasitarkite su gydytoju.

Itvisma sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 3 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas Itvisma

Rekomenduojama Itvisma dozė yra $1,2 \times 10^{14}$ vektoriaus genomų (vg). Itvisma Jums bus suleistas tik VIENĄ kartą.

Itvisma bus skiriamas ligoninėje, prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant pacientus, sergančius SRA.

Itvisma leidžiamas injekcijos į juosmens sritį būdu. Ši injekcija, vadinama juosmenine punkcija, atliekama įduriant adatą į aplink nugaros smegenis esančią ertmę. Jums taip pat gali būti paskirta vaisto, kad šios procedūros metu labiau atsipalaiduotumėte arba pamiegotumėte. Jūsų priežiūra po Itvisma suleidimo pasirūpins gydytojas.

Jums taip pat bus skiriama geriamojo prednizolono (ar kito kortikosteroido), pradedant likus 24 valandoms iki skiriant Itvisma. Kortikosteroido dozė taip pat priklausys nuo Jūsų kūno svorio. Gydytojas nustatys, kokią bendrąją dozę skirti.

Jums bus skiriamas gydymas kortikosteroidu kasdien maždaug 2 mėnesius po Itvisma dozės suleidimo arba kol Jūsų kepenų fermentų aktyvumas sumažės iki priimtino lygmens. Gydytojas pamažu mažins skiriamo kortikosteroido dozę, kol gydymas galės būti visiškai nutrauktas. Pasakykite gydytojui, jei prieš vartodami kortikosteroidų dozę arba ją pavartoję vėmėte; tuomet gydytojas galės įsitikinti ar gavote visą vaisto dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireiškia bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kraujosruvos ar kraujavimai ilgiau nei įprastai, jeigu susižalojote – tai gali būti pernelyg mažo trombocitų skaičiaus kraujyje požymis (trombocitopenija);
- nervų sutrikimai, trikdantys skausmo, temperatūros ir lietimą pojūčius (periferinė sensorinė neuropatija);
- pojūčiai kaip tirpimas, dilgčiojimas ir badymas (parestezija);
- sumažėjęs lytėjimo ar jutimo pojūtis (hipestezija).

Jeigu Jums pasireiškia bet koks kitas šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Toks poveikis gali būti:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- nosies ir gerklės (viršutinių kvėpavimo takų) infekcija;
- karščiavimas;
- vėmimas;
- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- padidėję kepenų fermentų aktyvumo rodmenys kraujo tyrime;
- svaigulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikomas Itvisma

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Toliau pateikiama informacija skirta sveikatos priežiūros specialistams, kurie paruoš ir suleis šio vaisto.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Flakonas bus transportuojamas užšaldytas (-60 °C ar žemesnėje temperatūroje).

Laikyti gamintojo dėžutėje.

Gavus flakoną, jį reikia nedelsiant laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, gamintojo dėžutėje. Gydymą Itvisma reikia pradėti per 14 dienų nuo flakono gavimo.

Atšildyto vaisto pakartotinai užšaldyti negalima. Jį galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje gamintojo dėžutėje ne ilgiau kaip 14 dienų.

Įtraukus vaisto dozę į švirkštą, jį galima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, įskaitant ne ilgesnį kaip 5 valandų laikotarpį, kai vaistą galima laikyti ne šaldytuve per šį 24 valandų laikotarpį.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų. Nesuvertotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo reikalavimų. Kadangi šį vaistą suleis gydytojas, jis bus atsakingas už tinkamą vaisto atliekų tvarkymą. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Itvisma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra onasemnogenas abeparvovekas. Kiekviename flakone su 3 ml tirpalo yra $1,2 \times 10^{14}$ vektoriaus genomų onasemnogeno abeparvoveko.
- Pagalbinės medžiagos yra trometaminas, magnio chloridas, natrio chloridas, poloksameras 188, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti) ir injekcinis vanduo (taip pat žr. 2 skyriaus poskyrį „Itvisma sudėtyje yra natrio“).

Itvisma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Itvisma yra skaidrus ar šiek tiek drumstas, bespalvis arba baltšvas injekcinis tirpalas.

Itvisma tiekiamas dėžutėje po vieną flakoną, kuriame yra nominalus 3 ml užpildymo tūris. Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Registruotojas

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Airija

Gamintojas

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu: prieš vartojimą žr. Preparato charakteristikų santrauką (PCS).

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Tvarkymas

- Itvisma reikia tvarkyti laikantis aseptiškai steriliomis sąlygomis.
- Prieš leidžiant į povoratinklinę ertmę, Itvisma reikia sušildyti iki kambario temperatūros. Itvisma reikia atšildyti laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje) maždaug 4 valandas arba kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) maždaug 1 valandą.
- Itvisma yra skaidrus ar šiek tiek drumstas, bespalvis arba balkšvas tirpalas. Šio vaistinio preparato vartoti negalima, jeigu atšildžius užšaldytą vaistinį preparatą ir prieš vartojimą tirpale matomos dalelės, tirpalas yra drumstas arba pakitusi jo spalva.
- Negalima purtyti.
- Atšildyto vaistinio preparato pakartotinai užšaldyti negalima.
- Atšildžius Itvisma reikia kuo greičiau suleisti. Įtraukus visą dozės tūrį į švirkštą, jį galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje) ne ilgiau kaip 24 valandas, įskaitant ne ilgesnį kaip 5 valandų laikotarpį, kai vaistinį preparatą galima laikyti ne šaldytuve per šį 24 valandų laikotarpį. Jeigu per šį laikotarpį vaistinis preparatas nesuvartojamas, švirkštą su vektoriumi reikia išmesti.

Ruošimas

- Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).
- Ruošiant arba suleidžiant Itvisma reikia dėvėti asmens apsaugos priemones (įskaitant pirštines, apsauginius akinius, laboratorinį chalātą ir rankoves).
- Ruošiantis suleisti šį vaistinį preparatą, būtina užtikrinti, kad su Itvisma tirpalu besiliečiančių komponentų paviršiai būtų pagaminti iš toliau pateiktoje lentelėje išvardytų suderinamų medžiagų. Prietaiso komponentai turi būti skirti naudoti į povoratinklinę ertmę arba į stuburo kanalą.

Injekcijos komponentų medžiagos, suderinamos su Itvisma

Komponentas	Gamybai naudojamos medžiagos
18–19 G dydžio adata vaistinio preparato įtraukimui, daugiausia 40 mm ilgio	Nerūdijantis plienas
5–10 ml švirkštas ^a	Polipropilenas
Švirkšto dangtelis ^a	Polipropilenas, polietilenas arba metakrilato-akrilonitrilo-butadieno-stirenas
22–27 G dydžio spinalinė adata, daugiausia 156 mm ilgio	Nerūdijantis plienas
^a Neturi būti pagaminti iš polivinilchlorido (PVC), bisfenolio-A (BPA), bis(2-etilheksil) ftalato (DEHP) ar latekso.	

Vartojimas

- Prieš pat dozės suleidimą visą flakono turinį reikia įtraukti į švirkštą, pašalinti iš švirkšto orą, patikrinti, ar švirkšte yra reikiamas 3 ml dozės tūris, uždengti švirkštą dangteliu ir jį nunešti į injekcijos suleidimui skirtą vietą.
- Atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, reikia apsvarstyti sedacijos poreikį.
- Galima apsvarstyti vaizdinimo metodų taikymą, siekiant tiksliai atlikti injekciją į povoratinklinę ertmę.
- Paciento būklę reikia įvertinti prieš ir po injekcijos į povoratinklinę ertmę, siekiant nustatyti galimas su juosmenine punkcija susijusias būkles, kad būtų išvengta sunkių su procedūra susijusių komplikacijų.
- Prieš vartojimą reikia pašalinti 3 ml smegenų skysčio naudojant juosmeninės punkcijos adatą.
- Itvisma leidžiamas kaip vienkartinė injekcija į povoratinklinę ertmę (*bolus*) per maždaug 1–2 minutes.
- Po injekcijos į povoratinklinę ertmę rekomenduojama pacientą paguldyti į Trendelenburgo padėtį (atsižvelgiant į jo klinikinę būklę).

Atsitiktinis poveikis

Reikia vengti atsitiktinio Itvisma poveikio.

Patekus ant odos, paveiktą vietą reikia kruopščiai plauti muilu ir vandeniu mažiausiai 15 minučių.

Patekus į akis, paveiktą vietą reikia kruopščiai praplauti vandeniu mažiausiai 15 minučių.

Visą išsiliejusi Itvisma vaistinį preparatą reikia nuvalyti sugeriančiu marlės tamponu, o išsiliejimo vietą pirmiausia reikia dezinfekuoti baliklio tirpalu, o po to – alkoholinėmis servetėlėmis. Visas valymui naudotas medžiagas reikia sudėti į dvigubus maišelius ir tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo reikalavimų.

Tvarkymas

Visas medžiagas, kurios galėjo liestis su Itvisma (pvz., flakoną, visas injekcijai naudojamas medžiagas, įskaitant sterilius apdangalus ir adatas), reikia tvarkyti laikantis vietinių biologinių atliekų tvarkymo reikalavimų.